



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ACİL SERVİSİNE 2019 YILINDA BAŞVURAN İNFLUENZA HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir ÇETİN

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ACİL SERVİSİNE 2019 YILINDA BAŞVURAN İNFLUENZA HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir ÇETİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan, başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yıldırar ÇETE'ye ve saygıdeğer diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Oktay ERAY'a, Prof. Dr. Cem OKTAY'a, Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ'a, Prof. Dr. Mutlu KARTAL'a, Prof. Dr. Erkan GÖKSU'ya, Prof. Dr. Özlem YİĞİT'e ve Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL'a,

Asistanlık döneminin zorluklarını, güzelliklerini birlikte paylaştığım asistan, paramedik ve hemşire arkadaşlarıma,

Farklı şehirlerde olsak bile uzakların aramıza girmesine hiç izin vermeyen, güçlü desteklerini ve büyük sevgilerini, ihtiyacım olan her an hissettiğim, annem Rukiye ÇETİN, kardeşim Tayfun ÇETİN ve rahmetli babam Zekeriya ÇETİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım....

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfluenza Virüsleri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	6
2.1.1.1. Antijenik drift (Antigenic drift)	7
2.1.1.2. Antijenik şift (Antigenic shift)	7
2.1.2. Tarihçe	8
2.1.3. Klinik Bulgular	8
2.1.4. Komplikasyonlar	10
2.1.5. Tanı Yöntemleri	11
2.1.6. Tedavi Yöntemleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Planı ve Hastalar	19
3.2. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	33
7. ÖZET	35
8. ABSTRACT	36
9. KAYNAKLAR	37
10. EKLER	47
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	47
Ek 2. Çalışma Formu	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATS	Avustralya Triaj Sistemi
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CK	Kreatin Kinaz
DFA	Doğrudan Floresan Antikor
ESI	Emergency Severity Index
H	Hemaglutinin
IFA	Dolaylı Floresan Antikor
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
N	Nöraminidaz
NS	Yapısal Olmayan Proteinler
PA	Polimeraz Asidik
PB	Polimeraz Bazik
RIDT	Hızlı İnfluenza Tanı Testleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnfluenza virüsünün mikroskopik resmi	4
2.2. Her yıl grip mevsiminde birçok hastalıktan sorumlu olan iki tip (A ve B) tipi influenza virüsü	5
4.1. Başvuran hastaların tarihe göre dağılımı	26



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnfluenza virüsleri klinik bulgular	9
2.2. Grip virüsü test yöntemleri	13
2.3. Antiviral ilaçlar	17
4.1. Hastaların demografik verileri	20
4.2. İnfluenza test sonuçları	21
4.3. Hastalara verilen tedaviler	22
4.4. Hastaların takibi	23
4.5. İnfluenza testi ile komplikasyon görülmesi arasındaki ilişki	23
4.6. Ölüm nedenleri	24
4.7. İnfluenza test sonucu ile mortalite arasındaki ilişki	24
4.8. Antibiyotik verilmesi ile mortalite arasındaki ilişki	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşamımız boyunca en sık karşılaştığımız hastalıklardan bir tanesi akut solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Birden fazla etkenin sebep olduğu bu hastalığın yaklaşık yarısından fazlasından virüsler sorumludur. 200'den fazla virüs solunum yollarında enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Etkenler arasında yer alan influenza virüsünün neden olduğu enfeksiyon akut solunum yolu hastalıklarında önemli bir yer tutmaktadır. İnfluenza yüksek antijenik değişime uğrama özelliği nedeniyle epidemilere ve pandemilere sebep olmaktadır. İnfluenza (grip), İnfluenza virüsünün neden olduğu bir akut solunum yolu hastalığıdır ve dünyada yaygın olarak görülmektedir.

Klinik olarak İnfluenza'nın diğer etkenlerin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edilmesi mümkün değildir. Grip genellikle 1-2 haftalık bir sürede tamamen iyileşebilir ancak yaşlılar, çocuklar ve diğer riskli gruplarda ağır komplikasyonlarla seyredebilmektedir. Bunun yanı sıra ölümlere, ciddi iş gücü kayıplarına ve ekonomik kayıplara neden olabilmekte, epidemi ve pandemilerle seyredebilmektedir. Bu nedenlerle influenza hastalığının takip edilmesi önemlidir (1). Mevsimsel influenza ani başlayan ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, şiddetli halsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterize olabilir. İnfluenza'nın ABD'de yılda 200.000 hastaneye yatış ve 20.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (2).

Özellikle kış mevsimi boyunca artan salgınlar sebebiyle, acil servisler ve poliklinikler, artan hasta sayısı, sınırlı izolasyon alanları ve verimliliği azaltan iş akışlarıyla ilişkili olarak kaynak talebinde artışa sebep olmaktadır (3).

Hastalığı ve komplikasyonlarını önlemenin en etkili yolu aşılamadır. Güvenli ve etkili aşılar mevcuttur. Aşılamadan sonra bağışıklık zamanla azalır, bu nedenle influenzaya karşı korunmak için yıllık aşılama önerilmektedir (4).

Dolayısıyla belli dönemlerde bu kadar sık karşılaşılan ve kalabalık olan acil servisler için oldukça fazla iş yükü artışına neden olabilen influenza hastalarının bizim hastanemizi ne şekilde etkilediği ve hastalarda ne gibi morbidite / mortaliteye neden olduğunu araştırmak amacı ile çalışmamızı planladık. Bu amaçla 1 Ocak - 28 Şubat 2019 influenza sezonunda Akdeniz Üniversitesi Tıp

Fakóltesi Hastanesi Acil Servisi'ne influenza kliniği ile başvuran ve influenza testi istenen hastalarda yatış ve taburculuk sonrası gelişen komplikasyonlar değeriendirilmiştir.



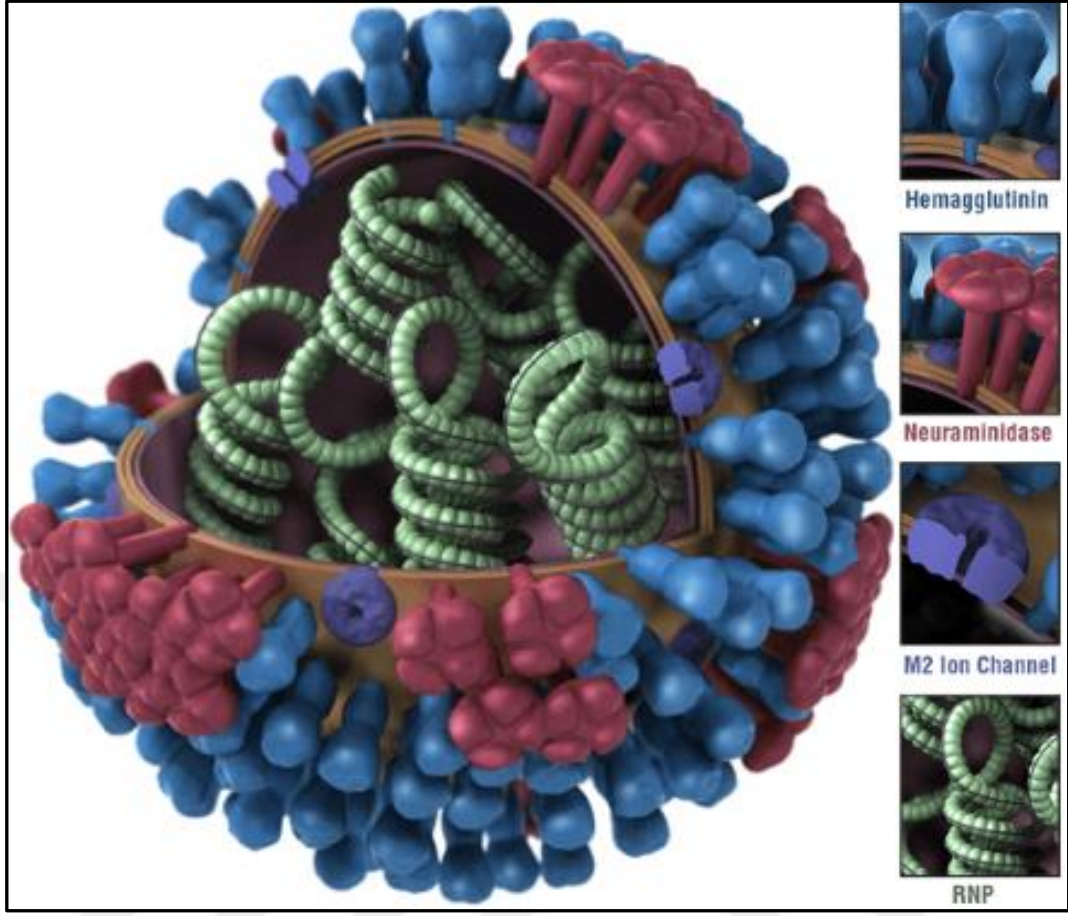
2. GENEL BİLGİLER

İnfluenza epidemilere ve pandemilere sebep olan akut solunum yolu virüsüdür. Şu anda, bilinen dört grip türü vardır (A, B, C ve D). Bu tipler yüzey proteinlerine göre daha fazla alt tiplere ayrılmaktadır. Bu proteinler Nöraminidaz (N) ve Hemagglutinin (H) tip A ve B'nin yanı sıra hemagglutinin - esteraz füzyonu olan ise Tip C'nin yapısında bulunmaktadır. Genellikle daha şiddetli tablolar Tip A'nın içinde dolaşan baskın alt tiplerden kaynaklanmaktadır (H1 / N1) ve (H3 / N2) (5). Senelik dünya çapında mevsimsel grip prevalansının yetişkinlerde %5 ile %10 arasında ve çocuklarda %20 ile %30 arasındadır.

Dünya genelinde, grip hastalığının yaklaşık olarak 3 ila 5 milyon ağır hastalık vakası ve tahmini yılda 250.000 ila 500.000 ölüme sebep olmaktadır (6). Acil servis doktorları olarak, sık sık mevsimsel griple karşılaşan ilk sıra sağlık çalışanlarıyız. Sadece teşhis etmekle kalmayıp, bu hastalığı tedavi etmek, aynı zamanda hastaları ve aileyi eğitmek görevlerimiz arasında bulunmaktadır.

