

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**2017-2018 GRİP SEZONUNDA 0-18 YAŞ ARASI  
ÇOCUKLARDA KOMORBİDİTENİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. ONUR TOSUN**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. ALİ AĞAÇFİDAN**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL 2019**

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Onur TOSUN

## İTHAF

Bu tezi bana hiçbir desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde çok büyük katkısı olan annem Sevil Tosun'a ve babam Mehmet Tosun'a ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim sırasında her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali AĞAÇFİDAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Çiğdem KAYACAN, Prof. Dr. Nezahat GÜRLER, Prof. Dr. Betigül ÖNGEN, Prof. Dr. Şengül DERBENTLİ, Prof. Dr. Bülent GÜRLER, Prof. Dr. Osman Şadi YENEN, Prof. Dr. Meltem UZUN, Prof. Dr. Özden BÜYÜKBABA BORAL, Prof. Dr. Derya AYDIN, Prof. Dr. Zayre ERTURAN, Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ, Prof. Dr. Zerrin AKTAŞ, Prof. Dr. Dilek ŞATANA, Prof. Dr. Yaşar Ali ÖNER, Prof. Dr. Yıldız YEĞENOĞLU, Prof. Dr. Sebahat AKSARAY, Doç. Dr. Rıza Adaleti, Doç. Dr. Yaşar NAKİPOĞLU, Doç. Dr. Sevim Meşe, Doç. Dr. Hayriye Uysal, Doç. Dr. Lütfiye ÖKSÜZ, Doç. Dr. Gülseren AKTAŞ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Bahar AKGÜN KARAPINAR, Dr. Aynur VELİEV, Dr. Mehmet Akif DURMUŞ, Dr. Aygün MEHDİYEVA, Dr. Cihan YEŞİLOĞLU, Dr. İlvana ÇAKLOVİCA, Dr. Günel MUSAYEVA, Dr. Gözde ÖZTÜRK ALTINYURT, Dr. Kamran NURİYEV, Ar. Gör. Gonca ERKÖSE GENÇ, Biyo. Ayşegül ŞAHİN AYDIN, Biyo. Kenan AKBULUT, Biyo. Öner KİPRİTÇİ, PhD. Dr. Kutay SARSAR, PhD. Dr. Osman KÖKSAL, Doktora Öğr. Aykut KURT, Biyo. Nermin TEKSOY, Msc Biyo. Neslihan CİHANOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın yürütülmesi sırasında bilimsel desteğini sağlayan Dr. Mustafa ÖNEL, Uzm. Derya ÖNEL, Uzm. Mürvet BOZACI, laborant Zeycan ÇINAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen annem Sevil TOSUN, babam Mehmet TOSUN, abim Mustafa TOSUN ve kardeşim Mahmut TOSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                           |      |
|-----------------------------------------------------------|------|
| BEYAN.....                                                | İİ   |
| İTHAF.....                                                | İİİ  |
| TEŞEKKÜR.....                                             | İV   |
| İÇİNDEKİLER.....                                          | V    |
| TABLolar LİSTESİ.....                                     | Vİİ  |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....                      | Vİİİ |
| ÖZET .....                                                | İX   |
| ABSTRACT.....                                             | X    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                     | 11   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                   | 12   |
| 2.1. İnfluenza virüsü özellikleri ve hücre döngüsü .....  | 12   |
| 2.2. İnfluenza virüsünün sınıflanması.....                | 14   |
| 2.3. İnfluenza virüslerinin tarihçesi.....                | 14   |
| 2.4. İnfluenza hastalığı.....                             | 15   |
| 2.5. İnfluenzanın komplikasyonları .....                  | 16   |
| 2.6. İnfluenza ayırıcı tanısı.....                        | 17   |
| 2.7. İnfluenza Epidemiyoloji.....                         | 18   |
| 2.7.1. Sezonallik ve Bulaşması .....                      | 18   |
| 2.7.2. Global hastalık yükü .....                         | 19   |
| 2.8. Çocuklarda risk grupları.....                        | 20   |
| 2.9. Yeni soyların yeniden düzenlenmesi ve kurulması..... | 21   |
| 2.10. İnfluenzanın tedavisi .....                         | 22   |
| 2.10.1. Adamantanlar .....                                | 22   |
| 2.10.2. Nöraminidaz inhibitörleri.....                    | 23   |
| 2.11. İnfluenzanın patogenezi ve virülans faktörleri..... | 24   |
| 2.11.1. Hemaglutinin.....                                 | 24   |
| 2.11.2. Nöraminidaz.....                                  | 25   |
| 2.11.3. Polimeraz genleri ve PB1-F2 .....                 | 25   |
| 2.11.4. Nonstructural Protein 1 .....                     | 25   |
| 2.12. İnfluenza aşısı .....                               | 25   |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                             | 27 |
| 3.1. Örneklerin Hazırlanması:.....                                                  | 27 |
| 3.2. QIAGEN EZ1 VIRUS Mini Kit V2 İle Ekstraksiyon.....                             | 28 |
| 3.3. Kitin İçeriği:.....                                                            | 29 |
| 3.4. Temiz odadaki işlemler.....                                                    | 30 |
| 3.5. İstatistik ve Verilerin Analizi.....                                           | 30 |
| 4. BULGULAR.....                                                                    | 31 |
| Tablo 1. Bütün Hastaların Klinik Bulguları ve Demografik Özellikleri.....           | 33 |
| Tablo 2. İnfluenza Pozitif Hastarın Klinik Bulguları ve Demografik Özellikleri..... | 34 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                    | 35 |
| 6. KAYNAKLAR.....                                                                   | 37 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                                       | 46 |

**TABLÖLAR LİSTESİ**

**Tablo 1.** Bütün Hastaların Klinik Bulguları ve Demografik Özellikleri

**Tablo 2.** İnfluenza Pozitif Hastaların Klinik Bulguları ve Demografik Özellikleri



**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

RNA: Ribonükleik asit

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

HA: Hemagglütinin

NA: Nöraminidaz

NS-1: Yapısal olmayan protein 1

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ILI: İnfluenza benzeri enfeksiyon

ALRI: İnfluenza ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu

FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi

ARDS: Akut respiratuvar stres sendromu

HPAI: Yüksek derecede patojenik kuş gribi

LAIV: Zayıflatılmış influenza aşıları.

TIV: Üç valanlı influenza aşıları

QIV: Dört valanlı influenza aşıları

## ÖZET

İnfluenza virüsleri *Orthomyxoviridae* ailesinde bulunan, segmentli, negatif iplikli, RNA virüsleridir. İnfluenza virüsleri genellikle öksürük ve diğer solunum yolu ile ilişkili semptomların olduğu hastalık tabloları yapar. İnfluenza virüsleri sistemik semptomlardan ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar ve miyaljiye sebep olabilir.

Çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine gelen ve serviste yatan, Ekim 2017 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında çeşitli klinik tablolarla başvuran 0-18 yaş grubundaki hastaların İnfluenza PCR test sonuçları hastane otomasyon sisteminden alınarak, hastaların geriye dönük klinik ve epidemiyolojik bilgileri değerlendirilmiştir.

Çalışmada incelenen toplam hasta sayısı 880 olup tüm hastalar 0-18 yaş aralığındadır. Yaş grupları açısından hasta sayıları değerlendirildiğine; 444 hastanın 0-2 yaş aralığında, 256 hastanın 3-6 yaş aralığında, 117 hastanın 7-12 yaş aralığında ve 63 hastanın 13-18 yaş aralıklarında oldukları belirlenmiştir. Hastaların 499'u erkek, 391'i ise kadın hasta olup ayrıca 431 hastanın hastanede yatışının yapıldığı, 449 hastanın ise ayaktan başvuru yaptıkları tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 324'ünde (%36,8) en az bir komorbiditenin mevcut olduğu görülmüştür.

Hastaların 157'sinde (%17,8) influenza pozitif saptanmış olup bu hastaların 92'si influenza A (H1N1), 57 hastanın influenza B, 8 hastanın ise influenza A (H3N2) açısından pozitif bulundukları tespit edilmiştir. Yaş grupları açısından inceleme yapıldığında influenza pozitifliği 0-2 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Komorbiditeler açısından incelendiğinde ise astım ve metabolik hastalıklar İnfluenza pozitif grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer komorbiditeler açısından pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamız ve benzer çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde; influenza açısından araştırılacak hastaların komorbiditelerinin araştırılması, hastalığın seyrini, hastaneye yatış ihtiyacını ve süresini etkileyebilecek faktörler olduğunu ve bu hasta grubunda irdelenmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza Virüsü, Komorbidite, Pediatrik Hastalar

## ABSTRACT

Influenza viruses are segmented, negative stranded RNA viruses in the *Orthomyxoviridae* family. Influenza viruses often cause diseases associated with cough and other respiratory symptoms. Influenza viruses may cause fever, chills, weakness, headache, dizziness, gastrointestinal disturbances and myalgia from systemic symptoms.

In our study, The influenza PCR test results of patients aged 0-18 years who were admitted to the outpatient clinics of Pediatrics Department of Istanbul Medical Faculty between October 2017 and May 2018 were evaluated. The results were taken from the hospital automation system. In this study, the clinical and epidemiological data of these patients were evaluated retrospectively and their findings were obtained.

The total number of patients was 880 and all patients were between 0-18 years of age. Considering the number of patients in terms of age groups; It was determined that 444 patients were between 0-2 years old, 256 patients between 3-6 years old, 117 patients between 7-12 years of age and 63 patients between 13-18 years of age. 499 of the patients were male and 391 were female and 431 patients were hospitalized and 449 patients were admitted as outpatients. At least one comorbidity was present in 324 (36.8%) of the patients included in the study.

Influenza was found to be positive in 157 (17.8%) of the patients, and it was found that 92 of these patients were positive for influenza A (H1N1), 57 for influenza B and 8 for influenza A (H3N2). When examined in terms of age groups influenza positivity was found to be statistically higher in the age group of 0-2 ( $p=0.001$ ). In terms of comorbidities, asthma and metabolic diseases were found to be significantly higher in the influenza positive group and no significant difference was found between the positive and negative groups in terms of other comorbidities. When our study and similar studies were evaluated together; the investigation of the comorbidities of the patients to be investigated in terms of influenza shows the importance of examining the course of the disease, the need for hospitalization and the duration of hospitalization and the importance of examining them in this patient group.

**Key Words:** Influenza Viruses, Comorbidity, Pediatric Patients

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfluenza virüsleri *Orthomyxoviridae* ailesinde bulunan, segmentli, negatif iplikli, RNA virüsleridir. Nükleotid Sekanslarının ayrışmasına dayalı olarak fonksiyonel kodlama stratejileriyle A,B,C ve D olarak adlandırılan 4 tipe ayrılmıştır [1].

Günümüzde influenza tanısında üç yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar ayaktan başvuran hastalar için bakım noktası testi olarak geçen antijen tespiti yapılan immun kromatografik yöntemler, floresan antikor testleri ve virüs genomunun gösterildiği gerçek zamanlı PCR temelli testlerdir.

Floresan antikor testi, burun sürüntüsü veya burun yıkantı sıvısındaki virüsü tanıyan antikorlara bağlı boyaların floresansının mikroskopide tespit edildiği, on yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem hızlı antijen testlerinden daha duyarlı ve spesifiktir ancak sonucun elde edilmesi birkaç saat sürebilir. Özel eğitilmiş personel ve deneyim gerektirir [1]. Bu yöntem birçok merkezde, hızlı ve hassas analiz olanakları tanıyan gerçek zamanlı PCR analizlerinin kullanıldığı sistemlerle değiştirilmiştir. PCR yöntemi, hızlı geri dönüş süreleri ve diğer tüm yöntemlere kıyasla gelişmiş duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca virüslerin tür, alt tür ve soy düzeyinde tanımlanabilmesine olanak sağlar [2, 3]. Bununla beraber, en yaygın direnç mutasyonlarının göstergelerini sağlamak için viral genomun bölümlerini hızla dizelemek için benzer yöntemler mevcuttur [4, 5].

Çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve serviste yatan, Ekim 2017 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında çeşitli klinik tablolarla başvuran 0-18 yaş grubundaki hastaların Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı, Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiş olan İnfluenza PCR testi sonuçları hastane otamasyon sisteminden alınarak incelenmesi ve bu hastaların geriye dönük klinik ve epidemiyolojik bilgileri değerlendirilerek çalışma bulgularının elde edilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnfluenza virüsü özellikleri ve hücre döngüsü

İnfluenza virüsleri 80-120 nanometre boyutlarında, küresel veya filamentli formlarda olan yüzeyinde hemaglütinin (HA) ve nörominidaz (NA) adında glikoproteinlere sahip olan zarflı virüslerdir. Hemaglütinin viral bağlanma proteindir ve reseptör bağlanma bölgesi molekülün küresel olan baş bölgesinde yerleşiktir. Çubuk şeklindeki her bir hemaglütinin proteinin yaklaşık 14 nanometre uzunluğunda ve 4 nanometre çapındadır [6].