2.1. İnfluenza Virüsleri

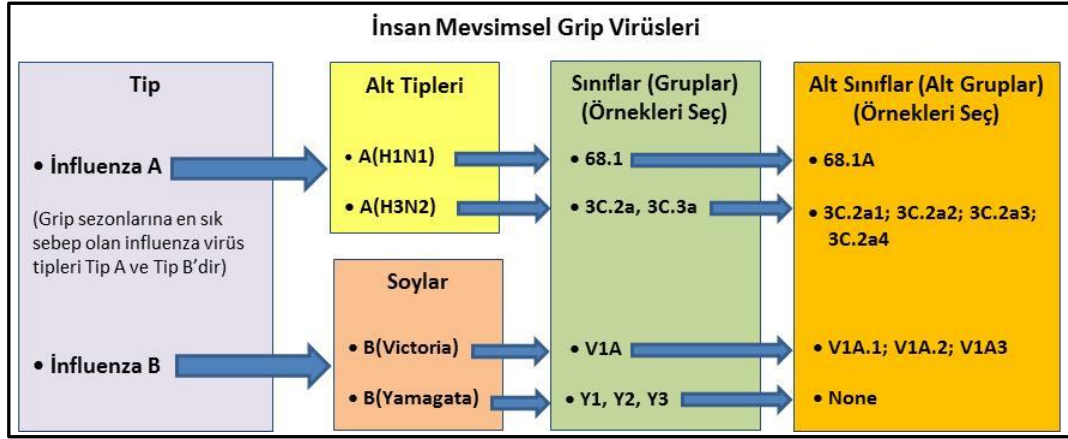
İnfluenza virüsleri Orthomyxoviridae ailesinden tek sarmallı RNA içeren, helikal simetri gösteren, sferik ve filamentöz yapılı, 80-120 nm çapında virüslerdir (Şekil 2.1). Dört tür grip virüsü vardır: A, B, C ve D. A ve B virüsleri dünyada neredeyse her kış mevsimsel hastalık salgınlarına neden olmaktadır. İnfluenza A, B ve C virüsleri benzer yapısal ve biyolojik özelliklere sahiptir, ancak değişen prevalans ve virülans ile antijenik olarak farklılık gösterir. Bu üç tip içerisinde tip A en yaygın olanıdır ve sıklıkla insanlarda salgınlardan sorumludur. Tip A ile enfeksiyon, influenza B ve C'den daha ciddi morbiditeye yol açmaktadır. Ayrıca influenza A, pandemiye neden olan tek alt tiptir. İnfluenza H1N1 ve H3N2 şu anda influenza enfeksiyonuna neden olan baskın virüs alt tipleridir (7). Grip C tipi enfeksiyonlar genellikle hafif hastalığa neden olur ve insan grip salgınlarına neden olduğu düşünülmez. İnfluenza D virüsleri öncelikle sığırları etkiler ve insanların enfekte olduğu veya hastalığa neden olduğu bildirilmemiştir (8).



Şekil 2.1. İnfluenza virüsünün mikroskopik resmi (9).

İnfluenza A virüsleri, hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) yüzey proteinlerinin özelliklerine göre alt tiplere ayrılmaktadır. 18 farklı HA alt tipi ve 11 farklı NA alt tipi vardır. Alt tipler H, N ve sayıların birleştirilmesiyle adlandırılır. Örneğin; A (H1N1), A (H3N2).

İnfluenza A virüsleri, virüsün yüzeyindeki iki proteine dayanarak alt tiplere ayrılır: hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) (10). 18 farklı hemagglutinin alt tipi ve 11 farklı nöraminidaz alt tipi (sırasıyla H1-H18 ve N1-N11) vardır. Potansiyel olarak 198 farklı influenza A alt tipi kombinasyonu olmasına rağmen, doğada sadece 131 alt tip tespit edilmiştir. İnsanlarda rutin olarak dolaşan influenza A virüslerinin mevcut alt tipleri şunlardır: A (H1N1) ve A (H3N2). İnfluenza bir alt tip daha farklı genetik tiplere ve alt tiplere ayrılabilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Her yıl grip mevsiminde birçok hastalıktan sorumlu olan iki tip (A ve B) tipi influenza virüsü (9). İnfluenza A virüsleri ayrıca alt tiplere ayrılırken, influenza B virüsleri iki kökene ayrılır: B / Yamagata ve B / Victoria. Hem influenza A, hem de B virüsleri ayrıca spesifik gruplar ve alt gruplar olarak sınıflandırılabilir.

İnfluenza A virüsünün sekiz gen segmenti 10 proteini kodlar: Hemagglutinin (HA), nöraminidaz (NA), M2 ve M1 matris proteinleri, yapısal olmayan (NS) proteinler NS1 ve NS2, nükleokapsid ve üç polimeraz, PB1 (polimeraz bazik 1), PB2 ve PA (polimeraz asidik) proteinlerdir (11).

İnfluenza A virüslerinde immünojenik proteinler virüsün konak hücrelere girişini kolaylaştıran HA, progeni virüslerin enfekte hücrelerden salınmasını sağlayan NA ve replikasyonun gerçekleşebilmesi için viriyonun asidifikasyonundan sorumlu olan transmembran bir proton kanalı proteini M2'dir (12). HA'lar zarf üzerinde çomak şeklinde çıkıntılar olup, 244.640 molekül ağırlığındadır. Hemagglutininler HA₀ şeklinde monomer olarak sentezlenir. HA proteini, virüsün konakçı hücre reseptörlerine bağlanmasını ve endozomal füzyonu kolaylaştırır. Polimeraz alt birimleri (bazik polimeraz [PB] 1, PB2 ve asidik polimeraz) ve nükleoprotein, viral RNA'nın replikasyonunu ve transkripsiyonunu uygular. Nükleer proteini ve matris proteini, viral ribonükleoprotein komplekslerini çekirdekten plazma zarında yeni viryonlara birleştirilmek üzere sitoplazmaya gönderir. Hücrelerden viral salınım, NA proteini ile kolaylaştırılır.

Enfeksiyon gelişimini önlemede en güçlü antikorlar HA proteinine karşı gelişen antikorlardır. Buna karşılık NA proteinine karşı gelişen antikorlar enfeksiyonu önlemekte yeterli etkiyi oluşturmazlar da hastalığın süresini ve şiddetini azaltmaktadırlar. Bu ikinciler nöraminidaz inhibitörü antiviral ilaçların da hedefidirler. İnfluenza A virüslerine özgü M2 proteinlerine karşı gelişen antikorlar ise farklı alt tipten virüslerin enfeksiyonları arasında çapraz etkili olmasına rağmen koruma düzeyleri düşüktür. İnsanlar homotipik antikorlar önemli düzeyde koruma sağlarken başka alt tiplerin HA ve NA'larına karşı gelişmiş (heterotipik) antikorlar ve hücresele bağışık yanıtlar uzun süreli bağışıklık oluşturmakta çok fazla etkili değildirler (13).

Su kuşlarında 16 HA (H1-H16) alt türü ve 9 NA (N1-N9) alt türü tanınır (14). Bu alt tiplerin birçoğu vahşi su kuşlarında tutarlı bir şekilde tespit edilebilirken, insanlar (HA [H1, H2 ve H3] ve NA [N1 ve N2]), domuzlar (HA [H1]) gibi memeli türlerinde kendilerini sadece birkaç alt tip oluşturmuştur. Mesela atlar (H3N8 ve H7N7) ve köpekler (H3N8). Gerçekten de, su kuşlarında bulunan çeşitli influenza virüsü alt tiplerinin sadece bir kısmı, tavuk, hindi ve bıldırcın gibi karasal kümes hayvanlarında düşük patojenite kuş gribi (LPAI) virüsü olarak kendini kanıtlamıştır (örneğin, H9 ve H6 alt tipleri). Hem insan hem de kuş gribi virüsleri domuzlarda kararlı virüs soyları oluşturmuşlardır, bu da muhtemelen hem kuş hem de insan grip virüsleri için reseptörlerin domuz epitelinde mevcut olduğu gerçeğinin bir yansımasıdır (15).

2.1.1. Epidemiyoloji

İnfluenza epidemiyolojisi küresel olarak farklıdır. Kuzey ve güney yarım kürenin ılıman bölgelerinde, influenza oldukça mevsimseldir ve baskın olarak kış aylarında salgınlar meydana gelmektedir. ABD ve Kanada gibi kuzey yarımküre ülkeleri için, mevsimsel grip genellikle Kasım ayında başlar, Aralık'tan Mart'a kadar zirve yapar. Avustralya gibi güney yarımküre ülkeleri için grip Mayıs ayında başlar, Haziran ve Eylül aylarında zirve yapar ve Kasım ayında sona ermektedir (7). Tipik salgınlar genellikle ani başlangıçlıdır, 2-3 haftada zirveye ulaşır ve yaklaşık ortalama süreç 3 aydır (16). Gripli kişiler, genellikle grip virüslerini öksürdüğü, hapşırdığı veya konuştuğu zaman damlacıklarla yaklaşık 6

feet uzakta başkalarına yayabilmektedir. Bu damlacıklar, yakınlarda bulunan veya muhtemelen akciğerlere solunan insanların ağızlarına veya burunlarına inebilir. Daha az sıklıkla, kişi üzerinde grip virüsü olan bir yüzeye veya nesneye dokunup sonra kendi ağzına, burnuna veya muhtemelen gözlerine dokunarak grip olabilir. Grip hastaları, hastalıklarının başlamasından sonraki ilk üç ila dört gün içerisinde en bulaşıcı dönemdedir. Sağlıklı yetişkinlerin çoğu, semptomlar gelişmeden 1 gün önce ve hasta olduktan 5 ile 7 gün sonra başkalarına bulaştırabilir. Çocuklar ve bağışıklık sistemi zayıflamış bazı kişiler virüsü 7 günden daha uzun süre taşıyabilir.

Belirtiler, virüs vücuda girdikten yaklaşık 2 gün sonra başlayabilir (ancak 1 ile 4 gün arasında değişebilir). Bu, hastalandığınızı bilmeden önce ve aynı zamanda hasta olduğunuzda grip virüsünü başkalarına da bulaştırabileceğiniz anlamına gelmektedir. Hasta olduğunuzu bilmeden önce ve hasta olduğunuzda başka birine grip geçirebilirsiniz (17).

2.1.1.1. Antijenik drift (Antigenic drift)

HA ve NA proteinlerinin drift ve shift yoluyla antijenik varyasyonlar yapması, virüsün konakçı immün tepkilerinden kaçmasına olanak tanır (18). İnfluenza A virüsleri, influenza B ve C virüslerinden daha fazla doğal bir eğilime sahiptir ve periyodik olarak hemaglutinin ve nöraminidaz antijenik değişikliklere uğramaktadır. RNA gen segmentlerinde bulunan bu iki glikoproteinlerde meydana gelen minör mutasyonlar antijenik drift olarak adlandırılmaktadır. HA alt tipindeki antijenik driftler mevsimsel salgınlarla ilişkilidir ve genellikle önceki mevsimsel aşılardan etkinliğini azaltmaktadır (19).

2.1.1.2. Antijenik shift (Antigenic shift)

Parçalı genom yapısına sahip olan influenza virüsleri aynı hücreyi enfekte ettiğinde farklı virüsler arasında gen alışverişi olabilir. Bu durumda virüste yeni bir yüzey glikoproteini ve yeni bir influenza A alt tipi oluşmaktadır. Antijenik shift, HA ve NA veya her iki yüzey glikoproteininde birden olabilir. Sonuç olarak gen mutasyonunda meydana gelen bu büyük değişikliklere antijenik shift denir. Sadece influenza A'da görülen antijenik shiftin sebebi influenza A virüslerinin insan

dışında kuş ve diğer hayvanlarda dolaşımında olması fakat influenza B ve C tiplerinin sadece insanlarda görülmesidir (20). Antijenik şiftler daha yaygın salgınlara ve pandemilere sebep olmaktadır (21).

2.1.2. Tarihçe

İnfluenza virüslerinin ilk tanımı MÖ. 412 yılında Hipokrat tarafından “öksürüğü takiben gelişen pnömoni salgını” şeklinde yapılmıştır. 1580 yılında ilk pandemi kaydı tutulmuştur. İnfluenza tip A virüsleri, 20. yüzyılda üç pandemiye neden olmuşlardır. Bunlar; 1918-1919 yıllarında İspanyol gribi [A (H1N1); 50-100 milyon ölüm; mortalite oranı %5-10], 1957-1958 yıllarında Asya gribi [A (H2N2); 1-2 milyon ölüm; mortalite oranı < %3] ve 1968-1969 yıllarında Hong Kong gribi [A (H3N2); 700 bin ölüm; mortalite oranı < %0.5] pandemileridir (22). 21. yüzyılın ilk pandemisi ise 2009 yılı şubat-mart aylarında Meksika’da ortaya çıkan, nisan ayında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde tanımlanan ve hızla dünyaya yayılan “domuz kaynaklı influenza A (H1N1)” [swine-origin influenza A virüs; S-OIV (H1N1)] virüsü tarafından gerçekleştirilmiştir (23).

2.1.3. Klinik Bulgular

Mevsimsel grip belirtileri ve semptomlarının şiddeti hastaların yaşına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Grip şiddetli hastalığa neden olabilir ve zaman zaman ölüme yol açabilmektedir. Grip soğuk algınlığından farklıdır. Grip ve soğuk algınlığı her ikisi de solunum yolu hastalığıdır, ancak farklı virüslerden kaynaklanır. Bu iki hastalık türü benzer semptomlara sahip olduğundan, sadece semptomlara dayanarak aralarındaki farkı söylemek zor olabilir. Genel olarak, grip soğuk algınlığından daha kötüdür ve semptomlar daha yoğundur. Soğuk algınlığı genellikle pnömoni, bakteriyel enfeksiyonlar veya hastaneye yatış gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açmaz aralarındaki klinik belirti ve bulgu ayrımı Tablo 2.1’de görülmektedir (Tablo 2.1) (24,25).

Tablo 2.1. İnfluenza virüsleri klinik bulgular (25)

Belirti ve bulgular	Soğuk algınlığı	Grip
Belirtilerin başlangıcı	Kademeli	Ani
Ateş	Nadir	Olağan; 3-4 gün sürer
Ağrı	Hafif	Olağan; genellikle şiddetli
Titreme	Nadir	Oldukça yaygın
Yorgunluk, Halsizlik	Ara sıra	Olağan
Hapşırık	Yaygın	Ara sıra
Öksürük	Hafif ile orta; kuru öksürük	Yaygın; şiddetli olabilir
Burun tıkanıklığı	Yaygın	Ara sıra
Boğaz ağrısı	Yaygın	Ara sıra
Baş ağrısı	Nadir	Yaygın

Grip olan insanlar genellikle bu semptomların bir kısmını veya tamamını hisseder: ateş veya ateşli/titreme hissi, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı, kas veya vücut ağrıları, baş ağrıları, yorgunluk, bazı kişilerde kusma ve ishal olabilir. İnfluenza çocuklarda genellikle klasik semptomlarla klinik ortaya çıkarmaz, daha çok gastrointestinal semptomlara sahiptirler. Çocuklarda influenza bakteriyel sepsisi ve ateşli nöbetleri taklit etme eğilimindedir (26). Bir New York City lisesinde yapılan 44 H1N1 vakasıyla ilgili 44 derlemede öksürük (%98), ateş (%96), baş ağrısı (%82), boğaz ağrısı (%82), rinore (%82), titreme (%80) ve kas ağrıları (%80) yaygın olarak bildirilmiştir (27). İnfluenza için tipik inkübasyon süresi 1-4 gündür (ortalama 2 gün). Bulaşıcılığın gerçekleştiği ev halkı temasları arasında hastalık başlangıcı arasındaki süre 3-4 gündür (28). Hastalığın erken döneminde ateş, titreme, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık gibi sistemik semptomlar daha ön plandadır. Ateş genellikle 37.8-40.0°C arasında değişir, ancak 41.1°C kadar yükselebilir (29). Kullanılan antipiretikler sayesinde ilk başlarda sürekli yüksek seyreden ateş zamanla aralıklı yükseklikler göstermektedir. Ateşin düşmesiyle birlikte sistemik semptomlarda gerileme başlamaktadır. Komplike olmayan influenza hastaları genellikle 2-5 gün içinde yavaş yavaş iyileşir, ancak hastalık bir hafta veya daha uzun sürebilir. Bazı hastalar, birkaç hafta süren postinfluenza

asteni olarak adlandırılan kalıcı zayıflık veya kolay yorgunluk semptomlarına sahiptir (30).

2.1.4. Komplikasyonlar

Mevsimsel grip virüsünün komplikasyonları altta yatan kronik hastalığın alevlenmelerini; hem üst (sinüzit, otitis media, krup) hem de alt (pnömoni, astım alevlenmesi ve bronşiolit) solunum yollarında komplikasyonlar; nörolojik (ensefalopati, ensefalit, ateşli nöbetler, status epileptikus), kardiyak (perikardit ve miyokardit) ve kas-iskelet sistemi (rabdomiyozit) komplikasyonları; toksik şok sendromu ve sepsise sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır (31). Pnömoni influenza'nın en büyük komplikasyonudur ve özellikle yüksek riskli hastalar:

- ✓ 5 yaşından küçük çocuklar (özellikle 2 yaşından küçükler)
- ✓ 65 yaş ve üstü yetişkinler
- ✓ Kronik hastalıkları olan kişiler
- ✓ İmmünsüpresyonu olan kişiler
- ✓ Hamile veya doğum sonrası kadınlar (doğumdan sonraki 2 hafta içinde)
- ✓ Uzun süreli aspirin tedavisi gören 18 yaş ve altındaki kişiler
- ✓ İlk Milletler / Alaska Yerlileri
- ✓ Morbid obez olan (yani vücut kitle indeksi [BMI] daha büyük veya eşit olanlar 40'a kadar)
- ✓ Huzurevleri ve diğer kronik bakım tesisleri sakinleri (32).

İnfluenza enfeksiyonu üzerine eklenmiş bakteriyel pnömoni influenza ölümlerinin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (33). Olguların yaklaşık %50'sini oluşturan bakteri *S. pneumonia*'dır. Ayrıca *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenza* bakterileri de oldukça yaygındır.

Nörolojik komplikasyonlar arasında ensefalit, transvers myelit ve Guillain-Barre' sendromu bulunmaktadır. Miyozit çocuklarda yetişkinlere göre daha sık bildirilmiştir. Serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri geçici olarak artar ve genellikle 3-4 günde düşme eğilimindedir, böbrek yetmezliği ise nadir görülen bir durumdur (34).

Kardiyovasküler komplikasyonlar ise ya mevcut kardiyavasküler hastalıkları tetikleyerek ya da myokardiyumu doğrudan etkileyerek ortaya çıkmaktadır. Grip salgınlarına bağlı ölümleri azaltmak için kardiyovasküler hastalığı olan hastalara aşılama önerilmektedir (35).

2.1.5. Tanı Yöntemleri

1. İnfluenza test endikasyonları

Ayaktan tedavi gören hastalar (acil servis hastaları dahil).

1. Mevsimsel influenza A ve B virüslerinin yerel olarak salgını sırasında:

- İnfluenza benzeri hastalık, pnömoni veya spesifik olmayan solunum yolu hastalığı (örn. Ateşsiz öksürük) ile başvuran immün yetmezliği olan kişiler de dahil olmak üzere yüksek riskli hastalarda influenza için test yapılmalıdır.
- Akut solunum yolu semptomları başlangıcı ve kronik tıbbi durumların (örn. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı [KOAH], kalp yetmezliği, diyabet) veya bilinen influenza komplikasyonlarının (örn. Pnömoni) test sonucu klinik yönetimi etkileyecekse.
- Grip benzeri hastalık, pnömoni veya spesifik olmayan solunum hastalığı ile başvuran ve sonuçların antiviral etki göstermesi durumunda taburcu olma olasılığı yüksek olan grip komplikasyonları açısından yüksek risk altında olmayan hastalar için influenza testini düşünülebilir (36,37)

2. İnfluenza salgını ile ilişkisi olmayan hastalık durumunda:

- Ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu semptomları başlangıcı olan hastalarda, özellikle immün yetmezliği olan ve yüksek riskli hastalar için influenza testini düşünebilirler.

Yatan hastalar.

3. İnfluenza salgını esnasında:

- Ateşli veya ateşsiz pnömoni dahil akut solunum yolu hastalığı olan hastaneye yatırılması gereken tüm hastalarda ilk başvuruda influenza testi yapılmalıdır.
- Altta yatan durumların alevlenmesi ile influenza ilişkili olabileceğinden, kronik kardiyopulmoner hastalığın (örn., KOAH, astım, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği) akut kötüleşmesi olan tüm hastalarda ilk karşılaşmada influenza testi yapılmalıdır.
- Bağışıklığı baskılanmış veya komplikasyon riski yüksek olan ve ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu semptomları olan tüm hastalarda, başvuru anında influenza için test yapılmalıdır.

4. Yaygın influenza salgını olmayan dönemlerde:

- Ateşi olsun veya olmasın, akut solunum yolu hastalığı olan, ateşli veya ateşsiz hastaneye yatış gerektiren tüm hastalarda, influenza tanısı konmuş bir kişiye epidemiyolojik bağlantısı olan, influenza salgını veya belirsiz ateşli akut solunum yolu hastalığı salgını veya geçenlerde influenza aktivitesi bilinen bir bölgeden seyahat edenlerden influenza testi yapılmalıdır (38, 39).

Tablo 2.2. Grip virüsü test yöntemleri

Yöntem ¹	Tespit Edilen Türler	Kabul Edilebilir Örnekler ²	Test Zamanı	CLIA Feragat Ettirir ³
Hızlı İnfluenza Teşhis Testleri ⁴ (antijen tespiti)	A ve B	NP ⁵ eküvyon, aspire veya yıkama, boğaz bezi	< 15 dk	Evet Hayır
Hızlı Moleküler Test (İnfluenza viral RNA veya nükleik asit tespiti)	A ve B	NP ⁵ eküvyon, burun eküvyonu	15-30 dk ⁶	Evet / Hayır ⁶
İmmüno Floresan, Doğrudan (DFA) veya Dolaylı (IFA) Floresan Antikor Boyama (antijen tespiti)	A ve B	NP ⁵ eküvyon veya yıkama, bronşiyal yıkama, burun veya endotrakeal aspirat	1-4 saat	Hayır
RT-PCR ⁷ (Singleplex ve multiplex; gerçek zamanlı ve diğer RNA bazlı) ve diğer moleküler deneyler (influenza viral RNA veya nükleik asit tespiti)	A ve B	NP ⁵ eküvyon. Boğaz eküvyonu, NP ⁵ veya bronş yıkama, burun veya endotrakeal aspirat, balgam	Değişir (1 ile 8 saat, teste göre değişir)	Hayır
Hızlı hücre kültürü (kabuk flakonları; hücre karışımları; canlı virüs verir)	A ve B	NP ⁵ çubuk, boğaz çubuk, NP ⁵ veya bronşiyal yıkama, nazal ya da endotrakeal aspirat, balgam; (örnekler VTM** yerleştirilmiştir)	1-3 gün	Hayır
Viral doku hücre kültürü (konvansiyonel; canlı virüs verir)	A ve B	NP ⁵ eküvyon, boğaz eküvyonu, NP ⁵ veya bronşiyal yıkama, burun veya endotrakeal aspirat, balgam (VTM ⁸ e yerleştirilen örnekler)	3-10 gün	Hayır

1. Rutin hasta tanısı için serolojik (antikor tespiti) testi önerilmez ve klinik yönetimi bilgilendiremez. Mevsimsel grip serolojisi için tek bir akut serum örneği yorumlanamaz ve toplanmamalıdır. Mevsimsel grip virüslerine karşı antikorların tespiti için serolojik testler araştırma çalışmaları için yararlıdır ve uygun şekilde zamanlanmış akut ve iyileşen serum örneklerinin toplanmasını ve özel araştırma veya halk sağlığı laboratuvarlarında eşleştirilmiş serumların test edilmesini gerektirir.

2. Onaylanmış klinik örnekler influenza testine göre değişir. Her test için onaylanmış klinik örnekler için üreticinin prospektüsüne bakın. Ref: Leland ve ark 2007, Clin Micro Rev 20: 49-78. Onaylanmış serum örnekleri FDA onaylı influenza analizleri arasında değişiklik gösterir.