Hemaglütinin influenza A ve B virüslerinin temel bağlanma proteindir. Yapısal olarak hemaglütinin, kazanılmış hücre zarı boyunca konumlanmış küresel bir baş kısmına ve virüsün protein kabuğuna doğru çıkıntı yapan bir füzyon bölgesine sahip olan, virüs içinde trimer olarak bulunan bir glikoproteindir [7, 8].

Yeni oluşmuş bir hemaglütinin (HA0 olarak adlandırılır), furin benzeri bir proteazın aracılık ettiği bir yarıлма basamağı vasıtasıyla proteolitik olarak aktifleşme basamağından geçmekte ve bunun sonucunda membran füzyonu sırasında önemli yapısal değişiklikler yapabilen HA1 ve HA2 alt birimleri ortaya çıkmaktadır [7, 9].

Hemaglütininin evrimsel olarak korunmuş reseptör bağlama bölgesinin hücre yüzeyi sialik asit moleküllerine bağlanması, viryonların endositoz yoluyla asidik endozom içine içselleştirilmesine izin verir. Virüsün yakalanan hücre zarını kapsayan bir iyon kanalı olan M2 proteini, viryonun içini asitleştirerek, virüs zarfının endozomla hemaglütinin aracılı füzyonunu "yay hareketi" uzantısı yoluyla tetikler. Bu membranların birleşmesi ve sitoplazma ile virion içi arasında bir açıklığın oluşmasıyla sonuçlanır [10, 11]. Bu birleşme, viral ribonükleik asitlerin ve RNA polimeraz kompleksini (PB2, PB1 ve PA) oluşturan proteinlerin sitoplazmaya salınmasını sağlar [1].

Viral RNA'lar (vRNA) ve polimeraz kompleks proteinleri, bir (+) iplikçikli kopya-RNA ara maddesi (cRNA) kullanılarak (+) anlamlı mRNA'ların üretimi ile birlikte (-) anlamlı gen segmentlerinin transkripsiyonunun yapıldığı çekirdeğe hareket eder [12, 13]. Yeni oluşmuş (-) iplikçikli viral RNA'lar (vRNA'lar) NP ile vRNP'lere dahil edilir ve nükleer eksport proteini NS-2 ve matris proteini 1 (M1) yoluyla

çekirdekten dışarı çıkar[14]. mRNA çekirdeği terk eder ve aksesuar, yapısal ve glikoproteinlerin sentezi için şablon olarak hareket eder. Öncelikle M1 proteini olmak üzere yapısal proteinler, hücre zarında toplanır, montaj başlatılır ve tomurcuklanmaya hazırlanır [15].

Glikoproteinler, HA ve NA, hücre zarına sokuldukları montaj bölgesine gitmeden önce, glikanların eklenmesi de dahil olmak üzere, katlanıp post-translasyonel modifikasyon için endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi organeli üzerinden geçirilir [16-18]. Olgun viryonların tomurcuklanması, hücre yüzeyindeki sialik asitleri yeni doğan viryondaki HA'lardan temizleyen NA'nın sialidaz aktivitesi ile kolaylaştırılır [19, 20].

Yapısal olmayan ve aksesuar proteinler tipik olarak virüse dahil edilmez [1]. Yapısal olmayan protein NS-1, temel olarak antiviral tepkiyi önlemede hücre içinde birçok fonksiyona sahiptir [21]. İnfluenza A ve B virüsü NS-1 proteinleri, hedefledikleri spesifik interferon uyarıcı genlerinde ve diğer hücresel bağlanma noktalarında farklılık gösterir, ancak yaşam döngüsünde benzer bir rol oynar [22]. PB1 gen segmentinin +1 okuma çerçevesindeki alternatif bir başlangıç kodonundan eksprese edilen yardımcı protein PB1-F2, genomda değişken olarak bulunur ve uzunluk bakımından değişkendir [23-25]. PB1-F2 tam uzunluktaki sürüm olarak mevcut olduğunda, hücre ölümüne neden olan ve bir enflamatuvar yanıtı tetikleyen mitokondriyi hedefler [23, 26-28]. Diğer birçok yardımcı proteinlerin işlevleri henüz açıklığa kavuşturulmaktadır, ancak birçoğunun viral ve hücresel gen düzenlemesini etkilediği görülmektedir [1].

Kuşlarda hemaglütininlerin proteazlarla yarıma yeteneği patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Triptaz Clara gibi avirulan virüslerin hemaglütininlerini yarabilen proteazlar, virüsün solunum ve gastrointestinal mukoza hücrelerine dağıtılmasıyla sınırlandırır. Bunların birlikte birkaç bazik amino asitin yarıma bölgesine eklenmesi, hemaglütininin her yerde bulunan hücresel furin benzeri proteazlarla yarıma özelliği kazanır [29]. Hemaglütininlerin parçalanabilirliğinin insanlarda patogeneizdeki rolü halen bilinmemektedir [6].

Viral nöraminidaz, sialik asit içeren glikoproteinlerden terminal sialik asitlerin (N-asetil nöraminik asit) uzaklaştırılmasını katalizleyen bir enzimdir. Nöraminidaz çıkıntıları çubuk şeklinden ziyade mantar şeklindedir. Sağlam bir nöraminidaz başağı,

herbiri 58.000 Da nöraminidaz polipeptit tetramerinden oluşur. Enzimin aktif bölgesi mantar şeklindeki başın iç kısmındadır [6].

## 2.2. İnfluenza virüsünün sınıflanması

İnfluenza virüsleri *Orthomyxoviridae* ailesinde bulunan, segmentli, negatif iplikli, RNA virüsleridir. Nükleotid Sekanslarının ayrışmasına dayalı olarak fonksiyonel kodlama stratejileriyle A,B,C ve D olarak adlandırılan 4 tipe ayrılmıştır [1]. İnfluenza B virüsleri 100 ile 350 yıl önce influenza A virüslerinden evrimsel olarak ayrılmış ve stabil bir şekilde insana adapte olmuştur [30]. İnfluenza B virüsleri, 8 RNA gen segmentine kodlanmış ve yaşam döngüleri için önemli 10 proteinin homolog versiyonuna sahip influenza A virüsleriyle işlevsel bir organizasyonel stratejiyi paylaşmaktadır [1].

İnfluenza A virüsleri sürekli olarak hayvan rezervuallarından insanlara geçen, bireysel enfeksiyonlara ve zaman zaman sınırlı salgınlara neden olan zoonozlardır [31]. Yüzyıllık sürede birkaç kez bu zoonotik türlerden biri endemisite oluşturmakta ve tipik olarak yeni dekad boyunca dolaşımda kalmaktadır. İnsan influenza A soyları bu kısa evrimsel süre boyunca tamamen ayrılmaz ve sıklıkla domuz gibi hayvanlara geri döner [32]. İnfluenza B virüsü için de türler arası geçiş gösterilmekle birlikte (insandan liman foklarına), influenza B ve C virüsleri insana adapte olurken ağırlıklı olarak tekrar başka türlere geçememektedir [33].

İnfluenza A virüsleri iki yüzey glikoproteini olan hemaglütinin ve nörominidazın serolojik karakterizasyonu yoluyla alt tiplenir. Hemaglütinin ve nörominidaz virüsün ana antijenleri olduğu için tarihsel olarak bu isimlendirme yöntemi benimsenmiştir [1]. Şimdiye kadar doğada 18 HA ve 11 NA alt türü tanımlanmıştır [34]. Bu alt tiplerin çoğunluğu ve olası HA-NA kombinasyonlarının çoğu dünyadaki vahşi kuş rezervuarlarında bulunur [35]. Bu alt tiplerin çeşitliliği tavuklar, ördekler, hindi ve bıldırcın gibi evcil kümes hayvanlarında salgınlara neden olabilmektedir. Domuz, at, kedi ve köpek gibi memelilerde daha sınırlı bir yayılım mevcuttur [1].

## 2.3. İnfluenza virüslerinin tarihçesi

İnfluenza virüsü son 400 yıldır bir ila üç yılda bir tekrarlayan ateşli solunum hastalığı salgınlara neden olmaktadır. Hastalık döküntü gibi karakteristik bir belirtiyel

ilişkili olmasa da, yüksek atak oranı, salgının patlayıcı niteliği, öksürük sıklığı geçmişteki salgınların tanımlanmasına izin vermiştir [6].

Hirsch, 1173-1875 tarihleri arasında ortalama 2-4 yıllık aralıklarla meydana gelen 299 adet salgını ortaya koymuştur [36]. 21 milyon insanın öldüğü tarihteki kayıtlı en büyük salgın 1918-1919 yılları arasında üç grip dalgası şeklinde olmuştur [37].

Modern influenza anlayışı 1933'te İnfluenza A virüsünün genlinciklerde izole edilmesiyle Smith tarafından başlatılmıştır [38]. İnfluenza B virüsü 1934'te Francis tarafından [39] ve İnfluenza C virüsü 1950'de Taylor tarafından izole edilmiştir [40]. 1936'da Burnet tarafından influenza virüsünün embriyonlu tavuk yumurtalarında yetiştirilebileceği keşfi, virüsün özelliklerinin ve inaktive edilmiş influenza aşılarının gelişiminin kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak sağlamıştır [41]. İnfluenza virüslerinin büyümesi için hayvansal hücre kültürü sistemleri 1950'de geliştirilmiştir [42]. Hirst tarafından 1941'de keşfedilen hemagglütinasyon fenomeni virüsün ve spesifik antikorun ölçümü için basit ve ucuz yöntemlerin gelişmesine olanak sağlamıştır [43].

#### **2.4. İnfluenza hastalığı**

İnfluenza, 2-3 günlük kısa bir kuluçka süresine sahiptir. Hastalık tablosu, kuluçkanın ardından hem solunum hem sistemik semptomlar ile birlikte ortaya çıkar. Sistemik semptomların klinik seyirde baskın olduğu ilk birkaç günün ardından hastalık tablosunda bir geçiş gerçekleşir. Sistemik semptomlar azalır. Öksürük ve diğer solunum yolu ile ilişkili semptomlar daha belirgin hale gelmeye başlar. Sistemik semptomlar ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal rahatsızlıklar ve miyaljiyi içerir. Eritematöz makülopapüler döküntü kısa süre görülebilir, ancak sık görülen veya belirgin bir enfeksiyon belirtisi değildir. Sık görülen solunum yolu semptomları öksürük, boğaz ağrısı, rinit, burun tıkanıklığı ve göz tahrişini içerir. Öksürük prodüktif veya nonprodüktif olabilir, haftalarca veya daha uzun süre kalabilir. Ergenlerde ve büyük çocuklarda görülen hastalıklar genellikle yetişkinlere benzer şekilde ateş, öksürük ve miyalji semptomlarıyla seyreder. Küçük çocuklarda öksürük daha az belirgindir ve bebeklerde bazen tamamen görülmeyebilir. Gastrointestinal semptomlar küçük çocuklarda sık görülür ve kusma, ishal veya karın ağrısı şeklinde kendini gösterir. Bebeklerde ateş ve ishal, tek bulgu olarak gözükabilir [1]. 2009 H1N1 salgını sırasında özellikle büyük çocuklarda ve yetişkinlerde gastrointestinal semptomatoloji, mevsimsel gripte gözlenenenden daha yaygın olarak gözlenmiştir [44,

45]. Apne ve sepsis benzeri sendrom, yenidoğanlarda ve bebeklerde ortaya çıkabilir. Vakaların %5 ila %30 enfeksiyon asemptomatik seyirlidir, bu oran suştan suşa göre değişebilmektedir [46, 47].

İnfluenza olan çocukların çoğunda normal beyaz kan hücresi sayımı vardır, ancak hem lökopeni hem de lökositoz görülebilir. Nötrofillerin baskın olduğu lökositoz sekonder bakteriyel enfeksiyonun bir işareti olabilir. Ancak bu durum komplike olmayan influenza olgularında da ortaya çıkabilir. Kan biyokimyası, dehidratasyon ve komplikasyonlar olmadıkça normaldir [1]. İnfluenza A ve influenza B klinik olarak ayırt edilemez. Ancak spesifik suşlar, bazı klinik durumlar için öncelikli neden olarak düşünülebilir. İnfluenza B'nin küçük çocuklarda hastalık oluşturma ihtimali yetişkinlere nazaran daha yüksektir [48].

## 2.5. İnfluenzanın komplikasyonları

Çocuklardaki influenza enfeksiyonlarında, hem viral hem de bakteriyel komplikasyonlar sık görülür. Otitis media, sinüzit ve pnömoni, primer viral enfeksiyondan veya tabloya eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklı görülebilir. Laringotrakeobronşit (krup) küçük çocuklarda akut influenza belirtisi olabilir [1]. Viral pnömoni tablosu, 2009 H1N1 pandemi suşunda diğer influenza A ve B suşlarına nazaran özellikle büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yaygın olarak görülmüştür [49-52].

İnfluenza ile ilişkili otitis media, yalnızca virüs kaynaklıysa hafif, seröz bir eksüda olarak ortaya çıkabilir. Ancak küçük çocuklarda, karışık viral-bakteriyel enfeksiyonlar yaygındır ve ağırlı, pürülan bir eksüda oluşabilir. Sinüzit belirtileri influenza enfeksiyonları sırasında sık görülür ve etkilenen kişilerin önemli bir kısmında bilgisayarlı tomografide sinüslerde opaklaşma görülür. Bakteriyel sinüzit ikincil bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir, artmış ağrı ve iyileşme döneminden başından sonra ateşin geri dönüşü şeklinde kendini gösterir [1].