3. 1988 Klinik Laboratuvar İyileştirme değişiklikleri (CLIA). <http://www.cms.gov/Rüzenlemeler-ve-Guidance/Legislation/CLIA/index.htm>

4. Kromatografik ve / veya floresans esaslı yanal akış ve membran esaslı immünoanalizler. Bazı onaylanmış hızlı influenza diyagnostik analizlerinde bir analiz okuyucu cihazı kullanılır.

5. NP= Nazofaringeal

6. Hızlı moleküler analizler yaklaşık 15-30 dakika arasında sonuç sağlayabilir.

7. FDA onaylı test sistemleri dahi ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, ASR veya laboratuvar tarafından geliştirilen reaktifler kullanılarak referans laboratuvar testi. Bazı onaylanmış moleküler analizler yaklaşık 60-80 dakika içinde sonuç verebilir.

8. VTM= Viral taşıma ortamı

İnfluenza için mevcut teşhis testleri arasında viral kültür, seroloji, hızlı antijen testi, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), immüno floresan analizleri ve hızlı moleküler analizler bulunur. İnfluenza için herhangi bir testin duyarlılığı ve özgüllüğü, testi yapan laboratuvara, kullanılan test türüne, hastalığın başlamasından numune toplanmasına kadar geçen süreye ve test edilen numunenin türüne göre değişebilir. Hızlı influenza tanı testleri (RIDT'ler), solunum örneklerinde influenza A ve B viral nükleoprotein antijenlerinin varlığını tanımlayabilen ve sonucu kalitatif bir şekilde (pozitif veya negatif) gösterebilen immün analizlerdir.

Hızlı Antijen Testlerinin Avantajları ve Dezavantajları (41)

Avantajları

- Yaklaşık 15 dakikadan daha kısa sürede sonuç elde edilir.
- Uygulaması kolaydır.

Dezavantajları

- İnfluenza salgınlarının yoğun olduğu zamanlarda yanlış negatif sonuçlar yaygındır.
- Hızlı Antijen Testlerinin influenza A viral antijenlerini saptama duyarlılığı influenza B antijenine göre yüksektir.

İnfluenza salgınlarının az olduğu dönemlerde yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Şüpheli influenza durumlarında doğru klinik yönetimi için test sonuçlarının uygun şekilde yorumlanması çok önemlidir. Hızlı grip tanı testlerinin duyarlılıklarının düşük-orta olması yaklaşık %50-70'dir. Bu da yanlış negatif sonuçların yaygın olduğu ve grip için hızlı tanı testlerinin özgüllüklerinin yaklaşık %90-95 olduğu anlamına gelir. Yanlış sonuçları en aza indirmek için yüksek hassasiyet ve özgüllük ile hızlı tanı testlerini kullanmak gerekir. Solunum yolu örneklerini hastalıktan mümkün olduğunca erken dönemde toplamak gerekir (hastalığın başlangıcından itibaren 3-4 gün içinde) (42,43).

Viral kültür sonuçları klinik yönetim açısından zamanında sonuç vermemektedir. Sonuçlar yaklaşık 3-10 gün arasında çıkmaktadır. Viral kültür, grip virüslerinin genetik karakteri hakkında bilgi vermektedir. Elde edilen genetik karakter hakkındaki bilgiler bazı solunum örneklerinin toplanması ile, gelecek yıl influenza aşısına dahil edilmesi yeni mevsimsel influenza A ve B virüs suşlarının sürveyansı ve antijenik karakterizasyonu için gereklidir (44).

İmmünoflarans yöntemi 2-4 saat içinde sonuç veren düşük hassasiyeti bulunan bir tarama testidir (45).

Serolojik testler klinik karar açısından önerilmez. Tek bir serum örneğinde influenza A veya B virüslerine karşı antikorlar için serolojik test sonuçların güvenilir bir şekilde yorumlanması mümkün değildir. İnfluenza tanısı için uygun serolojik testler, 2-3 hafta arayla toplanan eşleştirilmiş akut ve iyileşen serumlar gerektirmekte ve influenza virüsü suşuna spesifik antikorlarda 4 kat veya daha fazla bir artışı değerlendirmek için sınırlı sayıda halk sağlığı veya araştırma

laboratuvarında güvenilir testler gerektirmektedir. Bununla birlikte, influenza için serolojik testler, klinik kararların alınmasına yardımcı olmak için zamanında sonuçlar vermez ve araştırma ve halk sağlığı araştırmaları dışında önerilmez (43).

Mevcut durumda viral kültürün yerini alan en hassas, spesifik ve çok yönlü test RT-PCR'dır (46). RT-PCR influenza virüsünü nükleik asit amplifikasyonuna dayanarak tespit eder.

Aynı zamanda yaklaşık 4-6 saatte virüs tipleri, alt tipleri arasında ayırım yapıp viral suşları belirleyebilir. İnfluenzayı zamanında tespit etmek için önerilen test RT-PCR'dır (47). RT-PCR'ın en büyük avantajı kronik akciğer hastalıkları ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde virüsün daha düşük seviyelerini bile yakalayabilmesidir (48).

2.1.6. Tedavi Yöntemleri

Antiviral ilaçlara hastalık başlangıcından sonraki 48 saat içinde başlanırsa, tedaviye sağlanan fayda en fazladır; bununla birlikte yapılan çalışmalar hastanede yatan hastaların tedaviye başlamasından daha sonra yararlandığını düşündürmektedir (49,50). Şiddetli hastalığı olan (hastaneye yatma veya alt solunum yolu enfeksiyonu kanıtı gerektiren) veya komplikasyon riski yüksek olan bireyler antiviral tedavi almalıdır. Antiviral tedavi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek risk altındaki yetişkinler aşağıda özetlenmiştir:

Ciddi grip komplikasyonları için yüksek risk altında olan gruplar;

- ✓ 5 yaşından küçük, özellikle <2 yaşından küçük çocuklar *
- ✓ 65 yaş ve üstü yetişkinler
- ✓ Hamile veya doğum sonrası iki haftaya kadar olan kadınlar
- ✓ Huzurevleri ve uzun süreli bakım tesisleri sakinleri
- ✓ Alaska Yerlileri de dahil olmak üzere Yerli Amerikalılar

Aşağıdakiler dahil tıbbi durumları olan insanlar;

- Astım
- Nörolojik ve nöro-gelişimsel durumlar (beyin, omurilik ve periferik sinir ve kas bozuklukları, örneğin serebral palsi, epilepsi, inme, zihinsel engel [zihinsel gerilik], orta ila şiddetli gelişimsel gecikme, kas distrofisi ve omurilik yaralanması dahil)
- Kronik akciğer hastalığı (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibroz)
- Kalp hastalığı (örn. Konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı)
- Kan bozuklukları (örn. Orak hücre hastalığı)
- Endokrin bozuklukları (örn. Diabetes mellitus)
- Böbrek hastalıkları
- Karaciğer hastalıkları
- Metabolik bozukluklar (örn. Kalıtsal metabolik bozukluklar ve mitokondriyal bozukluklar)
- Hastalık (örn. HIV, AIDS, kanser) veya ilaç (örn., Kemoterapi veya radyasyon terapisi, kronik glukokortikoidler) nedeniyle zayıflamış bağışıklık sistemi
- Uzun süreli aspirin tedavisi gören 19 yaşından küçük çocuklar
- Aşırı obezitesi olan insanlar (vücut kitle indeksi [BMI] ≥ 40)

* Küçük çocuklarda hastaneye yatış ve ölüm oranları en az 6 aylıktan büyüktür (17).

İnfluenza tedavisi için üç sınıf antiviral ilaç mevcuttur (51-56);

- Hem influenza A hem de B'ye karşı aktif olan nöraminidaz inhibitörleri, zanamivir, oseltamivir ve peramivir.
- İnfluenza kapağına bağımlı endonükleaz, influenza A ve B'ye karşı aktif olan baloksavirin seçici inhibitörüdür.

Tablo 2.3. Antiviral ilaçlar (57)

Antiviral Ajan	Doz
Oseltamivir	
İnfluenza A ve B Tedavi	75 mg oral günde iki kez 5 gün
İnfluenza A ve B Kemoproflaksi	75 mg oral günde 1 defa
Zanamivir	
İnfluenza A ve B Tedavi	10 mg oral günde 2 kez 5 gün
İnfluenza A ve B Kemoproflaksi	10 mg oral günde 1 kez 5 gün
Peramivir	
İnfluenza A ve B Tedavi	600 mg intravenöz tek doz
Baloxavir	
İnfluenza A ve B Tedavi	40 kg -80 kg arası hasta 40 mg oral tek doz ≥80 kg 80 mg oral tek doz

Antiviral tedavi seçiminde ve doz ayarlamasında dikkat edilmesi gereken hususlar mevcuttur. Böbrek yetmezliği olan kişiler için oseltamivir ve peramivir dozunda bir azalma önerilir. İmmün yetmezliği olan bireylerde, özellikle solunum örneğinden polimeraz zincir reaksiyonu ile viral RNA tespit edilmeye devam edenlerde daha uzun bir tedavi süresi düşünülebilir. Profilaksi süresi hastalıklara mevsimsel salgınlara göre planlanmalıdır. Zanamivir, ilaç paketine dahil edilen plastik bir cihaz kullanılarak oral inhalasyon yoluyla uygulanır. Hastalar cihazın doğru kullanımının talimatından ve gösterilmesinden fayda göreceklerdir. Zanamivir, astımı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde kontrendikedir. Zanamivir ayrıca şiddetli influenza hastalarında sınırlı veri nedeniyle hastaneye yatırılmış influenza hastalarının tedavisi için önerilmez. Zanamivir, oseltamivire dirençli influenza virüsünün neden olduğu salgınlar sırasında kullanılmalıdır. İnfluenza profilaksisi için antiviral bir ilaç seçmeden önce oseltamivire dirençli influenza riskini değerlendirmek önemlidir. Klinisyenler, hangi tip influenza (A veya B) ve influenza A alt tiplerinin (pandemik veya mevsimsel H1N1; H3N2) ve direnç modellerinin dolaşımını

olduğunu belirlemek için yerel veya eyalet influenza sörveyans verilerini gözden geçirmelidir. Baloxavir, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından komplike olmayan influenza için onaylanmıştır (komplikasyon riski yüksek olan hastalar dahil). Şiddetli bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda sonuçlar henüz bildirilmemiştir ve baloksavir, ABD'nin bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda influenza monoterapisi için Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından önerilmemektedir. Tedavi sırasında baloksavire klinik olarak önemli influenza virüsü direnci oluşabilir (58).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı ve Hastalar

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Ocak-28 Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve influenza virüs taraması testi uygulanan hastalar ile geriye dönük kesitsel tek merkezli bir çalışma olarak yapılmıştır. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (09.12.2019 tarih ve 70904504/638 sayılı onay) (Ek-1). Çalışma gözlemsel olarak yapıldığı için ve hastanın rutin acil servis bakımı dışında herhangi başka bir işlem yapılmadığı için ek bir ücretlendirme yapılmamıştır.

Bu çalışmada belirtilen tarihlerdeki influenza virüs saptanması tetkiki istenen hastaların verileri kullanılarak (Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği 21.11.2019 tarihli yazılı izni ile) yatış/taburculuk ve hastalık komplikasyonları açısından değerlendirmeleri yapılmıştır. Kullanılan testin adı İnfluenza Virus Saptanması olup firma STANDARD F İnfluenza A/B FIA'dır. İmmünofloresan yöntemiyle influenza virüs nükleoproteinlerini tespit etmektedir. Hastane bilgi yönetim sistemi olan MİA-MED (MİA teknoloji) taraması yapılarak hastalar tespit edildikten sonra hastaların tanımlayıcı verileri, test sonuçları ve komplikasyonları (pnömoni, menenjit) veri kayıt formuna aktarıldı (Ek-2).

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 23.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde tanımlayıcı analizler (ortalama±SD, %) ve ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri <0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 1 Ocak-28 Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve influenza virüs taraması testi uygulanan hastalar ile geriye dönük, kesitsel ve tek merkezli bir çalışma olarak yapıldı. Çalışmanın yapıldığı dönemde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 15.276 hasta başvurmuş olup, çalışmaya dahil etme kriterine sahip olan 633 hasta çalışmaya alınmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri

Demografik Bilgiler	Değerler
Ortalama Yaş (SD)	60,49±17,33
Cinsiyet	
Erkek n (%)	325 (51,3)
Kadın n (%)	308 (48,7)
Eşlik Eden Hastalıklar	
Astım	75
Diyabetes Mellitus	147
Kalp Yetmezliği	32
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	70
Malignite	83
Transplantasyon	60
Diğer (Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı...)	332
Vital Bulgular	
Sistolik Kan Basıncı (ortalama±SD) (mmHg)	131,94±25,048
Diastolik Kan Basıncı (ortalama±SD)	72,85±12,488
Nabız (ortalama±SD)	102,93±19,321
Solunum Sayısı (ortalama±SD)	24,14±5,472
Vücut Isısı (ortalama±SD) (°C)	36,576±0,8514
SPO ₂ (ortalama±SD)	93,33±6,368
Triaj Skorları	
1 (%)	6 (0,9)
2 (%)	44 (7)
3 (%)	341 (53,9)
4 (%)	233 (36,8)
5 (%)	9 (1,4)
Başvuru Şikayetleri	
Ateş	173 (%19,7)
Balgam	9 (%1,02)
Baş Ağrısı	20 (%2,2)
Boğaz Ağrısı	36 (%4,1)
Bulantı Kusma	46 (%5,2)
Burun Akıntısı	6 (%0,68)
Genel Vücut Ağrısı	36 (%4,1)
Göğüs Ağrısı	25 (%2,8)
Halsizlik	61 (%6,9)
Nefes Darlığı	218 (%24,8)
Öksürük	145 (%16,5)
Diğer Şikayetler	101 (%11,5)

n: Hasta sayısı

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması $60,49 \pm 17,33$ idi. Hastaların 325 (%51,3)'i erkek ve 308 (%48.7)'i kadındı. Hastaların vital bulgularında triaj anında sistolik- diastolik kan basıncı değerleri, nabız, solunum sayısı, vücut ısı ve O₂ saturasyonu incelendi. Hastaların sistolik kan basıncı minimum 70 mmHg, maksimum 200 mmHg ve ortalama sistolik kan basıncı $131,94 \pm 25,048$ mmHg idi. Hastaların diastolik kan basıncı minimum 40 mmHg, maksimum 120 mmHg ve ortalama diastolik kan basıncı $72,85 \pm 12,488$ mmHg idi. Demografik özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Akdeniz Üniversitesi Acil Servisi’nde, hastaların triajı için ATS (Avustralya Triaj Sistemi) ve ESI (Emergency Severity Index) sistemleri kullanılarak 5 kategorili triaj uygulanmaktadır. Mevcut tarihlerde acil serviste influenza tetkik gönderilen hastaların büyük çoğunluğunu triaj skoru 3 (%53.9) ve 4 (%36.8) hastalar oluşturmaktadır. Triaj skoru ile ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 4.1’de verildi.

Hastaların acil servise başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en önde gelen şikayetler; 218 hastada nefes darlığı (%24.8), 173 hastada ateş (%19.7) ve 145 hastada öksürük (%16.5) olduğu görülmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. İnfluenza test sonuçları

İnfluenza A Test Sonucu	
Negatif n (%)	451 (71,2)
Pozitif n (%)	182 (28,8)
İnfluenza B Test Sonucu	
Negatif n (%)	631 (99,7)
Pozitif n (%)	2 (0,3)

Hastalara uygulanan influenza testi sonuçlarında influenza tip A 451 (%71,2) ve influenza tip B 631 (%99,7) negatif idi. Pozitif sonuçlarda ise influenza tip A 182 (%28,8) ve influenza tip B 2 (%0,3) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.3. Hastalara verilen tedaviler

Antiviral Tedavi	
Verilmemiş n (%)	422 (66,7)
Verilmiş n (%)	211 (33,38)
Antibiyotik Tedavi	
Verilmemiş n (%)	218 (34,4)
Verilmiş n (%)	415 (65,6)
Antibiyotik Tedavisi	
Amoksisilik+Klavulonik Asit	90
Klaritromisin	126
Siprofloksasin	10
Azitromisin	28
Ampisilin Sulbaktam	34
Ertapenem	4
Fosfomisin	4
Gemifloksasin	4
Piperasilin Tazobaktam	74
Sefiksim	9
Levofloksasin	32
Meropenem	9
Moksifloksasin	81
Seftriakson	10
Diğer	12

n: Hasta sayısı

Hastaların tedavi planlaması incelendiğinde tetkik edilen hastaların 422 (%66,7)'sine antiviral tedavi verilmediği görülmüştür. Tedavi planında antibiyotik verilen hastalar tetkik edilen hastaların %65,6'sını oluşturmaktadır. Antiviral ve antibiyotik tedavi verilen hastaların sayıları ile tercih edilen antibiyotikler Tablo 4.3'de verilmiştir. En sık tercih edilen antibiyotik etken maddeler klaritromisin ile Amoksisilik+Klavulonik asit kombinasyonudur. Antiviral tedavi olarak “**oseltamivir fosfat**” etken maddesi reçete edilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların takibi

Hastaların Takibi	
Hospitalizasyon n (%)	211 (33,3)
Servis n (%)	188 (89,1)
Yoğun Bakım n (%)	23 (10,9)
Ayaktan n (%)	422 (66,7)

Çalışmaya alınan hastaların 422'si (%66,7) ayaktan tedavi ile taburcu edilmiştir. Hastaneye yatışların %89,1'ini servis yatışları oluşturmaktadır. İzlem tipiyle ilgili veriler Tablo 4.4'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 24 (%3,7)'ünde komplikasyon olarak pnomoni gelişmiş olup, bu hastalarda influenza testi pozitifliği ile pnomoni arasındaki ilişkiye bakıldığında sonuç anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$). Tablo 4.5'de bu bilgiler görülmektedir.

Tablo 4.5. İnfluenza testi ile komplikasyon görülmesi arasındaki ilişki**Test A * Komplikasyon Crosstabulation**

			Komplikasyon		Total
			Yok	Var	
Test A	Negatif	Count	449	2	451
		Expected Count	433,9	17,1	451,0
	Pozitif	Count	160	22	182
		Expected Count	175,1	6,9	182,0
Total		Count	609	24	633
		Expected Count	609,0	24,0	633,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	48,202 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	45,062	1	,000		
Likelihood Ratio	44,293	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	48,125	1	,000		
N of Valid Cases	633				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,90.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 4.6. Ölüm nedenleri

Exitus n (%)	8 (1,3)
Kardiyak Arrest	5 (0,8)
Elektrolit Bozukluğu	1 (0,2)
Hipoglisemi	1 (0,2)
Masif Hemoptizi	1 (0,2)

Çalışmaya alınan hastaların 8'i (%1,3) ölmüştür. Önde gelen ölüm sebebi kardiyak arresttir (Tablo 4.6). İnfluenza test sonucu ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemek için istatistiksel analiz yaptığımızda; $p>0,113$ olduğundan anlamsız çıkmıştır. Bunun nedeninin de exitus olan hastaların hepsinde influenza A ve B testlerinin negatif çıkmasıdır. Yapılan istatistiksel analiz ve kabul edilen Fisher's Exact Test'deki p değerleri görülmektedir (Tablo 4.7). Dolayısıyla antiviral verilmesi de mortaliteyi etkilememektedir ($p>0,57$).

Tablo 4.7. İnfluenza test sonucu ile mortalite arasındaki ilişki**Test A * Exitus Crosstabulation**

			Ex		Total
			Ex	Sağ	
Test A	Negatif	Count	8	443	451
		Expected Count	5,7	445,3	451,0
	Pozitif	Count	0	182	182
		Expected Count	2,3	179,7	182,0
Total	Count		8	625	633
	Expected Count		8,0	625,0	633,0

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,270 ^a	1	,071		
Continuity Correction ^b	2,003	1	,157		
Likelihood Ratio	5,465	1	,019		
Fisher's Exact Test				,113	,065
Linear-by-Linear Association	3,265	1	,071		
N of Valid Cases	633				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,30.

b. Computed only for a 2x2 table

Exitus gelişen hastalarda influenza A ve B testleri negatif çıkmıştı, peki “*bu hastalara antibiyotik verilmesi mortaliteyi etkiliyor mu?*” sorusuna cevap aradığımızda; Fisher's Exact Test'deki $p=1.00$ olduğu için anlamsız çıktı. Dolayısıyla bizim çalışmamızda antibiyotik verilmesinin mortaliteyi etkilemede faydalı olmadığı sonucu çıkmıştır (Tablo 4.8).

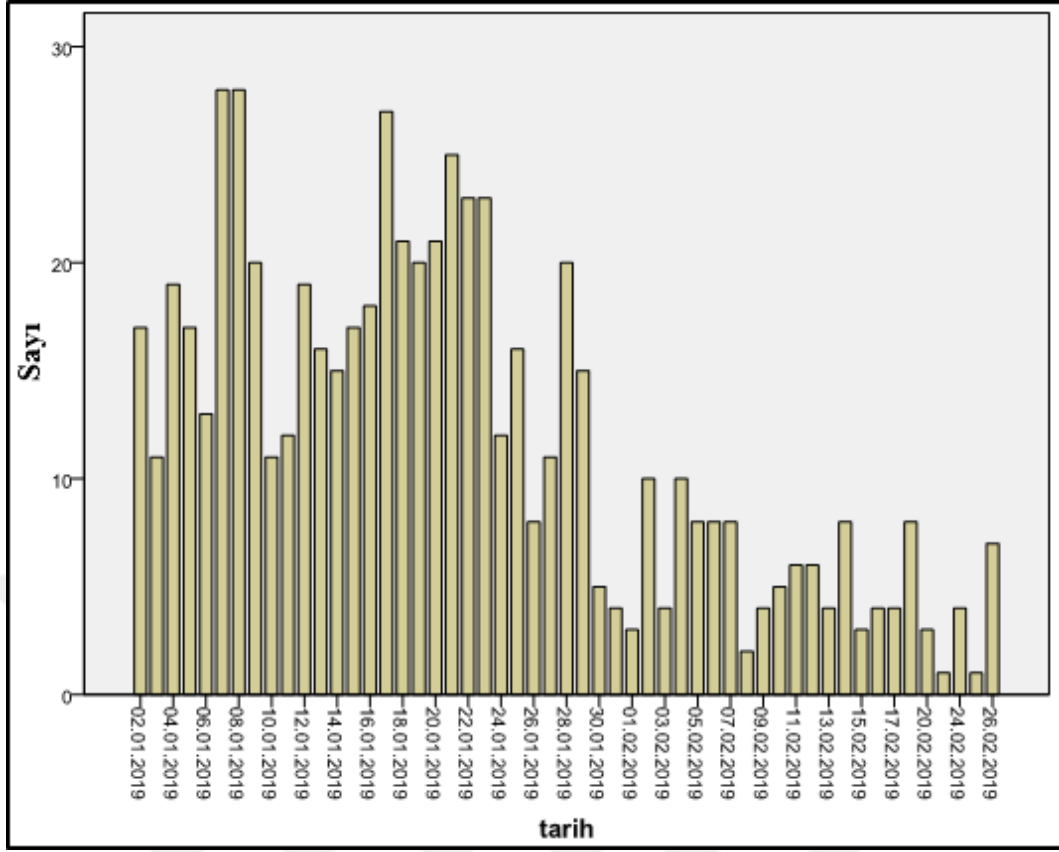
Tablo 4.8. Antibiyotik verilmesi ile mortalite arasındaki ilişki