Akut influenza sırasında, hepatik transaminazların hafif yükselmeleri görülür. Salisilat maruziyetinde, steatozun eşlik ettiği, karaciğer enzimlerinin ciddi şekilde yükseldiği Reye sendromu tablosu görülebilir. Şiddetli nörolojik semptomlar influenza ile ilişkilendirilebilir [53]. Bu semptomlar neredeyse sadece, virüsle hiç karşılaşmamış ve hiç influenza aşısı olmamış küçük çocuklarla sınırlıdır [54, 55]. Hafif nörolojik komplikasyonlar, önceden varolan nörolojik bozukluğu olan hastalarda daha sık görülür

[56]. Febril nöbetler, daha önce nöbet bozukluğu tanısı olan veya olmayan küçük çocuklarda göreceli olarak sık görülür ve komplike değildir. Çocukluk çağındaki tüm ateşli nöbetlerin %30'a kadarı influenza nedeniyledir [57, 58].

## 2.6. İnfluenza ayırıcı tanısı

İnfluenza, çeşitli klinik sendromlar olarak görülebildiğinden ayırıcı tanısı geniş olan bir hastalıktır. Bu durum özellikle öksürük gibi genel enfeksiyon bulguları bulunmayan bebeklerde geçerlidir. Belirli hastalık tezahürlerine göre, diğer bir çok patojen birincil neden veya tabloya eşlik eden patojen olabilir [1]. Spesifik respiratuvar virüslerin klinik tanımlarının doğruluğu çok düşüktür. İnfluenzanın klinik teşhisi için %38 kadar düşük bir duyarlılık ve %32'lik bir pozitif prediktif değer söz konusudur [59]. İnfluenza A ve B virüsleri hastalığın klinik sunumu ile ayırt edilemez [60]. İnfluenza testleri genel olarak, influenza toplumunda ne zaman dolaştığını anlamak için değerlidir. Bir salgın başladığında, her hastada tanı koymak için test yapmak gerekli değildir [1].

*H. influenzae*, *S. aureus* ve *S. pneumoniae* gibi epiglottit bakteriyel nedenleri, kruplu çocuklarda özellikle akut hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *S. pyogenes*, influenza enfeksiyonlarına eşlik edebilen alt solunum yolu patojenleridir, ancak ayırıcı tanıda *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* gibi toplum kaynaklı pnömoninin primer ajanları da ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. Çok sayıda viral ve bakteriyel patojen, ateş ve ishal semptomlarıyla ortaya çıkabilir, ancak influenzada gastrointestinal semptomatoloji genellikle hafiftir ve ishal kanlı değildir. İnfluenza ile ilişkili ensefalopati sendromu bakteriyel menenjit veya viral ensefaliti taklit edebilir, bu yüzden diğer nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Gripli yenidoğanlarda letarji, zayıf kan dolaşımı ve influenzanın diğer tipik belirtileri olmadan apne görülebilir, bu nedenle sepsisin diğer nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır [1].

Günümüzde influenza tanısında üç yöntem yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayaktan başvuran hastalar için bakım noktası testleri, antijen tespiti sağlayan testlerdir. Bu yöntem, antijenin varlığını hızlı bir şekilde göstermek için nasal sürüntü materyalinde virüsün antikor ile reaksiyonundaki kolorimetrik değişikliklerden faydalanılarak tespit edildiği ucuz bir metoddur [3]. Bazı testler influenza A tipi ile B'yi birbirinden ayırabilse bile hiçbirini influenza A alt tipini veya iki ana B tipi soyu arasındaki spesifik suşları ayırt edemez. Bu kitler tipik olarak PCR'ye kıyasla düşük duyarlılığa ancak makul bir özgünlüğe sahiptirler. Bu nedenle pozitif bir sonuç tedavi

yönlendirmede yararlı olsa da negatif bir sonuç influenzayı dışlamaz [61]. Bu tarz düşük duyarlılıklı testlerin, virüsün toplumda yüksek düzeyde olduğu zamanlarda kullanılması testlerin pozitif prediktif değerlerinin yükselmesi için çarpıcı bir etki oluşturabilir [62].

Floresan antikor testi, burun sürüntüsü veya burun yıkantı sıvısındaki virüsü tanıyan antikorlara bağlı boyaların floresansının mikroskopide tespit edildiği on yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem hızlı antijen testlerinden daha duyarlı ve spesifiktir ancak sonucun elde edilmesi birkaç saat sürebilir. Özel eğitilmiş personel ve deneyim gerektirir [1]. Bu yöntem birçok merkezde, hızlı ve hassas analiz olanakları tanıyan gerçek zamanlı PCR analizlerinin kullanıldığı sistemlerle değiştirilmiştir. PCR yöntemi, hızlı geri dönüş süreleri ve diğer tüm yöntemlere kıyasla gelişmiş duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca virüslerin tür, alttür ve soy düzeyinde tanımlanabilmesine olanak sağlar [2, 3]. Bununla beraber, en yaygın direnç mutasyonlarının göstergelerini sağlamak için viral genomun bölümlerini hızla dizelemek için benzer yöntemler mevcuttur [4, 5].

## **2.7. İnfluenza Epidemiyoloji**

### **2.7.1. Sezonallık ve Bulaşması**

Mevsimsel grip, temelde bazı salgınlarda %20 ile %30 arasında klinik atak oranları olan bir çocuk hastalığıdır. En büyük enfeksiyon yüküne sahip olmasının yanı sıra, çocuklar bulaşmayı kolaylaştıran yüksek bir sosyal temas oranı sergilerler [63-65]. Bununla birlikte, ölümlerin çoğu kronik komorbiditeleri olan kişilerdedir, bu nedenle ölüm oranı yaşlılarda yoğunlaşmaktadır. İnfluenza A virüsleri için artmış ölüm oranı, hem popülasyondaki önceden mevcut olan bağışıklık derecesine, hem de viral virülans faktörlerinin etkisine ve dolaşımdaki virüslerin, bölgesel olarak endemik bakteriyel suşlardan sekonder bakteriyel enfeksiyonları ne kadar iyi desteklediğine bağlı olarak, suşlar ve mevsim bakımından önemli ölçüde değişmektedir. İnfluenza B virüsleri bir hayvan rezervuarına sahip olmadığından ve insanlara iyi adapte olduklarından, bu virüslerin epidemiyolojisi, çocuklarda yüksek klinik atak oranı ve altta yatan kronik hastalıkları olanlar dışında az ölüm oranı olan, iyi adapte mevsimsel suşlara benzemektedir [1].

İnfluenza virüslerinin insandan insana bulaşması temas, büyük damlacık ve aerosol yollarından oluşabilir [66, 67]. Virüsün genellikle öksürme ve hapşıрма sırasında atılması nedeniyle enfekte sekresyonlar ve kontamine objelerle doğrudan

temas bulaşmadaki egemen olan nedenlerdir. Bulaşma, sıcaklıktan ve nemden etkilenir. Bulaş genellikle soğuk koşullarda olur ve yüksek nem oranlarında ise önemli ölçüde azalır [68, 69]. Aerosol transmisyonunun serin ve kuru ortamlarda daha verimli olduğu ve optimal koşullar sağlandığında salgın yayılmasının kolaylaştırıldığı öne sürülmüştür. Bu nedenle ılıman bölgelerdeki salgınların çoğu, aerosol iletim yolunun tercih edildiği kış aylarında ortaya çıkar. Bununla birlikte, test yapılırken yıl boyunca düşük bir enfeksiyon seviyesi tespit edilebilir [1]. Dünyanın tropik bölgelerinde, virüslerin dolaşımı her mevsimde ortaya çıkabilir, bu bölgelerde hastalıkların pik zamanlamasının iklim değişiklikleriyle olan bağı net olarak ilişkilendirilememiştir [70].

Toplum bağışıklığı, influenzanın mevsimselliğinde bazı roller oynar. Antijenik drift daha büyük salgınlara yol açabilir ve bunun tersine antijenik driftin kayda değer düzeyde olmaması, hastalığı çoğunlukla çocuklar veya ek hastalıkları olan duyarlı insanlarda sınırlı kalmasına neden olabilir. Pandemik suşlar yaz aylarında ılıman iklimlerde, muhtemelen toplum bağışıklığının katkısının ortadan kaldırılmasından dolayı verimli bir şekilde bulaşabilir. Duyarlı konakçıların artmış mevcudiyeti, bulaştaki sıcaklık ve nem engellerinin üstesinden gelebilir [1]. Örneğin, 2009 H1N1 salgını sırasında dünyanın birçok yerinde, hastalığın pik noktası yaz aylarında görülmüştür [71, 72].

### 2.7.2. Global hastalık yükü

İnfluenzada kapsamlı izlem çalışmaları yakın zamana kadar, ağırlıklı olarak yüksek gelirli ve gelişmiş ülkelerde yapılmıştır. Son dekatlara ait veriler hastanede yatış oranının 1 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaşından büyük yetişkinlerde en yüksek olduğunu göstermiştir. Ölümünün çoğu 65 yaşından büyük kişilerdedir [1]. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tanı testini kullanan çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, hastaneye yatış oranının, sanayileşmiş ülkelere kıyasla gelişmekte olan ülkelerde üç kat daha fazla olduğunu ve Afrika ve Güneydoğu Asya'da en yüksek olduğunu göstermektedir[73-77]. Ortalama olarak yılda 900.000 çocuk influenza için hastaneye yatmakta ve bu yatışların %96,3'ü gelişmekte olan ülkelere olmaktadır [1].

Yakın zamanlı farklı bir meta-analizde, 2008 yılında 5 yaşından küçük çocuklarda 90 milyondan fazla influenza benzeri hastalığın (ILI), 20 milyondan fazla influenza ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonunun (ALRI) ve 1 milyon kadar şiddetli ALRI vakasının meydana geldiği tahmin edilmektedir [78].

İnfluenza, doğrudan masraflara (ayakta tedavi ziyaretleri, testler, ilaçlar, seyahat masrafları, hastanede kalışlar), müdahale masraflarına (aşılar, okul kapanışları) ve dolaylı masraflara (ebeveynler veya veliler için çalışma günlerinin kaçırılması) neden olan büyük bir ekonomik etkiye sahip bir enfeksiyon etkenidir. Bu etki sezonun ciddiyetine, ülkeye göre değişen kültürel ve altyapı faktörlerine ve hasta popülasyonunun özelliklerine göre değişmektedir [1]. Gelişmiş dünya ülkelerindeki ılımlı bir salgın için ekonomik etkinin tahminleri, orta büyüklükteki bir Kuzey Amerika kentinde 81 milyon dolar ile 7 milyon kişilik bir şehir olan Hong Kong'da 330 milyon dolar arasında değişmektedir [79, 80].

2003 verilerinden yararlanarak, ABD'deki mevsimsel gribin genel etkisinin, 31,4 milyon ayakta başvuru, 3,1 milyon hastanede yatma günü ve 610,660 yaşam yılı kaybına dayanarak yılda 87.1 milyar dolar maliyete neden olduğu tahmin edilmektedir [81]. Tedavi ve hastanede yatış için doğrudan maliyetler daha düşük olduğu ve kültürel sebeplerden sağlık hizmeti arayışı içinde olmayabileceği için, düşük ve orta gelirli ülkelerde ekonomik etki daha düşüktür [82, 83].

## **2.8. Çocuklarda risk grupları**

Yaş ve kronik tıbbi durumlar, influenza şiddetini arttırmada baskın risk faktörleridir. İnfluenza için hastaneye yatış oranları U şeklinde bir eğri olarak ortaya çıkmakta olup, 1 yaşından küçük çocuklarda en yüksek seviyede seyretmektedir. Bu oran 1 ila 2 yaş aralığında ve 2 ila 5 yaş aralığındaki çocuklarda da yüksek seyretmektedir [1]. Kronik tıbbi durumu olan çocuklar, bu tür şartlara sahip olmayan çocuklara kıyasla, tüm gruplarda daha fazla ayakta tedavi, daha fazla acil servis kullanımı ve daha fazla yatış oranlarına sahiptir. Kistik fibroz gibi kronik solunum yolu hastalıkları olan çocuklar, hastaneye yatma ve influenzanın kötü sonuçlarından daha çok etkilenme konusunda daha fazla risk altındadır [67, 84, 85]. İnfluenza için hastaneye yatırılan çocuklarda, astımın birlikte görülmesi yaygındır. Astım da, uzun zamandır hastaneye yatış için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir [67, 86]. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan retrospektif çalışmalar astımlıların pnömoni ve yoğun bakım başvuruları dahil olmak üzere influenza sonucu komplikasyon yaşama ihtimalinin daha düşük olduğunu ve astımlı olmayanlara göre daha az ölme ihtimalinin bulunduğunu göstermektedir [1]. Astımlılarda akciğerlerin immun profili, kistik fibrozdaki durumun

aksine, influenza virüsünün replikasyonunu azaltabildiği ve hastalığın iyileşmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür [84, 87].