Antibiyotik * Exitus Crosstabulation					
			Ex		Total
			Ex	Sağ	
Antibiyotik	Verilmemiş	Count	3	215	218
		Expected Count	2,8	215,2	218,0
	Verilmiş	Count	5	410	415
		Expected Count	5,2	409,8	415,0
Total	Count		8	625	633
	Expected Count		8,0	625,0	633,0

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,034 ^a	1	,855		
Continuity Correction ^b	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,033	1	,855		
Fisher's Exact Test				1,000	,560
Linear-by-Linear Association	,034	1	,855		
N of Valid Cases	633				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,76.

b. Computed only for a 2x2 table



Şekil 4.1. Başvuran hastaların tarihe göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Hayatımız boyunca en sık karşılaştığımız hastalıklardan birisi de akut solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Birden fazla etkenin sebep olduğu bu hastalığın yaklaşık yarısından fazlasından virüsler sorumludur. Klinik olarak İnfluenza'nın diğer etkenlerin neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edilmesi mümkün değildir. Etkenler arasında yer alan influenza virüsünün neden olduğu enfeksiyon akut solunum yolu hastalıklarında önemli bir yer tutmaktadır. "İnfluenza" mevsimsel influenza A veya B virüs enfeksiyonunun neden olduğu semptomatik hastalığı ifade eder. Grip, her yıl dünya nüfusunun %5-20'sini etkileyen, özellikle çocuklarda ve altta yatan hastalığı olan kişilerde komplikasyon ve ölümlerle sonuçlanabilecek ciddi bir klinik tabloya neden olabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (58). "Grip mevsimi", grip aktivitesinin tipik olarak, örneğin Ekim'den Mayıs'a kadar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde meydana geldiği süreyi ifade eder. Tokars ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, 2010-2016 yılları arasında ABD'nde tüm yaşlardaki semptomatik influenza mevsimsel insidansının yaklaşık %8 olduğunu ve %3-11 arasında değiştiğini bildirmiştir (59). "Akut solunum yolu hastalığı", üst veya alt solunum yollarının solunum semptomları olan, ateşli veya ateşsiz enfeksiyonu olarak tanımlanır. Akut solunum yolu enfeksiyonuna en sık sebep olan virüslerdir ve bazı virüsler de influenza benzeri kliniğe sebep olmaktadır. "Grip benzeri hastalık" (ILI), ateş ve öksürük veya boğaz ağrısı olan akut solunum yolu hastalığı olarak tanımlanır. Toplumda oldukça sık görülen bu enfeksiyonun hastane başvuruları belli dönemler oldukça artmaktadır. "Yüksek influenza aktivitesi", Amerika Birleşik Devletleri'nde daha soğuk sonbahar, kış ve bahar aylarında mevsimsel influenza A ve B virüslerinin yoğun haftalarda dolaşımı gibi mevsimsel influenza A ve B virüslerinin artmış dolaşımı olarak tanımlanır. "Düşük influenza aktivitesi", Amerika Birleşik Devletleri'nde ılık yaz aylarında olduğu gibi mevsimsel influenza A ve B virüslerinin düşük veya dolaşım yetersizliği olarak tanımlanır. Yüksek influenza aktivitesi dönemlerde acil servislere akut solunum yolu enfeksiyonu kliniği ile başvurular artmaktadır. Özellikle risk grubundaki hastalarda hastane veya yoğun bakım yatışı, pnömoni gelişimi ve mortalite gibi

ciddi sonuçlarla seyredebilmektedir. Bizde çalışmamızda yüksek influenza aktivitesinin olduğu dönemde yapmayı planladık ve 1 Ocak – 28 Şubat 2019 tarihleri arasında seçtik. Bu dönemde Akdeniz Üniversitesi Acil Servisi'ne 15,276 hasta başvurmuştur. Bu hastalardan influenza kliniği olan ve influenza testi istenen 633 hasta yatış ve taburculuk sonrası gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir.

İnfluenza, solunum yollarının influenza A, B veya C virüsleri ile enfeksiyonundan kaynaklanır. İnfluenza A ve B virüslerinin mevsimsel salgınları ABD'nde her sonbahar, kış ve ilkbaharda görülürken, influenza C virüsü enfeksiyonları ara sıra meydana gelir. Mevsimsel influenza A veya B virüs enfeksiyonları, asemptomatik enfeksiyondan, ateşli veya ateşsiz komplikasyonsuz hastalıktan şiddetli hastalığa neden olabilecek komplikasyonlara kadar geniş bir yelpazede belirtilere neden olabilir. İnfluenza yüksek antijenik değişime uğrama özelliği nedeniyle ciddi iş gücü kayıplarına ve ekonomik kayıplara neden olabilmekte, epidemi ve pandemilerle seyredebilmektedir. İnfluenza A virüsleri, influenza B ve C virüslerinden daha fazla doğal bir eğilime sahiptir ve periyodik olarak hemaglutinin ve nöraminidaz antijenik değişikliklere uğramaktadır. Yüksek antijenik değişim sebebiyle en sık görülen influenza tip A ve alt tipleridir. Yaptığımız çalışma da kaynakları desteklemektedir (60). Çalışmaya aldığımız 633 hastanın 182'sinde influenza tip A pozitif sonuç çıkmıştır. Sadece 2 hastada influenza tip B testi pozitif çıkmıştır.

Mevsimsel influenza ani başlayan ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, şiddetli halsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterize olabilir. Hastalığın erken döneminde ateş, titreme, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık gibi sistemik semptomlar daha ön plandadır. Ateş genellikle 37.8-40.0°C arasında değişir, ancak 41.1°C'ye kadar yükselebilir (29). Bir New York City lisesinde yapılan 44 H1N1 vakasıyla ilgili 44 derlemede öksürük (%98), ateş (%96), baş ağrısı (%82), boğaz ağrısı (%82), rinore (%82), titreme (%80) ve kas ağrıları (%80) yaygın olarak bildirilmiştir (27). Tek bir kentsel ABD acil servisindeki retrospektif, kesitsel bir çalışma, tüm yaşlarda influenza tanımlamak için en iyi öngörücü modelin tanısal olasılık oranı olarak öksürük (5.87), ateş (4.49), rinore (1.98) ve miyalji (1.44) olarak bulmuştur (61). Prospektif sistematik

örnekleme çalışmasında ateş (sıcaklık $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve öksürük, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) onaylı influenza ile anlamlı bir şekilde ilişkiliydi. Tayvan'da 2 grip mevsiminde 28-50 yaşları arasındaki yetişkinler üzerinde yapılacak prospektif bir çalışma, ateş ve öksürüğün en iyi duyarlılığa (%86) sahip olduğunu, ateş, öksürük ve hapşırmanın grip için en iyi özgülüğe (%77) sahip olduğunu bildirmiştir (62). Kuzey Carolina'da 500'den fazla influenza hastasıyla ilgili prospektif bir çalışmada, acil servis hastalarının sıklıkla öksürük, burun tıkanıklığı, ateş, yorgunluk/halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık, boğaz ağrısı ve kas ağrıları ile başvururken, hastanede yatan hastaların ana şikayetlerinin nefes darlığı ve hırıltı olduğunu bildirdi (63). Kullanılan antipiretikler sayesinde ilk başlarda sürekli yüksek seyreden ateş zamanla aralıklı yükseklikler göstermektedir. Ateşin düşmesiyle birlikte sistemik semptomlarda gerileme başlamaktadır. Komplike olmayan influenza hastaları genellikle 2-5 gün içinde yavaş yavaş iyileşir, ancak hastalık bir hafta veya daha uzun sürebilir. Bizim çalışmamızda da 633 hastanın başvuru semptomlarını incelediğimizde; 218 (%24.8) hastada nefes darlığı, 173 (%19.7) hastada ateş ve 145 (%16.5) hastada da öksürük olduğu görülmüştür. Hastanede yatan hastalarda daha sık görülen nefes darlığı şikayeti çalışmamızda başvuru anında en sık şikayet olarak görülmüştür. Ateş ve öksürük şikayeti olan hastalar ise diğer çalışmaları desteklemektedir.

Çoğu insan influenza sonrası sekelsiz olarak iyileşir. Bazı kişiler influenza açısından riskli durumdadır. Bunlar 5 yaş altındaki çocuklar (özellikle <2 yaş), 65 yaş üzeri yetişkinler, hamile ve doğum sonrası kadınlardır. Risk faktörlerini arttıran tıbbi durumlarda mevcuttur. Özellikle akciğer, kalp ve metabolik hastalıklar gibi bazı kronik sorunları olanlar artmış risk altındadır. Ayrıca immünosupresyonu olanlar, aşırı obezitesi olanlar, huzurevinde yaşayanlar yüksek riske tabi tutulan diğer gruptur. Yaşlı insanlar influenza nedeniyle en yüksek ölüm oranlarına sahiptir (64). İmmün sistemi baskılanmış hastalar da tipik influenza bulguları olmadan başvurabilirler. Ateşli veya ateşsiz influenza virüsü enfeksiyonunun atipik sunumları da hastanın altta yatan sağlık ve bağışıklık fonksiyonu ile birlikte düşünülmelidir. Bu sebeplerden dolayı oldukça sık olan ve mortaliteye sebep olan bu hastalığın risk taşıyan hastalarda daha sık tetkik edildiği

görülmüştür. Yaptığımız çalışmada hastalarımızın astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabetes mellitus ve malignite gibi tıbbi sorunları bulunmaktaydı. Organ nakli hastalarının da yoğun başvurusu olan acil servisimizde yüksek risk teşkil eden bu hastalarda daha çok influenza testi uygulandığını göstermektedir.

İnfluenza, kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu hastalığından, influenza virüsü replikasyonu ile solunum yetmezliği ve tehdit eden hastalığa kadar çeşitli şiddetli klinik belirtilere, semptomlara ve komplikasyonlara neden olabilir. İnfluenza antiviral tedavisinin klinik ve virolojik etkisi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar konağın bağışıklık durumu, altta yatan tıbbi durumlar, yaş, virüs tipi veya influenza A virüs alt tipidir. Antiviral tedaviye başlandığında hastalığın süresi ve şiddeti de önemlidir (65,66). Antiviral tedaviye, şüphesi olan veya laboratuvar tarafından doğrulanmış grip şüphesi olan hastalarda mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Antiviral tedaviye çok erken başlandığında daha fazla klinik yarar bildirilmiştir; hem yetişkinlerde hem de çocuklarda, hastalık başlangıcından sonraki 6 saat içinde başlanması semptomları yaklaşık 4 gün azaltmıştır (67,68). Tedaviye hastalık başlangıcından itibaren 48 saat içinde başlanırsa, tedavinin yararları en büyük olmasına rağmen, risk faktörü bulunan kritik hastalarda tedaviye daha sonra başlanması ile de klinik fayda görülmüştür (66). Kritik hastalar da, ilaç emilimini ve atılımını değiştiren çeşitli komplikasyonlar bulunsun da (yani gastrointestinal motilite bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi), çoğu çalışma, nazogastrik tüp ile uygulandığında oral oseltamivirin yeterli ilaç düzeyine ulaştığını göstermektedir (69). İnfluenza'nın erken antiviral tedavisi, tıbbi bakım maliyetlerini ve antibiyotik reçete edilmesini azaltmaktadır. Gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi potansiyel olarak antibiyotiklere karşı gelişen bakteri direncini de azaltmaktadır. Çalışmamızda 211 hastaya (%33,3) antiviral tedavi başlanmıştır. Antiviral tedavi olarak etken maddesi oseltamivir fosfat olan tablet reçete edilmiştir. Geriye kalan 422 hastaya ise herhangi bir antiviral tedavi başlanmamıştır. Antiviral tedavi verilmesi mortaliteyi etkilememektedir. Ancak hasta sayısı artırılıp mortalite olan vaka sayısı yüksek çıkarsa idi anlamlı olabilirdi.

Bazı solunum sendromları, bakteriyel veya viral patojen enfeksiyonları veya toplum kaynaklı pnömoni, sinüzit, farenjit ve akut otitis media dahil olmak üzere

koenfeksiyonlarla ilişkilendirilebilir. İnfluenza virüsü enfeksiyonu da dahil olmak üzere solunum yolu viral enfeksiyonunun bakteriyel enfeksiyondan ayırt edilmesi zor olabilir. Hastanın yaşı, altta yatan tıbbi durumlar, klinik belirti ve bulgular, hastalık şiddeti, yılın zamanı ve toplumda bilinen solunum virüslerinin dolaşımı klinik yönetim için önemli faktörlerdir. İnfluenza virüsü enfeksiyonu ile bakteriyel koenfeksiyon tıbbi değerlendirme sırasında mevcut olabilir veya daha sonra gelişebilir ve klinik bozulma ile ortaya çıkabilir. Bazı araştırmacılar, 1918 H1N1 salgını sırasında ölümlerin çoğunu bakteriyel koenfeksiyona bağladılar (70). Ne yazık ki, influenza virüsü enfeksiyonunu yalnızca influenza ve bakteriyel koenfeksiyondan güvenilir bir şekilde ayıran birkaç araç veya teşhis stratejisi vardır. Prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP), bakteriyel ve viral pnömونيي ayırt etmek amacıyla kullanılmıştır. Bir sistematik inceleme ve meta-analiz Prokalsitonin (PCT) testlerinin özellikle yoğun bakım ünitesi hastaları için yüksek duyarlılığa sahip olduğunu, ancak influenza hastalarında bakteriyel koenfeksiyonun belirlenmesinde düşük özgüllüğe sahip olduğunu bildirmiştir (71). Prokalsitonin (PCT) için influenza hastaları arasında bakteriyel koenfeksiyonun dışlanması için tanısal değer bu çalışmada oldukça yüksektir (70). Hastalarımızın 415 (%65,6) tanesine antibiyotik tedavi başlanmıştır. Komplikasyon gelişen 24 (%3,7) hasta da antibiyoterapi uygulanan gruptadır. Bizim çalışmamızın sonuçları diğer kaynakları destekler nitelikte olup antibiyoterapinin komplikasyonları azalttığı görülmüştür.

İnfluenza salgınlarında yüksek riskli olarak ayırdığımız hastalar daha çok yatarak tedavi alan hastaları oluşturmaktadır. ABD’de influenza tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların %70’den fazlasını yüksek riskli hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların astım ve diğer akciğer hastalıkları, morbid obezite, diyabet, immün sistem bozuklukları, nörolojik ve kardiyovasküler bozukluklar gibi tıbbi sorunları bulunmaktadır (72). Kronik hastalıkları olan hastalarda da influenza insidansı yüksek olarak bulunduğunu destekleyen çalışmalar ülkemizde de mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, İnfluenza A (H1N1) enfeksiyonu olgularında en fazla eşlik eden hastalıklar; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, diyabet, immunsupresif kullanımı, hipertansiyon olarak bildirilmiştir (73). Hastaneye yatırılan herhangi bir hasta, kabul edildiğinde

influenza virüsü enfeksiyonu için kuluçka döneminde olabilir ve diğer hastalıklar veya yaralanmalar için ilk birkaç gün hastanede semptomatik hale gelebilir. İnfluenza mevsimi boyunca, ateşin yokluğunda bile, hastaneye yatırılan bir hastada yeni başlangıç veya kötüleşen ya da açıklanamayan öksürüğün varlığında influenza testi derhal yapılmalıdır (63). Bizim çalışmamızda da hastaların 211 (%33,3)'i hastaneye yatırılarak takip edilmiştir. Hastaneye yatırılan hastaların da yüksek riskli hastalar olduğu ve eşlik eden hastalıklarının olduğu görülmüştür. Ayaktan takip edilen hastalar ise 422 (%66,7) kişidir.

İnfluenza erişkinlerde toplum kökenli pnömoninin önemli bir nedenidir (37). İnvaziv bakteriyel koenfeksiyon görülebilir (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* [grup A streptokoklar ve diğerleri ile] (38, 39, 74, 75). Solunum yollarının grip virüsü enfeksiyonu şiddetli pulmoner olmayan komplikasyonlara neden olabilir (örn. Miyokardit (35, 38), rabdomiyoliz (76), ensefalit (77) ve hipertermi veya hipotermi ile hipovolemik şok (78). Yakın tarihli bir derlemede miyokardit ve ensefalit erişkinlerde influenza ile ilişkili en sık tarif edilen ekstrapulmoner komplikasyonlardı (79). İnfluenza akut miyokard enfarktüsünü tetikleyebilir (80). Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan 663 hastada komplikasyon gelişme oranı %3,7 (24 hasta) olup, mortalite oranı da %1,3 (8 hasta)'dür. Komplikasyonlar incelendiğinde 24 (%3,7) hastanın pnömoni olduğu görülmüştür. Ölen hastalar incelendiğinde ise bu hastalarda influenza A ve B testlerinin negatif çıktığı görülmüş olup direkt influenzaya bağlı ölüm görülmemiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hayatımız boyunca en sık karşılaştığımız viral enfeksiyonlar sebebiyle acil servis iş yükünün büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Hastaneye başvuran hastaların kliniği ve komorbid hastalıkları göz önüne alındığında gerek yatış gerekse de komplikasyon açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır.
2. Çalışmaya 633 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $60,49 \pm 17,33$ idi. Hastaların 325 (%51,3)'i erkek ve 308 (%48,7)'i kadındı.
3. Hastaların acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde en önde gelen başvuru şikayetleri; nefes darlığı 218 (%24,8), ateş 173 (%19,7) ve öksürük 145 (%16,5) olduğu görülmüştür.
4. Çalışmaya aldığımız 633 hastanın 182'de influenza tip A pozitif sonuç çıkmıştır. Sadece 2 hastada influenza tip B testi pozitif çıkmıştır. Bu sonuçta diğer çalışmalarda olduğu gibi influenza tip A antijenik değişimini ve salgınlara en sık nedeninin sebebi olduğunu desteklemektedir.
5. Grip sekelsiz olarak iyileşebilen bir hastalıktır. Riskli hastalarda ise pnömoni, ensefalit gibi komplikasyonlara sebep olarak morbiditeyi arttırabilmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların 211 (%33,3)'i hastaneye yatırılarak takip edilmiştir. Hastaneye yatırılan hastaların da yüksek riskli hastalar olduğu ve komorbid hastalıklarının olduğu görülmüştür. Ayaktan takip edilen hastalar ise 422 (%66,7) kişidir. Dolayısıyla test gönderilen hastalar içinden hastaneye yatış verilen hastaların oranının yüksek olmasının nedeni; komorbid hastalığı olan genel durumu kötü hastalarda daha çok influenza testi çalışılmasıdır. Gribal semptomları olan tüm hastalara test çalışılırdı yatış oranları daha düşük çıkabilirdi.
6. Hastalarımızın 415 (%65,6)'ine antibiyotik tedavi başlanmıştır. Komplikasyon gelişen 24 (%3,7) hastada antibiyoterapi uygulanan gruptadır. Bizim çalışmamızın sonuçları diğer kaynakları destekler

nitelikte olup, antibiyoterapinin komplikasyonları azalttığı görülmüştür.

7. Acil serviste gerçekleştirilen influenza virüs saptanması testi sonucuna göre hastalara oseltamivir fosfat etken maddesi olan ilaç başlanmıştır. Bizim çalışmamızda influenza testi pozitif olan ve ölen hasta olmadığı için istatistiksel olarak antiviral tedavi verilmesinin mortalite üzerindeki etkisi anlamlı çıkmamış ve antiviral tedavi verilmesi mortaliteyi etkilememektedir sonucu çıkmıştır. Test pozitif olan mortalite vakalarının olduğu daha yüksek hasta sayılı çalışmalar ile bu hipotez tekrar değerlendirilmelidir.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Acil Servisine 2019 Yılında Başvuran İnfluenza Hastalarının Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Tüm dünyada çok geniş hastalık spektrumlarına sahip olan ve yaygın görülen influenza enfeksiyonları kendiliğinden iyileşebilen tipte olabileceği gibi, ağır komplikasyonlara yol açan ciddi hastalıklar şeklinde de görülebilmektedir. Bu çalışmanın amacı Acil Serviste İnfluenza Virüs Saptanması testi gönderilmiş hastaların influenza Tip A ve Tip B virüs enfeksiyonlarının insidansını saptamak ve hastalığın seyri esnasında gerçekleşen komplikasyonları/mortaliteyi analiz etmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 01 Ocak-28 Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve influenza virüs taraması testi uygulanan hastalar ile geriye dönük kesitsel tek merkezli bir çalışma olarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 633 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $60,49 \pm 17,33$ idi. Hastaların 325'i (%51,3) erkek ve 308'i (%48,7) kadındı. Hastaların acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde en önde gelen başvuru şikayetleri; nefes darlığı 218 (%24,8), ateş 173 (%19,7) ve öksürük 145 (%16,5) olduğu görüldü. Hastalara uygulanan influenza testi sonuçlarında influenza tip A 182 hastada (%28,8) ve influenza tip B 2 (%0,3) hastada pozitif. Çalışmaya alınan hastaların 24'ünde (%3,7) komplikasyon olarak pnomoni gelişmiş olup, ölen 8 (%1,3) hastada ise influenza A ve B testlerinin negatif.

Sonuç: Çalışmaya alınan hastaların 24'ünde (%3,7) komplikasyon olarak pnomoni gelişmiş olup, bu hastalarda influenza testi pozitifliği ile arasındaki ilişkiye bakıldığında continuity correction ki-kare testi ile $p < 0.05$ olup, anlamlı çıkmıştır. Bu dönemde influenza testi pozitifliği olan hiçbir hastada ölüm görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza, Hızlı Antijen Testi, Soğuk Algınlığı, Grip

8. ABSTRACT

Evaluation of Influenza Patients Who Applied to Akdeniz University Hospital Emergency Department in the High Influenza Period in 2019

Introduction: Influenza infection, which has a wide spectrum of symptoms and common in the world, can be self-healing or sometimes it may cause severe complications. The aim of this study is to determine the incidence of influenza Type A and Type B virus infections in patients whom the Influenza Virus Detection test was applied in the Emergency Department and to analyze the complications and the mortality during the course of the disease.

Material and Methods: This study was conducted as a retrospective cross-sectional single-center study, the patients who were presented to the Akdeniz University Hospital Emergency Department between 01.01.2019-28.02.2019 were recruited.