Hastanede yatış oranlarının artması ile ilişkili diğer yaygın kronik durumlar arasında kardiyovasküler (sadece hipertansiyon hariç), böbrek, karaciğer, hematolojik (orak hücre hastalığı dahil), nörolojik veya nörogelişimsel (serebral palsy, epilepsi, felç ve zihinsel engellilik dahil) hastalıklar ve metabolik bozukluklar (diabetes mellitus dahil) sayılabilir [67]. Kanseri veya diğer immünoşüpresyon formları olan çocuklar, uzun süreli virüs saçılması, pnömoni, kemoterapide gecikme ve ölüm dahil olmak üzere, influenzadan kaynaklanan komplikasyonlar ve kötü sonuçlar için özellikle yüksek risk altındadır [88-90].

## **2.9. Yeni soyların yeniden düzenlenmesi ve kurulması**

Doğada influenza virüsleri, insanlarda ve hayvanlarda sıklıkla yeniden düzenlenmektedir [1]. Hangi eşleştirmelerin mümkün olduğu konusunda çeşitli kısıtlamalar görülmekle birlikte, çok çeşitli hemaglütinin ve nöraminidaz kombinasyonları görülmektedir [91, 92]. Yapısal olarak, HA'lar ilgili birkaç gruba yerleştirilebilir ve benzer fonksiyonları paylaşabilirler [93, 94].

Tekil gen segmentleri, yeniden konumlandırmanın ardından diğer gen ürünleri ile iyi bir şekilde eşleşebilecek veya eşleşmeyecek evrimsel soylar oluşturabilir ve düşük veya yüksek uyumluluklu virüslerin oluşmasını sağlayabilir. Ayrıca hangi gen takımlarının hangi türlerde tolere edilebileceği konusunda fonksiyonel kısıtlamalar olduğu da görülmektedir. Çünkü su kuşlarının dışında, sınırlı bir virüs kümesi tipik olarak herhangi bir türde görülebilmektedir [1]. Örneğin, H3N8 virüsleri köpeklerde endemite oluştururken, hem H3N8 hem de H7N7'nin atlarda çoğalan soylar olduğu görülmüştür [95, 96].

Kediler insan H1N1 ve H3N2 suşları ile enfekte olabilirler, aynı zamanda HPAI H5N1 virüslerine karşı da hassastırlar. Domuzlar çoklu alt tiplerle enfeksiyona elverişli olan bir diğer memeli türüdür. Bu çeşitliliğin, hemaglütinine bağlanma yoluyla influenza virüsü için reseptör görevi gören başlıca sialik asit formlarının sıklığı ve dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir [1].

Su kuşları da dahil kuşlar tipik olarak bir alfa-2,3 galaktoz bağlayıcılı terminal sialik asitlere sahiptir ve çoğu kuş gripi virüsü ağırlıklı olarak bu kısmı tanır [97, 98].

İnsan virüsleri ağırlıklı olarak alfa-2,6 sialik asitleri tanımakta, bu iki sialik asit versiyonun insan solunum yolundaki değişken sıklığı ve dağılımı, yabani su kuşlarından doğrudan bir zoonotik enfeksiyon kapmak için bir tür engel oluşturmaktadır [99]. Bununla birlikte domuzlar, her iki siyalik asit türünü de gösterir ve her iki reseptör ilgisine sahip virüslerle enfekte olabilir, bu da ikili enfeksiyonları kolaylaştırır ve potansiyel olarak kuş-insan virüsü yeniden düzenlenmesi olaylarına sebep olabilir [100-102].

Domuz virüsleri, bir şekilde insanlarınkine paralel bir evrimsel tarihçeye sahiptir. Klasik H1N1 soyunun 1918’de insanlarda ortaya çıkmasıyla domuzlarda gözlenmesinin eş zamanlı olduğuna inanılmaktadır [103]. Klasik domuz suşunun bir türevi, 1968 pandemik suşundan kaynak alan yeni H3N2 suşları ve yeni bir kuş H1N1 suşu da dahil olmak üzere 1970’lerde ve 1980’lerde Avrupa’da birden fazla virüs soyu dolaşmıştır [32].

1998’de klasik H1N1 suşu ABD’de yeniden düzenlenme yoluyla yeni gen segmentleri edinerek gelişmeye başlamıştır. Klasik domuz virüsü genleri ve insan H3N2 türünün genlerinden oluşan “ikili yeniden düzenlenen” H3N2 adında yeni bir tür ortaya çıkmıştır. Bu virüs, yabani kuş popülasyonundan iki yeni kuş geni alan “üçlü yeniden düzenlenen” virüs haline evrilmiştir [104]. Bu suş, sonraki on yılda yalnızca tüm dünyaya yayılmakla kalmayıp, aynı zamanda dolaşımdaki insan influenza virüsleriyle yeniden düzenlenme yoluyla yeni soylar oluşturan bir türdür [32].

## **2.10. İnflenzanın tedavisi**

Replikasyon döngüsündeki spesifik olaylara müdahale etmek için influenza virüsüne karşı çeşitli antiviral bileşikler geliştirilmiştir [105]. Bunlar arasında iki ilaç sınıfı yaygın olarak kullanılmaktadır. Adamantanlar (amantadin, rimantadin), viral soyulmayı önleyici ajanlardır. Nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir) ise viral tomurcuklanma işlemin müdahale eden ajanlardır [1].

### **2.10.1. Adamantanlar**

Adamantanların farklı alt tiplerdeki influenza A virüslerine etklili olduğu gösterilmiştir, ancak influenza B virüslerine karşı etkisi yoktur. Klinik verilerin metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada, amantadin ve rimantadin tedavisinin enfekte olmuş bireylerde ateş süresini yaklaşık bir gün kısalttığı ve profilaksi olarak

kullanıldığında influenza vakalarının %60 ile %70'ini önlediği sonucuna varılmıştır [106].

Doğal olarak oluşan amantadin dirençli varyantların görülme sıklığı 2003'ten beri çarpıcı bir şekilde artmıştır. Amantadinin yaygın olarak kullanılmadığı ülkelerde bile bu dirençli H1N1 ve H3N2 suşları yaygınlaşmış ve neredeyse %100'e ulaşmıştır [107, 108]. Hassas suşlarla olan spesifik durumlardaki kombinasyon terapisi haricinde M2 inhibitörlerinin kullanılmasını önermemektedir [109].

### 2.10.2. Nöraminidaz inhibitörleri

NA inhibitörleri, NA kompleksinin sialik asit ile üç boyutlu yapısının bilgisine dayanarak tasarlanmış ve enzimin aktif bölgesi içinde bağlanarak yarışmalı inhibitörler olarak hareket eden ajanlardır [110]. NA enziminin influenza virüslerinin yaşam döngüsündeki birincil işlevi, sialik asit kalıntıları enfekte olmuş hücrenin yüzeyinden ve solunum yolundaki müsinlerden uzaklaştırmak, yeni sentezlenmiş virüs partiküllerinin salınmasını kolaylaştırmak ve virüsün yayılmasını sağlamaktır [111]. Bu aktivitenin engellenmesi, virion tomurcuklanmasını önlemekte ve yeni hücrelerin enfeksiyonunu önleyen, hücre yüzeyinde ve mukozal tabaka içerisinde virüslerin birikmesine neden olmaktadır [112].

Nöraminidaz inhibitörlerinden olan oseltaivir ve zanamivir, influenza tedavisi ve önlenmesi 1999 yılında FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır. Hem oseltamivir hem de zanamivir, hastanede yatan hastalar da dahil olmak üzere doğal influenza enfeksiyonu için tedavi edilen erişkinlerde etkili ve iyi tolere edilmektedir [1]. Oseltamivir için influenza B virüslerinde influenza A'ya göre azalmış etkinlik bildirilmiştir [113].

Nöraminidaz inhibitörlerinin hastalığın hafifletilmesi, olağan aktivitelerin sürdürülmesi ve ateşin süresinin yanı sıra hastalık şiddetinde, yardımcı ilaç kullanımında, alt solunum yolu komplikasyonları için antibiyotik reçetelerinin sıklığında, viral titrelerin azalması gibi terapötik etkileri raporlanmıştır [114-116]. Hem Zanamivir hem de Oseltamivir, virüsün hanehalkı geçişini engelleme yeteneğini göstermiştir [117, 118]. 2009 salgını sırasında 78 çalışmanın metaanalizi, tedaviye erken başlanmasının mortalite riskini azalttığını göstermiştir [119]. Oseltamivirin erken uygulanması, ilk 48 saatte sağlıklı yetişkinlerde görülen faydayı artırır [120]. Ancak ilk 48 saat dışında tedaviyi inceleyen, randomize, kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Bu

nedenle geç tedavinin, komplikasyonların önlenmesindeki etkilerini incelemek için bir veri mevcut değildir [1].

NA inhibitörlerine karşı iki direnç mekanizması tarif edilmiştir. İlki, ilaçla doğrudan bir etkileşimi bozan NA enzim katalitik bölgesi içindeki mutasyonlardır. İkincisi, HA'da reseptörüne afiniteyi azaltan, böylece ilacın NA aktivitesi üzerindeki etkisini telafi eden mutasyonlardır [19]. Oseltamivir dirençli suşlar, tedavi edilmemiş hastalardan ve birkaç topluluk kümesinden izole edilmiş [121-123].

Dirençli suşların göreceli olarak az olmasının ve yaygın bulaşma eksikliğinin nedenleri henüz net değildir. Bununla birlikte, deneysel kanıtlar 2009'daki salgın H1N1 virüsünün oseltamivir-dirençli H275Y mutantının, yaban gelinciği modelinde doğrudan temas yoluyla etkili aktarımı koruduğunu, ancak solunum damlacıkları yoluyla yayılmasının oseltamivir duyarlı bir virüse kıyasla az olduğunu göstermektedir [124].

### **2.11. İnflüenzanın patogenezi ve virülans faktörleri**

Pandemik influenza virüslerinin ayırt edici özelliği, yaygın alveoler hasarla seyreden pnömoni tablosu oluşturmalarıdır. Bu virüsler tipik olarak alt solunum yollarına iyi nüfuz ederler. Alveoler alanlarda kanama, fibrin birikmesi, ödem ve hyalin membran oluşumu sık görülmektedir. Trakea ve bronşlarda submukozal tıkanıklık, kanama, enflamasyon ve nekroz yaygındır. Ağır vakalarda ARDS'nin tipik özellikleri görülür. Fatal vakalarda, otopside miyokardit gözlemlenebilir. Mevsimsel influenza nadiren ciddi, primer viral alt solunum yolu hastalığı olarak ortaya çıkar. Hafif ila orta derecede trakeobronşit hastalığın daha yaygın bir sunum şeklidir [1]. Peribronşiyal ve perivasküler alanlarda lenfositlerin infiltrasyonu tipiktir [125-127]. Silli hücreler, enfeksiyon sırasında öldürülebilir veya sadece işlevsel olarak bozulabilir, böylece virüs sıklığı ve virüs yönünün koordinasyonu değişebilir. Mukus salgılarının klerensi azalır [128].

#### **2.11.1. Hemagglütinin**

Yüzey glikoproteini olan hemagglütinin hem etkin enfeksiyonları kolaylaştırarak hem de immün yanıtları tetikleyerek virülansa katkıda bulunur. Yakın zamanda kuş rezervuarlarından (birçok pandemik suş dahil) ortaya çıkan HA'lar, bu mekanizmaların her ikisinde de artmış virülans sergilemektedir.

### 2.11.2. Nöraminidaz

Nöraminidazın virülanstaki rolü, sialik asitleri parçalayarak ve sialik asit-hemaglutininin bağlanmasını bozarak viral tomurcuklanmayı kolaylaştırmaktır. Bu durum hemaglutininin bağlanma afinitesi ile nöraminidaz aktivitesi arasındaki dengenin korunmasını gerektirir. Çok yüksek nöraminidaz aktivitesine sahip virüsler bağlanma ve enfeksiyon oluşturmada zorluk çekerken, nöraminidaz aktivitesi az olan virüslerin tomurcuklanma güçlüğü vardır [1]. Nöraminidaz ayrıca eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları desteklemeye büyük katkıda bulunur [129]. Sialik asit parçalanması, bakteriler için reseptörleri açığa çıkarır ve sialik asitleri, bakteriyel büyümeyi kolaylaştıran bir karbon kaynağı olarak kullanılabilirler hücre dışı ortama salgılar [130, 131].

### 2.11.3. Polimeraz genleri ve PB1-F2

Polimeraz gen kompleksi enfeksiyon için esastır ve yüksek verimli polimeraz içeren virüsler daha hızlı çoğalır. İmmun yanıtları geride bırakarak daha fazla patolojiye neden olabilirler. HPAI H1N1 ve H7N9 suşlarının yüksek virülansında bu durumun payı vardır [132, 133]. Bazı virülan virüslerden gelen PA ve PB1 proteinleri replikasyonun ilk evrelerinde RIG-I aracılı viral RNP'lerin tanınmasına müdahale ederek patojene katkıda bulunur, bu da enfeksiyonun hücrel kontrolünü önleyen erken interferon sinyalini bloke eder [134, 135].

PB1-F2 influenza A virüslerinin, 1918, 1957 ve 1968'deki pandemik suşlar dahil, kuş suşlarında evrimsel olarak küçük, çok işlevli bir aksesuar proteindir [25]. Mitokondriyal etkileşimler ve ikincil bakteriyel enfeksiyonların desteklenmesi ile hücre ölümünü tetikleyerek patojeniteye katkıda bulunur [28, 136].

### 2.11.4. Nonstructural Protein 1

NS-1, çeşitli fonksiyonlara sahip başka bir yapısal olmayan proteindir. Başlıca rolü, interferon ve antiviral yanıtın bir antagonisti olarak; kanonik NS-1 aktivitesi olmayan yapay virüsler ciddi şekilde zayıflatılır [137].

## 2.12. İnfluenza aşısı

İnfluenza virüslerinin ilk izolasyonundan yaklaşık on yıl sonra, monovalent, inaktif edilmiş, tam virüs influenza A aşısı ABD ordusu tarafından geliştirilmiştir [138]. 1943'te ABD Silahlı Kuvvetlerinde yaygın kullanıma girmiştir ve kısa bir süre

sonra 1945'te influenza B antijeninin eklenmesi ile iki valanlı bir ürün olarak ticari olarak lisanslanmıştır. İki A tipi H1N1 antijenine sahip üç değerlikli bir aşı, 1947'de sunulmuştur [1]. 60'lı yıllarda, çocuklarda tam virüs aşılarının yoğun lokal reaksiyonlar, ateş ve ateşli nöbetler gibi yan etkilerini azaltmak inaktif, bölünmüş antijen ve alt ünite aşıları, geliştirilmeye başlanmıştır [139]. 2003 yılında ilk kez insan kullanımı için lisans alan canlı, zayıflatılmış influenza aşıları (LAIV) geliştirilmiştir. Tip B antijeni, H1N1 ve H3N2 tip A antijenleri içeren üç valanlı influenza aşıları (TIV), 1977'de H1N1 suşlarının dolaşımında yeniden görülmesini takiben 1978'den beri kullanılmaktadır. İnfluenza B'nin antijenik olarak iki soya ayrılması 1980'lerde influenza aşılarında suş seçiminde problem oluşturmuştur [1]. Bu sorunu çözmek için iki influenza A ve iki influenza B antijeni içeren dört valanlı influenza aşıları (QIV) hem canlı atenüe hem de inaktive formlarda 2012'de kullanıma girmiştir [140].

Aşı etkinliği, bir aşının klinik bir teşhis bağlamında laboratuarda teşhis edilen enfeksiyonu önleme yeteneği olarak tanımlanmaktadır [141]. Buna karşın aşı etliliği, etkinlikten daha geniş bir terimdir. Hastalık belirtilerini önleme, semptomları hafifletme, geçişi azaltma, normal aktiviteye geri dönüş süresini kısaltma, kişi, iş veya toplum hayatı bazında maliyet tasarrufu sağlama gibi parametreler etkililik kavramı için örnektir. Hem inaktive influenza aşıları hem de LAIV, plaseboya kıyasla etkilidir [1].

Genel olarak, inaktif influenza aşısı ve LAIV, her yaştan çocuklarda grup olarak karşılaştırıldıklarında başa baş olarak benzer etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte canlı atenüe aşılar tipik olarak, aşıda bulunan virüse bağışıklığın düşük olduğu ve inaktif aşıların bağışıklık kazandırma etkinliğinin zayıf olduğu küçük çocuklarda üstünlüğü vardır [142]. İnfluenza aşıları, iyi eşleştirmeli hazırlanılmış aşı suşlarıyla influenza benzeri hastalık (ILI) durumunun önlenmesinde %60 ila %70 arasında bir başarı sağlar. Kronik tıbbi durumu olan çocuklarda hastaneye yatışı önlemede %70'ler civarında fayda sağlar. Hem inaktive influenza aşıları hem de LAIV, akut otitis media ve efüzyonlu otitis media insidansını azaltmada etkilidir. İnfluenza ile ilişkili pnömoniye karşı etkinlik %50 ile %60 arasındadır. Hem LAIV ve hem de inaktive edilmiş aşılar, çocuklar için maliyet tasarruflu ve maliyet etkindir. İnfluenza komplikasyonları için yüksek risk altındaki çocuklarda daha yüksek bir maliyet avantajı gösterir [1].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik kurulunun izni (20 sayılı ve 2018/1595 dosya numaralı) ile yapılmıştır.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine gelen ve serviste yatan, kuzey yarım küre İnfluenza sezonu olan Ekim 2017 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında çeşitli klinik tablolarla başvuran 0-18 yaş grubundaki hastaların Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'na gönderilmiş olan İnfluenza PCR testi sonuçları hastane otamasyon sisteminden alınarak incelenmiştir. Bu hastaların geriye dönük klinik ve epidemiyolojik bilgileri değerlendirilerek çalışma bulguları elde edilmiştir.

Moleküler biyoloji laboratuvarında klinik örneklerden İnfluenza RNA saptamak için FTD Respiratory Pathogens 21 (Fast-track Diagnostics) Real-Time PCR Kit'i kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçları kit uygulama prosedürü dikkate alınarak yapılmıştır.

Kitin de çalışma prensibi şu şekildedir:

DNA ekstraksiyonu QIAGEN EZ1 VİRUS Mini Kit V2 ve EZ1 DNA ekstraksiyon Cihazı Kullanılarak yapılmıştır.

PCR aşamasında kullanılmak üzere internal kontrol, negatif kontrol ve pozitif kontrol; FTD Respiratory Pathogens 21 (Fast-Track Diagnostics)' Real-Time PCR Kit'i amplifikasyon kutusunun içinden çıkarılarak, ekstraksiyon odasında - 20 C'de saklanır. Internal kontrol, negatif kontrol ve hasta serum örnekleri ekstraksiyon öncesi buzluktan çıkarılarak çözülür.

EMEM çözeltisinin harırlanması: Ticari olarak alınan 500 ml'lik EMEM çözeltisi (MULTICELL Cat no: 320-026-CL) üzerine %7,5'luk sodyum bikarbonat çözeltisinden (SIGMA, Cat no:S8761) 10 ml ve antibiyotik çözeltisinden 10 ml eklenir ve 50 ml'lik falkon tüplere bölünerek 4 C' de saklanır.

#### 3.1. Örneklerin Hazırlanması:

Virus transport medium (virocult) içinde sürüntü olarak gelen örnekler üzerine, daha önce hazırlanan EMEM çözeltisinden 5 ml'lik tek kullanımlık pipetler ile 2 ml

çekilerek konur. Virocult'ün kapağı kapatılır ve vorteksle kuvvetlice karıştırılır. Bu işlem sırasında virocultün dibi sıkıştırılarak tüp içindeki jelden ve pamuktan sıvının dağılması sağlanır. Bu işlem ve vorteksle karıştırma bir iki kez tekrarlanır. Böylece virusların sıvı ortama geçmesi sağlanır. Daha sonra tek kullanımlık 2 ml'lik pipetle virocult içindeki sıvı çekilerek 2 ml'lik crio tüplere alınır ve ekstraksiyonu yapılır veya örnekler bu tüpler içinde -20 C /-80 C' de saklanır.

### **3.2. QIAGEN EZ1 VİRUS Mini Kit V2 İle Ekstraksiyon**

**1-** Carier RNA (liofilize halde, oda ısısında), üzerine 310 ul AVE çözeltisi konarak çözülür. Kullanıldıktan sonra – 20 C' de saklanır.

**2-** Lizis çözeltisini hazırlamak için aşağıdaki karışım hazırlanır.

3,8 ul carier RNA çözeltisi

2 ul internal kontrol ( Amplifikasyon kutusunun içinden çıkıyor)

54,2 ul AVE çözeltisi ( Ekstraksiyon kutusunun içindeki küçük kutuda, mor kapaklı tüp)

**3-** Örnek sayısına göre tek tüpte lizis hazırlanır. Her örnek için bir tüp olacak şekilde, cihazın 1,5 ml'lik tüpleri içine 60 şar µl bu karışımdan dağıtılır (kapaklar kapalı).

**4-** Cihazın 2 ml lik tüpleri numaralandırılır, hasta örneklerinden ve negatif kontrolden 400'er ul dağıtılır. (kapakları kapatılır.)

**5-** Cihazda:

- 1 nolu sıraya 1,5 ml lik tüpler üzerleri numaralandırılıp kapakları açılarak konur.

- 2 nolu sıraya önce uçların kapları sonra uçlar konur.

- 3 nolu sıraya 60 ul lizis çözeltisi dağıtılmış olan 1,5 ml'lik tüpler kapakları açılarak konur.

- 4 nolu sıraya numaralandırılarak, örnek dağıtılmış 2 ml'lik tüpler kapakları açılarak konur.

**6-** Cihaz içindeki kartuş yerleştirme kısmı (metal) dışarıya alınır.

7- Kitin içinden çıkarılan kartuşlar vortekslenerek manyetik boncukları karıştırılır ve kartuşlar metal taşıyıcıdaki yerine ok yönünde yerleştirilir.

8- Kartuş üzerinde son kısımda bulunan deliklere 2 ml'lik tüpler kapakları açık olarak konur. Kolonlar çekilerek çıkıp çıkmadığı kontrol edilir.

9- Taşıyıcı öne eğilerek kartuşun kulak kısımları yuvaya yerleşecek şekilde cihazdaki yerine konur.,

10- Cihaz çalıştırılır. Ekstraksiyon 45 dk sürer. Daha sonra ekstraksiyon ürünleri PCR aşamasında kullanılır

Amplifikasyon FTD Respiratory Pathogens 21 (Fast-track Diagnostics)) Realtime kiti ile yapılmıştır.

### 3.3. Kitin İçeriği:

FTD Respiratory Pathogens 21 Real-Time PCR Kiti, aşağıdaki analiz bileşenlerinden oluşur.

Bileşen 64 test için hazırlanmıştır.

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| Flu Rhino PP    | 2 x 48 ul   |
| Cor PP          | 2X48 ul     |
| Para. EAV PP    | 2 X 48 ul   |
| BoMpPfl PP      | 2 X48 ul    |
| RSEPA PP        | 2 X 48 ul   |
| RESP PC         | 2X 750 ul   |
| Negative Ctrl   | 1 X 4000 ul |
| Internal Ctrl   | 2 x128 ul   |
| 25 X RT-PCR Enz | 2 X 160 ul  |
| 2X RT PCR Buff. | 4 X 1000 ul |

Kitin içinden internal kontrol ve negatif kontrol alınarak ekstraksiyon odasındaki – 20 C'de saklanır. Kitin geri kalan içeriği temiz oda – 20 C'de saklanır.

Çalışma prensibi aşağıdaki anlatılmıştır.

### 3.4. Temiz odadaki işlemler

Beş adet PCR karışımı hazırlanacak boş eppendorf tüp üzerine S (sarı), K (kırmızı), M (mavi), P (pembe, mor), Y (yeşil) yazılır. Beş farklı PPMix için; PPMix'in kapak rengine uygun yazılı eppendorf tüpde, aşağıdaki tabloya bakılarak ekstraksiyon yapılan tüp sayısından iki fazla sayıya göre (Pozitif kontrol PCR sırasında konur), PCR karışımı hazırlanır. Hazırlanan karışım tüpler alt-üst edilerek veya pipetle karıştırılıp kısa santüfjü yapılır ve ekstraksiyon odasına geçilir.

Ekstraksiyon odasındaki işlemler:

1-Herbir örnek için beş ayrı PCR yapılacağından örnek sayısının iki fazlasının 5 katı kadar sayıda 4'lü olarak birbirine bağlı 0,1 ul'lik PCR tüpleri soğutucu bloka yerleştirilir.

2-Örnek ve kontrol tüplerine sırasıyla temiz odada üzerine S, K, M, P, Y yazan tüplerde hazırlanan PCR karışımından 15 'er ul eklenir.

3-Daha sonra herbir örnek ekstraksiyonundan 10'ar ul S,K,M,P,Y PCR karışımı içeren 5 pcr tüpüne dağıtılır.birer tüpe de pozitif kontrolden dağıtılır.

4-Dağıtım bitince tüplerin kapakları kapatılır Rotor Gene PCR aletine yüklenir.

Testin İç kalite kontrolünde her çalışmada negatif, pozitif kontrollerin, ve internal kontrolün kullanılmıştır.

### 3.5. İstatistik ve Verilerin Analizi

Hastalara ait demografik ve klinik veriler hastane bilgi işletim sisteminden alınmış ve elde edilen veriler IBM SPSS statistics for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Armonk, NY, USA) programı, 21.0 sürümü ile değerlendirilmiştir.

Bulgularda kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. İstatiksel testlerden Pearson'un Ki-Kare Testi, Fisher Kesin Ki-kare Testi ve Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık olarak tanımlanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada incelenen toplam hasta sayısı 880 olup tüm hastalar 0-18 yaş aralığındadır. Yaş grupları açısından hasta sayıları değerlendirildiğine 444 hastanın 0-2 yaş aralığında, 256 hastanın 3-6 yaş aralığında, 117 hastanın 7-12 yaş aralığında ve 63 hastanın 13-18 yaş aralıklarında oldukları belirlenmiştir. Hastaların 499'u erkek, 391'i ise kadın hasta olup ayrıca 431 hastanın hastanede yatışının yapıldığı, 449 hastanın ise ayaktan başvuru yaptıkları tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 324'ünde (%36,8) en az bir komorbiditenin mevcut olduğu görülmüştür.

Hastaların 157'sinde (%17,8) influenza pozitif saptanmış olup bu hastaların 92'si influenza A (H1N1), 57 hastanın influenza B, 8 hastanın ise influenza A (H3N2) açısından pozitif bulundukları tespit edilmiştir. İnfluenza pozitif ve negatif saptanan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yaş grupları açısından inceleme yapıldığında influenza pozitifliği 0-2 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Komorbiditeler açısından incelendiğinde ise astım ve metabolik hastalıklar influenza pozitif grupta ( $p=0.001$  ve  $p=0.026$ ), genetik hastalıklar ise influenza negatif saptanan hastalarda ( $p=0.007$ ) anlamlı olarak yüksek bulunmuş, diğer komorbiditeler açısından pozitif ve negatif grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

İnfluenza A(H1N1) pozitif saptanan hastaların 50'si erkek, 42'si kadın hasta olup bu hastaların 35'nin hastanede yatan 57 hastanın ise ayaktan başvuru yapan hastalar oldukları tespit edilmiştir. Hastaların 39'u 0-2 yaş aralığında, 40'ı 3-6 yaş aralığında, 11'i 7-12 yaş aralığında 2'si ise 13-18 yaş aralığındadır. Hastaların 54 (%58,7)'sinin herhangi bir komorbiditesinin olmadığı, 38 (%41,3)'inin ise en az bir komorbiditeye sahip oldukları belirlenmiştir. Komorbiditelere ait bilgiler ayrıntılı olarak tabloda verilmiş olup en büyük yüzdeyi immünsüpresyon ve metabolik hastalıklar grubunun oluşturdıkları görülmektedir.

İnfluenza B pozitif saptanan hastaların 31'i erkek, 26'sı kadın hasta olup bu hastaların 40'nin hastanede yatan, 17 hastanın ise ayaktan başvuru yapan hastalar oldukları tespit edilmiştir. Hastaların 16'sı 0-2 yaş aralığında, 23'ü 3-6 yaş aralığında, 16'sı 7-12 yaş aralığında 2'si ise 13-18 yaş aralığındadır. Hastaların 31 (%54,4)'inin herhangi bir komorbiditesinin olmadığı, 26(%45,6)'sının ise en az bir komorbiditeye sahip oldukları belirlenmiştir. Komorbiditelere ait bilgiler ayrıntılı olarak tabloda

verilmiş olup en büyük yüzdeyi metabolik hastalıklar grubunun oluşturdukları görülmektedir. Diğer gruplara göre en az pozitiflik saptanan İnfluenza A (H3N2) olup (n=8), bu hastalara ait ayrıntılı bilgi Tablo 2’de verilmiştir.

İnfluenza açısından pozitif saptanan hastalar yaş grupları açısından incelendiğinde İnfluenza A pozitifliğinin 0-2 yaş grubunda istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p=0.048$ ). Hastaneye yatış açısından bakıldığında ise influenza türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak komorbiditesi bulunan influenza pozitif hastaların hastane yatışlarının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.



**Tablo 1.** Bütün Hastaların Klinik Bulguları ve Demografik Özellikleri

| Değişkenler                     | Toplam (n=880) | İnfluenza Negatif (n=723) | İnfluenza Pozitif (n=157) |
|---------------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Erkek</b>                    | 499 (%56.7)    | 411 (%56.8)               | 88 (%56.1)                |
| <b>Kadın</b>                    | 381 (%43.3)    | 312 (%43.2)               | 69 (%43.9)                |
| <b>Yaş (0-2)</b>                | 444 (%50.4)    | 384 (%53.1)               | 60 (%38.2)                |
| <b>Yaş (3-6)</b>                | 256 (%29.0)    | 191 (%26.4)               | 65 (%41.4)                |
| <b>Yaş (7-12)</b>               | 117 (%13.2)    | 89 (%12.3)                | 28 (%17.8)                |
| <b>Yaş (13-18)</b>              | 63 (%7.1)      | 59 (%8.1)                 | 4 (%2.5)                  |
| <b>Kardiyovasküler Hastalık</b> | 56 (%6.4)      | 47 (%6.5)                 | 9 (%5.7)                  |
| <b>Allerjik Hastalık</b>        | 22 (%2.5)      | 11 (%1.5)                 | 11 (%7.0)                 |
| <b>İmmün Supresyon</b>          | 60 (%6.8)      | 47 (%6.5)                 | 13 (%8.3)                 |
| <b>Renal Hastalık</b>           | 27 (%3.1)      | 22 (%3.0)                 | 5 (%3.2)                  |
| <b>Nörolojik Hastalık</b>       | 38 (%4.3)      | 31 (%4.3)                 | 7 (%4.5)                  |
| <b>Nöromuskuler Hastalık</b>    | 15 (%1.7)      | 12 (%1.7)                 | 3 (%1.9)                  |
| <b>Kronik Akciğer Hastalığı</b> | 7 (%0.8)       | 6 (%0.8)                  | 1 (%0.6)                  |
| <b>Romatolojik Hastalık</b>     | 3 (%0.3)       | 2 (%0.3)                  | 1 (%0.6)                  |
| <b>Otoimmün Hastalık</b>        | 18 (%2.0)      | 14 (%1.9)                 | 4 (%2.5)                  |
| <b>Malignite</b>                | 46 (%5.2)      | 38 (%5.3)                 | 8 (%5.1)                  |
| <b>Metabolik Hastalık</b>       | 51 (%5.8)      | 36 (%5.0)                 | 15 (%9.6)                 |
| <b>Karaciğer Hastalığı</b>      | 34 (%3.9)      | 29 (%4.0)                 | 5 (%3.2)                  |
| <b>Endokrin Hastalık</b>        | 15 (%1.7)      | 11 (%1.5)                 | 4 (%2.5)                  |
| <b>Genetik Hastalık</b>         | 42 (%4.8)      | 41 (%5.7)                 | 1 (%0.6)                  |
| <b>Komorbiditesi olmayan</b>    | 556 (%63.2)    | 465 (%64.3)               | 91 (%58.0)                |
| <b>Komorbiditesi olan</b>       | 324 (%36.8)    | 258 (%35.7)               | 66 (%42.0)                |
| <b>Ayaktan gelen hastalar</b>   | 449 (%51.0)    | 346 (%47.9)               | 103 (%65.6)               |
| <b>Yatan hastalar</b>           | 431 (%49.0)    | 377 (%52.1)               | 54 (%34.4)                |

**Tablo 2.** İnfluenza Pozitif Hastarın Klinik Bulguları ve Demografik Özellikleri

| Değişkenler                     | İnfluenza A (H1N1)<br>(n=92) | İnfluenza B<br>(n=57) | İnfluenza A (H3N2)<br>(n=8) |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Erkek</b>                    | 50 (%54.3)                   | 31 (%54.4)            | 7 (%87.5)                   |
| <b>Kadın</b>                    | 42 (%45.7)                   | 26 (%45.6)            | 1 (%12.5)                   |
| <b>Yaş (0-2)</b>                | 39 (%42.3)                   | 16 (%28.0)            | 5 (%62.5)                   |
| <b>Yaş (3-6)</b>                | 40 (%43.4)                   | 23 (%40.3)            | 2 (%25.0)                   |
| <b>Yaş (7-12)</b>               | 11 (%11.)                    | 16 (%28.0)            | 1 (%12.5)                   |
| <b>Yaş (13-18)</b>              | 2 (%2.1)                     | 2 (%3.5)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Kardiyovasküler Hastalık</b> | 7 (%7.6)                     | 2 (%3.5)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Allerjik Hastalık</b>        | 7 (%7.6)                     | 3 (%5.3)              | 1 (%12.5)                   |
| <b>İmmün Supresyon</b>          | 9 (%9.8)                     | 4 (%7.0)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Renal Hastalık</b>           | 3 (%3.3)                     | 2 (%3.5)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Nörolojik Hastalık</b>       | 4 (%4.3)                     | 3 (%5.3)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Nöromuskuler Hastalık</b>    | 2 (%2.2)                     | 1 (%1.8)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Kronik Akciğer Hastalığı</b> | 0 (%0.0)                     | 1 (%1.8)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Romatolojik Hastalık</b>     | 0 (%0.0)                     | 1 (%1.8)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Otoimmün Hastalık</b>        | 3 (%3.3)                     | 1 (%1.8)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Malignite</b>                | 3 (%3.3)                     | 4 (%7.0)              | 1 (%12.5)                   |
| <b>Metabolik Hastalık</b>       | 8 (%8.7)                     | 7 (%12.3)             | 0 (%0.0)                    |
| <b>Karaciğer Hastalığı</b>      | 2 (%2.2)                     | 3 (%5.3)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Endokrin Hastalık</b>        | 2 (%2.2)                     | 2 (%3.5)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Genetik Hastalık</b>         | 0 (%0.0)                     | 1 (%1.8)              | 0 (%0.0)                    |
| <b>Komorbiditesi olmayan</b>    | 54 (%58.7)                   | 31 (%54.4)            | 6 (%75.0)                   |
| <b>Komorbiditesi olan</b>       | 38 (%41.3)                   | 26 (%45.6)            | 2 (%25.0)                   |
| <b>Ayaktan gelen hastalar</b>   | 57 (%62.0)                   | 40 (%70.2)            | 6 (%75.0)                   |
| <b>Yatan hastalar</b>           | 35 (%38.0)                   | 17 (%29.8)            | 2 (%25.0)                   |

## 5. TARTIŞMA

İnfluenza için yapılan kapsamlı izlem çalışmaları yakın zamana kadar ağırlıklı olarak yüksek gelirli ve gelişmiş ülkelerde yapılmaktadır. Son on yıllara ait veriler, hastanede yatış oranının 1 yaşından küçük çocuklarda ve 65 yaşından büyük yetişkinlerde en yüksek olduğunu göstermektedir. Ölümünün büyük çoğunluğu 65 yaşından büyük kişilerdedir. Herhangi bir influenza mevsiminin şiddeti, baskın tip veya alt tip dolaşıma, genel hastalık yüküne ve farklı yaş gruplarındaki çocukların hastanede kalış oranlarına bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir [1].

İnfluenza için hastaneye yatırılan çocuklarda, astımın birlikte görülmesi yaygındır. İnfluenza enfeksiyonu geçiren hastalarda astım, uzun zamandır hastaneye yatış için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [67, 86]. Hastanede yatış oranlarının artması ile ilişkili diğer yaygın kronik durumlar arasında kardiyovasküler, renal, karaciğer, hematolojik, nörolojik veya nörogelişimsel hastalıklar (serebral palsi, epilepsi, felç ve zihinsel engellilik gibi) ve metabolik bozukluklar sayılabilir [67]. Özellikle kanserli veya immun supresyon durumları olan çocuklar, uzun süreli virüs saçılması, pnömoni, kemoterapide gecikme ve ölüm dahil olmak üzere, influenzadan kaynaklanan komplikasyonlar ve kötü sonuçlar için yüksek risk altındadır [88-90].

Gilca ve ark. 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında 5 yaş altı çocuklarda altta yatan hastalık bulunması ve başvuru süresinde gecikmenin hastaneye yatışı artırdığını tespit etmişlerdir [143]. Bizim çalışmamızda influenza negatif saptanan grupta hastaneye yatışın influenza pozitif saptanan gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumu açıklamak için akla gelen ilk soru yatan hastaların hastane yatışlarının hangi nedenle olduklarının belirlenmesidir. Veri toplama yöntemi nedeniyle bu durum çalışmamız için sağlanamamakla birlikte yatan hastaların çoğunun influenza dışı nedenlerden yatışlarının yapıldığı düşünülmektedir.

Hsuan-Yin Ma ve ark. Tayvan'da 2013-2014 influenza sezonunda ciddi enfeksiyon gelişimine neden olabilecek risk faktörlerine yönelik çalışmalarında sindirim sistemi hastalıklarının ve nöromusküler hastalıkların eşlik ettiği veya tek başına düşük ağırlıkta olmanın ciddi enfeksiyona neden olduğunu belirtmişlerdir [144]. Bizim çalışmamızda enfeksiyonun ciddiyetine veya yoğun bakım ihtiyacının doğmasına yönelik bir veri olmasa da, komorbiditesi bulunan hastaların daha çok hastaneye

yatışlarının bulunmasının influenza enfeksiyon seyrinin daha ağır seyretmesinden kayanlandığını akla getirmektedir.

Sean O’Riordan ve ark. pandemik H1N1 ve sezonda gerçekleşen influenza A enfeksiyonlarının ciddiyeti arasında belirgin bir fark olmadığına dikkat çekmiş, daha çok astım gibi altta yatan hastalıkların enfeksiyonun ciddiyetiyle ilgili olduğunu bildirmişlerdir[145]. Bizim çalışmamızda da influenza türleri arasında komorbiditeler ve hastaneye yatış açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Bu çalışma sonucunda çocukluk yaş grubunda hastalara ait cinsiyet gibi demografik özelliklerin influenza pozitifliğini büyük oranda etkilemedikleri ancak yaş grupları arasında influenza pozitifliğinin 0-2 yaş grubunda yüksek olduğu tespit edilmiştir. İnfluenza pozitifliğine, komorbiditeye sahip olmanın veya komorbidite türünün belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda komorbiditelerin, influenza tipleri arasında belirgin bir fark göstermedikleri de görülmektedir. Ancak bu faktörlerin hastaneye yatış ve/veya yatış süresini uzatma açısından göz önünde bulundurulması gereken faktörler olduklarına dikkat çekici bir bulgudur.

Hastanemiz geniş hasta gruplarına hizmet veren bir sağlık kuruluşu olduğundan bu çalışmada farklı komorbiditelere sahip hastaların incelenmesine olanak sağlanmıştır. Bununla beraber ülke genelinde influenza tespiti yapan laboratuvar sayısının azlığı, gelen örnek sayısını artırmakta olup komorbiditesi bulunan hastaların yüzdesel olarak daha düşük kalmasına neden olabilir. Çalışmamız ve benzer çalışmalar birarada değerlendirildiğinde; influenza açısından araştırılacak hastaların komorbiditelerinin araştırılması hastalığın seyrini, hastaneye yatış ihtiyacını ve süresini etkileyebilecek faktörler olduğunu ve bu hasta grubunda irdelenmesinin önemini göstermektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Cherry, J., et al., *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book*. 2017: Elsevier Health Sciences.
2. Beck, E.T., et al., *Development of a rapid automated influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus A/B multiplex real-time RT-PCR assay and its use during the 2009 H1N1 swine-origin influenza virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin*. The Journal of Molecular Diagnostics, 2010. **12**(1): p. 74-81.
3. Kumar, S. and K.J. Henrickson, *Update on influenza diagnostics: lessons from the novel H1N1 influenza A pandemic*. Clinical microbiology reviews, 2012. **25**(2): p. 344-361.
4. Deyde, V.M., et al., *Pyrosequencing as a tool to detect molecular markers of resistance to neuraminidase inhibitors in seasonal influenza A viruses*. Antiviral research, 2009. **81**(1): p. 16-24.
5. Tamura, D., et al., *Application of a seven-target pyrosequencing assay to improve the detection of neuraminidase inhibitor-resistant Influenza A (H3N2) viruses*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2015. **59**(4): p. 2374-2379.
6. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set*. Vol. 1. 2014: Elsevier Health Sciences.
7. Garten, W., et al., *Proteolytic activation of the influenza virus hemagglutinin: The structure of the cleavage site and the enzymes involved in cleavage*. Virology, 1981. **115**(2): p. 361-374.
8. Wilson, I., J. Skehel, and D. Wiley, *Structure of the haemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus at 3 Å resolution*. Nature, 1981. **289**(5796): p. 366.
9. Bosch, F., et al., *Proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinins: primary structure of the connecting peptide between HA1 and HA2 determines proteolytic cleavability and pathogenicity of avian influenza viruses*. Virology, 1981. **113**(2): p. 725-735.
10. Carr, C.M. and P.S. Kim, *A spring-loaded mechanism for the conformational change of influenza hemagglutinin*. Cell, 1993. **73**(4): p. 823-832.
11. Gething, M.-J., et al., *Studies on the mechanism of membrane fusion: site-specific mutagenesis of the hemagglutinin of influenza virus*. The Journal of Cell Biology, 1986. **102**(1): p. 11-23.
12. Krug, R.M., *Priming of influenza viral RNA transcription by capped heterologous RNAs*, in *Initiation Signals in Viral Gene Expression*. 1981, Springer. p. 125-149.
13. Lindenbach, B., et al., *Virology, Fields*. 2013, Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, USA:.
14. Detjen, B.M., et al., *The three influenza virus polymerase (P) proteins not associated with viral nucleocapsids in the infected cell are in the form of a complex*. Journal of virology, 1987. **61**(1): p. 16-22.
15. Mora, R., et al., *Apical budding of a recombinant influenza A virus expressing a hemagglutinin protein with a basolateral localization signal*. Journal of virology, 2002. **76**(7): p. 3544-3553.

16. Daniels, R., et al., *N-linked glycans direct the cotranslational folding pathway of influenza hemagglutinin*. Molecular cell, 2003. **11**(1): p. 79-90.
17. Roberts, P.C., W. Garten, and H.-D. Klenk, *Role of conserved glycosylation sites in maturation and transport of influenza A virus hemagglutinin*. Journal of virology, 1993. **67**(6): p. 3048-3060.
18. Shi, X. and R.M. Elliott, *Analysis of N-linked glycosylation of Hantaan virus glycoproteins and the role of oligosaccharide side chains in protein folding and intracellular trafficking*. Journal of virology, 2004. **78**(10): p. 5414-5422.
19. Gubareva, L.V., L. Kaiser, and F.G. Hayden, *Influenza virus neuraminidase inhibitors*. The Lancet, 2000. **355**(9206): p. 827-835.
20. Tulloch, P., et al., *Electron and X-ray diffraction studies of influenza neuraminidase complexed with monoclonal antibodies*. J. Mol. Biol, 1986. **190**: p. 215-225.
21. Hale, B.G., et al., *The multifunctional NSI protein of influenza A viruses*. Journal of general virology, 2008.
22. Krug, R.M., et al., *Intracellular warfare between human influenza viruses and human cells: the roles of the viral NSI protein*. Virology, 2003. **309**(2): p. 181-189.
23. Alymova, I.V., I.A. York, and J.A. McCullers, *Non-avian animal reservoirs present a source of influenza A PB1-F2 proteins with novel virulence-enhancing markers*. PloS one, 2014. **9**(11): p. e111603.
24. Chen, W., et al., *A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death*. Nature medicine, 2001. **7**(12): p. 1306.
25. Smith, A.M. and J.A. McCullers, *Molecular signatures of virulence in the PB1-F2 proteins of H5N1 influenza viruses*. Virus research, 2013. **178**(1): p. 146-150.
26. Alymova, I.V., et al., *A novel cytotoxic sequence contributes to influenza A viral protein PB1-F2 pathogenicity and predisposition to secondary bacterial infection*. Journal of virology, 2014. **88**(1): p. 503-515.
27. Conenello, G.M., et al., *A single N66S mutation in the PB1-F2 protein of influenza A virus increases virulence by inhibiting the early interferon response in vivo*. Journal of virology, 2011. **85**(2): p. 652-662.
28. McAuley, J.L., et al., *PB1-F2 proteins from H5N1 and 20th century pandemic influenza viruses cause immunopathology*. PLoS pathogens, 2010. **6**(7): p. e1001014.
29. Horimoto, T. and Y. Kawaoka, *Reverse genetics provides direct evidence for a correlation of hemagglutinin cleavability and virulence of an avian influenza A virus*. Journal of virology, 1994. **68**(5): p. 3120-3128.
30. D O'Brien, J., Z.-S. She, and M.A. Suchard, *Dating the time of viral subtype divergence*. BMC evolutionary biology, 2008. **8**(1): p. 172.
31. Greenbaum, A., et al., *Investigation of an outbreak of variant influenza A (H3N2) virus infection associated with an agricultural fair—Ohio, August 2012*. The Journal of infectious diseases, 2015. **212**(10): p. 1592-1599.
32. Vincent, A., et al., *Review of influenza A virus in swine worldwide: a call for increased surveillance and research*. Zoonoses and public health, 2014. **61**(1): p. 4-17.
33. Osterhaus, A., et al., *Influenza B virus in seals*. Science, 2000. **288**(5468): p. 1051-1053.
34. Tong, S., et al., *New world bats harbor diverse influenza A viruses*. PLoS pathogens, 2013. **9**(10): p. e1003657.

35. Yoon, S.-W., R.J. Webby, and R.G. Webster, *Evolution and ecology of influenza A viruses*, in *Influenza Pathogenesis and Control-Volume I*. 2014, Springer. p. 359-375.
36. Hirsch, A., *Handbook of geographical and historical pathology*. Vol. 1. 1883: New Sydenham Society.
37. Crosby, A.W., *Epidemic and peace, 1918*. 1976.
38. Smith, W., C.H. Andrewes, and P.P. Laidlaw, *A virus obtained from influenza patients*. Lancet, 1933: p. 66-8.
39. Francis, T., *A new type of virus from epidemic influenza*. Science, 1940. **92**(2392): p. 405-408.
40. Taylor, R., *A further note on 1233 ("influenza C") virus*. Archiv für die gesamte Virusforschung, 1951. **4**(4): p. 485-500.
41. Burnet, F., *Influenza virus on the developing egg: I. Changes associated with the development of an egg-passage strain of virus*. British journal of experimental pathology, 1936. **17**(4): p. 282.
42. Mogabgab, W., I. Green, and O. Dierkhising, *Primary isolation and propagation of influenza virus in cultures of human embryonic renal tissue*. Science (Washington), 1954. **120**: p. 320-21.
43. Hirst, G.K., *The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus*. Science, 1941. **94**(2427): p. 22-23.
44. Okada, T., et al., *Characteristic findings of pediatric inpatients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection among severe and nonsevere illnesses*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2011. **17**(2): p. 238-245.
45. Shrestha, S.S., et al., *Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009–April 2010)*. Clinical Infectious Diseases, 2011. **52**(suppl\_1): p. S75-S82.
46. Ip, D.K., et al., *The dynamic relationship between clinical symptomatology and viral shedding in naturally acquired seasonal and pandemic influenza virus infections*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **62**(4): p. 431-437.
47. Patrozou, E. and L.A. Mermel, *Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset?* Public health reports, 2009. **124**(2): p. 193-196.
48. Peltola, V., T. Ziegler, and O. Ruuskanen, *Influenza A and B virus infections in children*. Clinical infectious diseases, 2003. **36**(3): p. 299-305.
49. Dawood, F.S., et al., *Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003–2008*. The Pediatric infectious disease journal, 2010. **29**(7): p. 585.
50. Dawood, F.S., et al., *Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study*. The Lancet infectious diseases, 2012. **12**(9): p. 687-695.
51. Team, N.S.-O.I.A.V.I., *Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans*. New England journal of medicine, 2009. **360**(25): p. 2605-2615.
52. Estenssoro, E., et al., *Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. **182**(1): p. 41-48.
53. Shah, S., et al., *Neurologic complications of influenza*. Journal of child neurology, 2014. **29**(9): p. NP49-NP53.

54. Goenka, A., et al., *Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study*. Clinical infectious diseases, 2013. **58**(6): p. 775-784.
55. Morishima, T., et al., *Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan*. Clinical infectious diseases, 2002. **35**(5): p. 512-517.
56. Prerna, A., et al., *Neurology of the H1N1 pandemic in Singapore: a nationwide case series of children and adults*. Journal of neurovirology, 2015. **21**(5): p. 491-499.
57. Ekstrand, J.J. *Neurologic complications of influenza*. in *Seminars in pediatric neurology*. 2012. Elsevier.
58. Wilking, A.N., et al., *Central nervous system manifestations in pediatric patients with influenza A H1N1 infection during the 2009 pandemic*. Pediatric neurology, 2014. **51**(3): p. 370-376.
59. Peltola, V., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children*. Clinical infectious diseases, 2005. **41**(8): p. 1198-1200.
60. Daley, A., R. Nallusamy, and D. Isaacs, *Comparison of influenza A and influenza B virus infection in hospitalized children*. Journal of paediatrics and child health, 2000. **36**(4): p. 332-335.
61. Moesker, F., et al., *Diagnostic performance of influenza viruses and RSV rapid antigen detection tests in children in tertiary care*. Journal of Clinical Virology, 2016. **79**: p. 12-17.
62. Grijalva, C.G., et al., *Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children*. Pediatrics, 2007. **119**(1): p. e6-e11.
63. Guclu, H., et al., *Social contact networks and mixing among students in K-12 schools in Pittsburgh, PA*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0151139.
64. Luh, D.-L., Z.-S. You, and S.-C. Chen, *Comparison of the social contact patterns among school-age children in specific seasons, locations, and times*. Epidemics, 2016. **14**: p. 36-44.
65. Simmerman, J.M., et al., *Findings from a household randomized controlled trial of hand washing and face masks to reduce influenza transmission in Bangkok, Thailand*. Influenza and other respiratory viruses, 2011. **5**(4): p. 256-267.
66. Weber, D.J., et al., *Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A (H5N1) and A (H7N9)*. American journal of infection control, 2016. **44**(5): p. e91-e100.
67. *Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017*. Pediatrics, 2016. **138**(4).
68. Lowen, A.C., et al., *Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature*. PLoS pathogens, 2007. **3**(10): p. e151.
69. Lowen, A.C. and J. Steel, *Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality*. Journal of virology, 2014. **88**(14): p. 7692-7695.
70. Chew, F., et al., *Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics*. Epidemiology & Infection, 1998. **121**(1): p. 121-128.
71. Khandaker, G., et al., *Clinical epidemiology and predictors of outcome in children hospitalised with influenza A (H1N1) pdm09 in 2009: a prospective national study*. Influenza and other respiratory viruses, 2014. **8**(6): p. 636-645.

72. Kumar, S., et al., *Clinical and epidemiologic characteristics of children hospitalized with 2009 pandemic H1N1 influenza A infection*. The Pediatric infectious disease journal, 2010. **29**(7): p. 591-594.
73. Gessner, B.D., N. Shindo, and S. Briand, *Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review*. The Lancet infectious diseases, 2011. **11**(3): p. 223-235.
74. Homaira, N., et al., *Respiratory viruses associated hospitalization among children aged < 5 years in Bangladesh: 2010-2014*. PLoS one, 2016. **11**(2): p. e0147982.
75. Lafond, K.E., et al., *Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis*. PLoS medicine, 2016. **13**(3): p. e1001977.
76. McMorrow, M.L., et al., *The unrecognized burden of Influenza in young Kenyan children, 2008-2012*. PLoS one, 2015. **10**(9): p. e0138272.
77. Simmerman, J.M. and T.M. Uyeki, *The burden of influenza in East and South-East Asia: a review of the English language literature*. Influenza and other respiratory viruses, 2008. **2**(3): p. 81-92.
78. Nair, H., et al., *Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2011. **378**(9807): p. 1917-1930.
79. Andradóttir, S., et al., *Reactive strategies for containing developing outbreaks of pandemic influenza*. BMC public health, 2011. **11**(1): p. S1.
80. Wong, Z.S.-Y., D. Goldsman, and K.-L. Tsui, *Economic evaluation of individual school closure strategies: the Hong Kong 2009 H1N1 Pandemic*. PLoS one, 2016. **11**(1): p. e0147052.
81. Molinari, N.-A.M., et al., *The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs*. Vaccine, 2007. **25**(27): p. 5086-5096.
82. de Francisco, N., et al., *A systematic review of the social and economic burden of influenza in low-and middle-income countries*. Vaccine, 2015. **33**(48): p. 6537-6544.
83. Razuri, H., et al., *Population-based active surveillance cohort studies for influenza: lessons from Peru*. Bulletin of the World Health Organization, 2012. **90**: p. 318-320.
84. Ramirez, I.A., et al., *Differential responses to rhinovirus-and influenza-associated pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis*. Annals of the American Thoracic Society, 2014. **11**(4): p. 554-561.
85. Wat, D., et al., *The role of respiratory viruses in cystic fibrosis*. Journal of Cystic Fibrosis, 2008. **7**(4): p. 320-328.
86. Control, C.f.D. and Prevention, *Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2011. **60**(33): p. 1128.
87. Samarasinghe, A.E., et al., *The immune profile associated with acute allergic asthma accelerates clearance of influenza virus*. Immunology and cell biology, 2014. **92**(5): p. 449-459.
88. Lehnert, N., et al., *Long-term shedding of influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus and nosocomial epidemiology in patients with hematological disorders*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0148258.

89. Gaur, A.H., et al., *Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza*. New England journal of medicine, 2010. **362**(1): p. 88-89.
90. Hakim, H., et al., *Acute respiratory infections in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 2016. **122**(5): p. 798-805.
91. Kaverin, N., et al., *Postreassortment changes in influenza A virus hemagglutinin restoring HA-NA functional match*. Virology, 1998. **244**(2): p. 315-321.
92. Rudneva, I., et al., *Phenotypic expression of HA-NA combinations in human-avian influenza A virus reassortants*. Archives of virology, 1996. **141**(6): p. 1091-1099.
93. Stevens, J., et al., *Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus*. science, 2006. **312**(5772): p. 404-410.
94. Stevens, J., et al., *Structure of the uncleaved human H1 hemagglutinin from the extinct 1918 influenza virus*. Science, 2004. **303**(5665): p. 1866-1870.
95. Collins, P.J., et al., *Recent evolution of equine influenza and the origin of canine influenza*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014. **111**(30): p. 11175-11180.
96. Solórzano, A., et al., *Cross-species infectivity of H3N8 influenza virus in an experimental infection in swine*. Journal of virology, 2015. **89**(22): p. 11190-11202.
97. Heider, A., et al., *Alterations in hemagglutinin receptor-binding specificity accompany the emergence of highly pathogenic avian influenza viruses*. Journal of virology, 2015. **89**(10): p. 5395-5405.
98. Matrosovich, M., et al., *Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals*. Journal of virology, 2000. **74**(18): p. 8502-8512.
99. Matrosovich, M.N., et al., *Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(13): p. 4620-4624.
100. Ludwig, S., et al., *European swine virus as a possible source for the next influenza pandemic?* Virology, 1995. **212**(2): p. 555-561.
101. Scholtissek, C., *Genetic reassortment of human influenza viruses in nature*. Textbook of influenza, 1998: p. 120-125.
102. Scholtissek, C., *Molecular aspects of the epidemiology of virus disease*. Experientia, 1987. **43**(11-12): p. 1197-1201.
103. Morens, D.M. and J.K. Taubenberger, *Pandemic influenza: certain uncertainties*. Reviews in medical virology, 2011. **21**(5): p. 262-284.
104. Webby, R.J., et al., *Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States*. Journal of virology, 2000. **74**(18): p. 8243-8251.
105. McCullers, J.A., *Antiviral therapy of influenza*. Expert opinion on investigational drugs, 2005. **14**(3): p. 305-312.
106. Jefferson, T., et al., *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2009. **339**: p. b5106.
107. Bright, R.A., et al., *Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States*. Jama, 2006. **295**(8): p. 891-894.
108. Control, C.f.D. and Prevention, *High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents--*

- United States, 2005-06 influenza season*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2006. **55**(2): p. 44.
109. Organization, W.H., *WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus*. 2006, Geneva: World Health Organization.
  110. von Itzstein, M., et al., *A study of the active site of influenza virus sialidase: an approach to the rational design of novel anti-influenza drugs*. Journal of medicinal chemistry, 1996. **39**(2): p. 388-391.
  111. Matrosovich, M.N., et al., *Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium*. Journal of virology, 2004. **78**(22): p. 12665-12667.
  112. Govorkova, E.A. and J.A. McCullers, *Therapeutics against influenza*, in *Swine Influenza*. 2011, Springer. p. 273-300.
  113. Kawai, N., et al., *A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B*. Journal of Infection, 2008. **56**(1): p. 51-57.
  114. Hayden, F.G., et al., *Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections*. New England Journal of Medicine, 1997. **337**(13): p. 874-880.
  115. Nicholson, K., et al., *Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2000. **355**(9218): p. 1845-1850.
  116. Treanor, J.J., et al., *Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial*. Jama, 2000. **283**(8): p. 1016-1024.
  117. Hayden, F.G., et al., *Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis*. The Journal of Infectious Diseases, 2004. **189**(3): p. 440-449.
  118. Welliver, R., et al., *Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial*. Jama, 2001. **285**(6): p. 748-754.
  119. Muthuri, S.G., et al., *Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data*. The lancet Respiratory medicine, 2014. **2**(5): p. 395-404.
  120. Aoki, F., et al., *Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003. **51**(1): p. 123-129.
  121. Leung, T.W., et al., *Detection of an oseltamivir-resistant pandemic influenza A/H1N1 virus in Hong Kong*. Journal of Clinical Virology, 2009. **46**(3): p. 298-299.
  122. Mai, L.Q., et al., *A community cluster of oseltamivir-resistant cases of 2009 H1N1 influenza*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(1): p. 86-87.
  123. Zonis, Z., et al., *Community-acquired oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 in child, Israel*. Emerging infectious diseases, 2010. **16**(6): p. 1045.
  124. Duan, S., et al., *Oseltamivir-resistant pandemic H1N1/2009 influenza virus possesses lower transmissibility and fitness in ferrets*. PLoS pathogens, 2010. **6**(7): p. e1001022.

125. Giles, C. and E.M. SHUTTLEWORTH, *Post-Mortem Findings in 46 Influenza Deaths*. Lancet, 1957: p. 1224-5.
126. Kuiken, T. and J.K. Taubenberger, *Pathology of human influenza revisited*. Vaccine, 2008. **26**: p. D59-D66.
127. Taubenberger, J.K. and D.M. Morens, *The pathology of influenza virus infections*. Annu. Rev. pathmechdis. Mech. Dis., 2008. **3**: p. 499-522.
128. Park, K., et al., *Effect of influenza A virus on ciliary activity and dye transport function in the chinchilla eustachian tube*. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, 1993. **102**(7): p. 551-558.
129. Peltola, V.T. and J.A. McCullers, *Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase*. The Pediatric infectious disease journal, 2004. **23**(1): p. S87-S97.
130. McCullers, J.A. and K.C. Bartmess, *Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and Streptococcus pneumoniae*. The Journal of infectious diseases, 2003. **187**(6): p. 1000-1009.
131. Siegel, S.J., A.M. Roche, and J.N. Weiser, *Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source*. Cell host & microbe, 2014. **16**(1): p. 55-67.
132. Taft, A.S., et al., *Identification of mammalian-adapting mutations in the polymerase complex of an avian H5N1 influenza virus*. Nature communications, 2015. **6**: p. 7491.
133. Yamayoshi, S., et al., *Amino acids substitutions in the PB2 protein of H7N9 influenza A viruses are important for virulence in mammalian hosts*. Scientific reports, 2015. **5**: p. 8039.
134. Liedmann, S., et al., *New virulence determinants contribute to the enhanced immune response and reduced virulence of an influenza A virus A/PR8/34 variant*. The Journal of infectious diseases, 2013. **209**(4): p. 532-541.
135. Liedmann, S., et al., *Viral suppressors of the RIG-I-mediated interferon response are pre-packaged in influenza virions*. Nature communications, 2014. **5**: p. 5645.
136. McAuley, J.L., et al., *Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia*. Cell host & microbe, 2007. **2**(4): p. 240-249.
137. García-Sastre, A., et al., *Influenza A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems*. Virology, 1998. **252**(2): p. 324-330.
138. McCullers, J.A. and V.C. Huber, *Correlates of vaccine protection from influenza and its complications*. Human vaccines & immunotherapeutics, 2012. **8**(1): p. 34-44.
139. Huber, V.C., *Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology*. Expert review of vaccines, 2014. **13**(1): p. 31-42.
140. Langley, J.M., et al., *Immunogenicity and Reactogenicity of an inactivated Quadrivalent influenza vaccine administered intramuscularly to children 6 to 35 months of age in 2012–2013: a randomized, double-blind, controlled, multicenter, multicountry, clinical trial*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2014. **4**(3): p. 242-251.
141. Fedson, D., *Measuring protection: efficacy versus effectiveness*. Developments in biological standardization, 1998. **95**: p. 195-201.

142. Belshe, R.B., et al., *Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(7): p. 685-696.
143. Gilca, R., et al., *Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada*. Influenza and other respiratory viruses, 2011. **5**(4): p. 247-255.
144. Ma, H.-Y., et al., *Risk factors associated with severe influenza virus infections in hospitalized children during the 2013 to 2014 season*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2016. **49**(3): p. 387-393.
145. O'riordan, S., et al., *Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza*. Cmaj, 2010. **182**(1): p. 39-44.



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |                       |                  |             |
|-----------------|-----------------------|------------------|-------------|
| <b>Adı</b>      | Onur                  | <b>Soyadı</b>    | Tosun       |
| <b>Doğ.Yeri</b> | Nevşehir              | <b>Doğ.Tar.</b>  | 03.09.1989  |
| <b>Uyruğu</b>   | Türkiye Cumhuriyeti   | <b>TC Kim No</b> | 51055554314 |
| <b>Email</b>    | dronurtosun@gmail.com | <b>Tel</b>       | 5545207073  |

### Eğitim Düzeyi

|                 | Mezun Olduğu Kurumun Adı                     | Mez. Yılı |
|-----------------|----------------------------------------------|-----------|
| <b>Doktora</b>  |                                              |           |
| <b>Yük.Lis.</b> |                                              |           |
| <b>Lisans</b>   | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi | 2012      |
| <b>Lise</b>     | Manisa Turgutlu Halil Kale Fen Lisesi        | 2006      |

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

|    | Görevi           | Kurum                     | Süre (Yıl - Yıl) |
|----|------------------|---------------------------|------------------|
| 1. | Asistan Doktor   | Haydarpaşa Numune E.A.H.  | 2013-2015        |
| 2. | Asistan Doktor   | İstanbul Tıp Fakültesi    | 2013-2014        |
| 3. | Pratisyen Doktor | Gaziantep Çocuk Hastanesi | 2012-2013        |

| Yabancı Dilleri | Okuduğunu Anlama* | Konuşma* | Yazma* | KPDS/ÜDS Puanı | (Diğer) Puanı |
|-----------------|-------------------|----------|--------|----------------|---------------|
|                 | İyi               | İyi      | İyi    |                | Tıpdil-80     |
|                 |                   |          |        |                |               |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

|                      | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|----------------------|---------|--------------|-------|
| <b>LES Puanı</b>     |         |              |       |
| <b>(Diğer) Puanı</b> |         |              |       |

### Bilgisayar Bilgisi

| Program | Kullanma becerisi |
|---------|-------------------|
|         |                   |
|         |                   |
|         |                   |

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):