Results: 633 patients were included in the study. The mean age of the patients was 60.49 ± 17.33 . 325 (51.3%) patients were male and 308 (48.7%) were female. The presenting complaints of the patients were; shortness of breath in 218 (24.8%) patients, fever in 173 (19.7%) patients and cough in 145 (16.5%). The influenza screening test results were positive in 182 patients (28.8%) with influenza type A and 2 (0.3%) patients with influenza type B. Pneumonia developed as a complication in 24 (3.7%) patients, and influenza A and B tests were negative in 8 (1.3%) patients whom died. The patients who died during the follow up period did not have positive Influenza A and B.

Conclusion: Pneumonia developed as a complication in 24 (3.7%) of the patients included in the study. The association between the influenza test positivity and pneumonia in these patients are statistically significant ($p < 0.05$). No deaths were observed in any patient who had a positive influenza screening test during this period.

Key Words: Influenza, Rapid Antigen Test, Colds, Flu.

9. KAYNAKLAR

1. Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu-grip.gov.tr
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Flu-related hospitalizations in the United States. JAMA 2004; 292(11): 1333-40. DOI: 10.1001/jama.292.11.1333
3. Muscatello DJ, Bein KJ, Dinh MM. Influenza-associated delays in patient throughput and premature patient departure in emergency department of New South Wales, Australia: a time series analysis. Emerg Med Australas 2018; 30(1): 77-80. doi: 10.1111/1742-6723.12808
4. İnfluenza (Seasonal). WHO 2020. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) Erişim tarihi: 02.02.2020
5. Centers for Disease Control and Prevention. Severe influenza among children and young adults with neurologic and neurodevelopmental conditions-Ohio, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 60: 1729–33.
6. Cortes-Penfield N. Mandatory influenza vaccination for health care workers as the new standard of care: a matter of patient safety and nonmaleficent practice. Am J Public Health 2014; 104(11): 2060-5. doi: 10.2105/AJPH.2013.301514
7. Smith NM, Breese JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR10): 1-42.
8. Page last reviewed: November 18, 2019 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD).
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). İnfluenza (gripe). Tipos de virus de influenza. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Erişim tarihi: 03.02.2020

10. Murti KG, Webster RG. Distribution of hemagglutinin and neuraminidase on influenza virions as revealed by immunoelectron microscopy. *Virology* 1986; 149(1): 36-43. DOI: 10.1016/0042-6822(86)90084-x
11. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56(1): 152-79. PMID: 1579108
12. Yenen O. Pandemik influenza aşıları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 73: 49-64.
13. Subbarao K, Murphy BR, Fauci AS. Development of effective vaccines against Pandemic influenza. *Immunity* 2006; 24(1): 5-9. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.12.005
14. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, et al. Characterization of a new influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black gulls. *J Virol* 2005; 79(5): 2814-22. doi: 10.1128/JVI.79.5.2814-2822.2005
15. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, Donatelli I, et al. Molecular basis of production in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72(9): 7367-73. PMID: 9696833
16. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 1978; 298(11): 587-92.
17. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Page last reviewed: August 27, 2018. <https://www.cdc.gov/ncird/index.html> Erişim Tarihi: 30.01.2020
18. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone 2005.
19. Boni MF. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine* 2008; 26(suppl 3): 8-14. doi:10.1016/j.vaccine.2008.04.011

20. Orthomyxoviruses (Influenza viruses). In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA (eds). Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology. 24th ed. USA: Mc Graw Hill 2007; 533-45.
21. Kilbourne ED. Flu epidemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(1): 9-14. DOI: 10.3201/eid1201.051254
22. Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, Shao PL, Chang LY, Lu CY, et al. Influenza pandemics: past, present and future. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(1): 1-6. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60102-9
23. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med* 2010; 38(4): 10-20. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ceb25b
24. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Page last reviewed: December 30, 2019
25. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Page last reviewed: September 18, 2019
26. Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001; 108(4): 63. DOI: 10.1542/peds.108.4.e63
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school—New York City, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(17): 470-2.
28. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Lau LLH, So HC, Fung ROP, Ma ESK, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010; 362(23): 2175-84. doi: 10.1056/NEJMoa0911530
29. Cohen YZ, Dolin R. Influenza. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (Eds), McGraw Hill Book Company, New York 2015; 1209.

30. Dolin R. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. UpToDate Dec 02,2019. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-seasonal-influenza-in-adults> Erişim tarihi: 30.01.2020
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. CDC Web site. www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm. www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm Accessed November 11, 2009.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60(No. RR-1): 1–28.
33. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. Vaccine 1999; 17(Suppl 1): 3-10. DOI: 10.1016/s0264-410x(99)00099-7
34. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999; 354(9186): 1277–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01241-6
35. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. Int J Cardiol 2008; 130(3): 304-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.044
36. Heinonen S, Peltola V, Silvennoinen H, Vahlberg T, Heikkinen T. Signs and symptoms predicting influenza in children: a matched case-control analysis of prospectively collected clinical data. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(7): 1569-74. doi: 10.1007/s10096-011-1479-4
37. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 2015; 373(5): 415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245
38. Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Packard MM, Patel M, Montague JL, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza

- virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2): 132-40. <https://doi.org/10.1086/505122>
39. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(5): 303-12. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70466-2
 40. Page last reviewed: March 4, 2019 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)
 41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) Virus-United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Aug 7; 58(30): 826-9.
 42. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156(7): 500-11. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00403
 43. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C, et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 167(6): 394-409. doi: 10.7326/M17-0848
 44. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, Schuurman R, Riezebos-Brilman A, Hoepelman AIM, Oosterheert JJ. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis* 2019; 69(7): 1243-53 doi: 10.1093/cid/ciz056.
 45. Pollock NR, Duong S, Cheng A, Han LL, Kirby JE. Ruling out novel H1N1 influenza virus infection with direct fluorescent antigen testing. *Clin Infect Dis* 2009; 49(6): 66-8. doi: 10.1086/644502

46. Cox NJ, Zeigler T. Influenza viruses. In: Murray PR, Benson EJ, Jorgemson H, et al, editors. Manual of clinical microbiology. 8th edition. Washington, DC: American Society for Microbiology Press 2003; 1360-7.
47. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGer AJ, et al. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(8): 1003–32. doi: 10.1086/598513
48. van Elden LJR, van Kraaij MGJ, Nijhuis M, Hendriksen KA, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with haematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34(2): 177–83. DOI: 10.1086/338238
49. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009; 4(6): 6051. doi: 10.1371/journal.pone.0006051
50. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddigi N, Raboud J, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45(12): 1568-75. doi: 10.1086/523584
51. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed on December 09, 2019).
52. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med* 2017; 167(5): ITC33-48. doi: 10.7326/AITC201709050
53. Ghebrehewet S, MacPherson P, Ho A. Influenza. *BMJ* 2016; 355: i6258. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6258>

54. US Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves new drug to treat influenza. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624226.htm> (Accessed on October 24, 2018).
55. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): e1-47. doi: 10.1093/cid/ciy866
56. Xofluza (baloxavir marboxil) for oral use, prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210854s001lbl.pdf (Accessed on October 17, 2019).
57. <https://www.uptodate.com>
58. Wenger JB, Naumova EN. Seasonal synchronization of influenza in the United States older adult population. *PLoS One*. 2010; 5: e10187. doi: 10.1371/journal.pone.0010187.
59. Tokars JJ, Olsen SJ, Reed C. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. *Clin Infect Dis* 2018; 66(10): 1511-8. doi: 10.1093/cid/cix1060
60. Page last reviewed: November 18, 2019. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)
61. Shah SC, Rumoro DP, Hallock MM, Trenholme GM, Gibbs GS, Silva JC, et al. Clinical predictors for laboratory-confirmed influenza infections: exploring case definitions for influenza-like illness. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(3): 241-8. doi: 10.1017/ice.2014.64
62. Yang JH, Huang PY, Shie SS, Yang S, Tsao KC, Wu TL, et al. Predictive symptoms and signs of laboratory-confirmed influenza: a prospective surveillance study of two metropolitan areas in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(44): e1952. doi: 10.1097/MD.0000000000001952

63. Babcock HM, Merz LR, Dubberke ER, Fraser VJ. Case-control study of clinical features of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(10): 921-6. doi: 10.1086/590663
64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimates of deaths associated with seasonal influenza-United States, 1976–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59(33): 1057-62. PMID: 20798667
65. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012; 156(7): 512-24. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411
66. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TSZ, Al Mamun A, et al. PRIDE Consortium Investigators. 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. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 395–404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4
67. Boivin G, Goyette N, Hardy I, Aoki F, Wagner A, Trottier S. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J Infect Dis* 2000; 181(4): 1471-4. DOI: 10.1086/315392
68. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, et al. IMPACT Study Group. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(1): 123–9. DOI: 10.1093/jac/dkg007
69. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, Zarychanski R, Pisipati A, Ahern S, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ* 2010; 182(4): 357–63. doi: 10.1503/cmaj.092127
70. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for

pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198(7): 962-70. doi: 10.1086/591708

71. Wu MH, Lin CC, Huang SL, Shih HM, Wang CC, Lee CC, Wu JY. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7(3): 349-55. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00386.x
72. WHO Human infection with pandemic A(H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009-update *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(30): 305-8. PMID: 19630187
73. Batı-Kutlu S, Doğan Kaya S, Ornek N, Ulasan N, Karakurt Z. Pandemik influenza A tanısı ile yatan olguların değerlendirilmesi, Poster no: 256, XXXIV. Turk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 2010.
74. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(6): 894-9. DOI: 10.3201/eid1206.051141
75. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(1): 87-97. DOI: 10.1097/01.inf.0000108197.81270.35
76. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006; 66(3): 166-70. DOI: 10.5414/cnp66166
77. Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(5): 384-9. doi: 10.1097/INF.0b013e318162a13b
78. Sharkey R, Mulloy E, O'Neill G, Walker F, O'Neill S. Toxic shock syndrome following influenza A infection. *Intensive Care Med* 1999; 25: 335-6. DOI: 10.1007/pl00022673

79. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017; 11(5): 372-93. doi: 10.1111/irv.12470
80. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1702090



10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Seçgin SÖYÜNCÜ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akdeniz Üniversitesi Acil Servisine 2019 Yılında Başvuran İnfluenza Hastalarının Değerlendirilmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1094	Tarih: 27.11.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmaına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr.Bülge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Öğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (İzinli)

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Ek 2. Çalışma Formu

Dr Tahir ÇETİN

HASTA NO:.....

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran İnfluenza Hastalarının Değerlendirilmesi

Adı soyadı:	Tarih:
Dosya no:	Triajda bekleme süresi:
Yaş:	Acile geliş saati:
Cinsiyet:	Yatış/taburcu saati:
Triaj kategorisi:	Telefon:

Vital bulgular:				
TA:	Nabız:	Solunum:	ATEŞ:	PulseO ₂ :

Şikayetlerinin başlama zamanı?:
Hastanın başvuru şikayetleri nelerdir?:
Eşlik eden hastalıkları:
İnfluenza aşısı var mı?

Wbc sayısı:
Nötrofil sayısı:
Lökosit sayısı:
CRP:

Hastada gelişen komplikasyonlar:

Test sonucu: A	B	NEGATİF
----------------	---	---------

Yatan hastada influenza için alt tipleme yapılmış mı (PCR ile)?

Antiviral verilmiş mi/Ne verilmiş?:
Antibiyotik verilmiş mi/Ne verilmiş?:

Hastanede yatış süresi (servis/yoğun bakım):
Öldü ise ölüm nedeni: