

Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonuyla İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi: 2015-2016 İnfluenza Sezonu

Evaluation of Patients Diagnosed With Severe Acute Respiratory Tract Infection: 2015-2016 Influenza Season

Fatma Civelek-Eser, Emin Ediz Tütüncü, Aslı Haykır-Solay, Nilgün Altın, Gönül Çiçek-Şentürk, Fatma Aybala Altay, Yunus Gürbüz, Hanife Uzar, İrfan Şencan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada 2015-2016 influenza sezonunda hastanemizde ağır akut solunum yolu hastalığı (SARI) tanısıyla takip edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin ve bölgemizde baskın virus suşlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Hastanemizde 15 Aralık 2015-22 Mayıs 2016 tarihleri arasında SARI tanısıyla izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların nazofaringeal sürüntü örnekleri, solunum yolu multipliks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testiyle incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 107 hasta dahil edildi. Hastaların 69 (%64.5)'u erkek, ortalama yaş 68 (20-95 arasında) idi. Başvuru öncesi şikayet süresi ortalama 3.8 gün olarak bulundu. Ortalama yatış süresi 11.7 gün olan hasta grubumuzda, hastaların %23.4'ü yoğun bakım ünitesinde takip edildi. En sık başvuru 2016 yılının ikinci ve yedinci haftaları arasında oldu. Solunum yolu multipliks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinde 41 (%38.3) hastada viral etken saptandı. Etkenlerin %80.5'i influenza A virusu (%63.4 H1N1, %7.3 H3N2, %9.7 influenza A), %14.6'sı influenza B virusu, %2.4'ü koronavirus OC43 ve %2.4'ü insan metapnömovirus idi. Kaba mortalite %15.9, SARI'ye bağlı mortalite %8.4, influenza A (H1N1)'ya bağlı mortalite %11.5 olarak bulundu. PCR-pozitif ve PCR-negatif hasta grupları arasında altta yatan hastalıklar açısından kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı; laboratuvar bulguları açısından alanin ve aspartat aminotransferaz yüksekliğinin PCR-pozitif grupta daha fazla olması dışında fark saptanmadı. İki grup arasında yoğun bakım ünitesinde yatış gerekliliği ve mortalite yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalar başvuru öncesi şikayet sürelerine göre değerlendirildiklerinde başvuru öncesi şikayet süresinin ≤ 4 gün ya da >4 gün olma durumuna göre PCR pozitifliği, yoğun bakım ünitesinde

Abstract

Objective: This study aimed to determine the demographical and clinical characteristics of patients followed with severe acute respiratory illness (SARI) during 2015-2016 influenza season.

Methods: Patients followed with a diagnosis of SARI between 15 December, 2015 and 22 May, 2016 were included in the study. The patients were evaluated for demographic and clinical characteristics. Respiratory tract multiplex polymerase chain reaction (PCR) test was performed for all patients' nasopharyngeal smear samples.

Results: A total of 107 patients were included in the study. Of the patients, 69 (64.5%) were male, and median age was 68 (range, 0-95) years. Mean duration of complaints before admission was 3.8 days. Mean hospitalization time was 11.7 days, and 23.4% of patients were followed in intensive care unit. Most frequent admissions were between second and seventh weeks of 2016. Viral agents were found in 41(38.3%) patients in respiratory tract multiplex polymerase chain reaction (PCR) test. Of the agents, 80.5% were influenza A virus (63.4% H1N1, 7.3% H3N2, 9.7% influenza A), 14.6% were influenza B virus, 2.4% were coronavirus OC43, and 2.4% were human metapneumovirus. Crude mortality was 15.9%, SARI-specific mortality was 8.4%, influenza A (H1N1)-related mortality was 11.5%. There were no significant differences for underlying diseases and laboratory findings other than presence of chronic obstructive pulmonary disease, and elevated alanine and aspartate aminotransferase levels. Admission to intensive care unit and mortality were similar for both groups. When patients were evaluated according to the duration of complaints prior to admission, PCR positivity, necessity for intensive care unit admission and mortality were not found to be significantly different between patients with ≤ 4

Cite this article as: Civelek-Eser F, Tütüncü EE, Haykır-Solay A, et al. [Evaluation of patients diagnosed with severe acute respiratory tract infection: 2015-2016 influenza season]. *Klinik Derg.* 2017; 30(3): 114-9. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Fatma Civelek-Eser, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: fatmacivelekeser@hotmail.com

(Geliş / Received: 3 Kasım / November 2016; Kabul / Accepted: 3 Nisan / April 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.29



yatış gerekliliği ve mortalite açısından farklılık saptanmadı. Mortaliteyle seyreden hastaların şifayla taburcu olan hastalara göre daha çok yoğun bakım ihtiyacı oldu.

Sonuçlar: 2015-2016 influenza sezonu için SARI sürveyansı bölgesel sonuçlarımız Türkiye ve Avrupa verileriyle benzer özelliklerde bulunmuştur. *Klimik Dergisi 2017; 30(3): 114-9.*

Anahtar Sözcükler: İnfluenza A virusu, H1N1 subtipi, ağır akut solunum yolu hastalığı.

Giriş

Viral etkenlere bağlı ciddi alt solunum yolu enfeksiyonları her yıl çok sayıda hastane yatışına neden olmakta ve mortaliteyle seyretmektedir (1). Etken virusların yıllar ve haftalar arasında değişiklik göstermesi influenza sürveyansını gerekli hale getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, influenza sürveyansını 50 yıla yakın süredir "Global İnfluenza Sürveyansı ve Cevap Sistemi" programı altında yürütmekte; Mayıs 2011'den bu yana da "Global İnfluenza Sürveyansı Ağı" düzenlemesiyle çalışmalarına devam etmektedir (2). Ülkemizde ise "Sentinel İnfluenza Benzeri Hastalık Sürveyansı" 2005 yılından beri yapılmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından influenza nedeniyle yatarak takip edilen hastalarda genel özellikler ve risk faktörleri hakkında veri oluşturulması ve etken virusların tespiti amacıyla, 2015-2016 grip sezonu itibarıyla "Sentinel Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları Sürveyansı" başlatılmıştır (3). Hastanemiz de bu sürveyans programına dahil olan ülkemizdeki beş merkezden biri olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada, 2015-2016 grip sezonunda hastanemizde ağır akut solunum yolu hastalığı ("severe acute respiratory illness", SARI) ile takip edilen hastalarda demografik ve klinik özelliklerin, laboratuvar bulgularının ve etken virusların sunulması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmaya hastanemizde Aralık 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bakanlığı'nın SARI sürveyansı programı dahilindeki vaka tanımına uygun hastalar veya başka bir tanıyla hastaneye yatışı yapılmış ve eşzamanlı olarak ya da yatışının ilk 10 günü içerisinde SARI tanısıyla izlenen hastalar dahil edildi. SARI vaka tanımı, 12 yaş üzeri hastalar için, 10 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve hastaneye yatış gerekliliğinin bir arada olması olarak kabul edildi. Hastaneye yatış gerekliliği veya yatışı sırasında çalışmaya dahil edilme açısından dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği dikkate alındı. Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısıyla izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları ve başvuru şikayetleri, her bir hasta için örnek alınma sırasında doldurulmuş olan İnfluenza Sürveyansı Vaka Bilgi Formu'ndan; laboratuvar sonuçları ve klinik özellikleri ise hastanemiz dosya kayıtlarından elde edildi. Altta yatan hastalıklar açısından, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya astım gibi solunum sistemi hastalığı, kardiyovasküler sistem hastalığı (konjestif kalp yetmezliği veya hipertansiyon), kronik böbrek yetmezliği, immünoşüpresyon, obezite (vücut kitle indeksi

days and >4 days of complaints. Patients with mortality had an increased rate of admission to intensive care unit when compared with patients discharged with full recovery.

Conclusions: Our regional findings for 2015-2016 influenza season were found to be similar with national and European data. *Klimik Dergisi 2017; 30(3): 114-9.*

Key Words: Influenza A virus, H1N1 subtype, severe acute respiratory illness.

≥30), serebrovasküler hastalık; klinik özellikler açısından ise öksürük, ateş, kırıklık, myalji, solunum sıkıntısı, takipne, baş ağrısı, boğaz ağrısı kayıt altına alındı.

Viral etkenin tespiti için tüm hastalardan tedavi öncesi nazofaringeal sürüntü örneği alındı. Örnekler viral taşıma beşiyeriyle gönderildikleri Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Viroloji Referans Laboratuvarı'nda incelendi. Solunum yolu virusları, multipleks "real time" (gerçek zamanlı) polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle araştırıldı. Solunum yolu multipleks PCR testiyle tespit edilebilen viruslar arasında, influenza A virusu, influenza A (H1N1) swl virusu, influenza B virusu, insan metapnömovirus (hMPV), rinovirus, insan koronavirüsü (HCoV) 229E, HKU1, NL63 ve OC43, insan bokavirus (HBoV), adenovirus, enterovirus, parekovirus, RSV A/B ve parainfluenza 1-4 virusları bulunmaktaydı.

Solunum yolu örneği alındıktan sonra tüm hastalara ampirik antibakteriyel tedavi ve oseltamivir tedavisi verildi. Oseltamivir yedi gün süreyle kullanıldı. Antibakteriyel tedavi süresi klinik duruma göre her hasta için ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmanın tanımlayıcı analizlerinin sunumunda sayısal değişkenler, ortalama, standard sapma, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde şeklinde gösterildi. Hastalar PCR-pozitif ve PCR-negatif olarak bağımsız gruplara ayrıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız kategorik veriler arasında yapılan karşılaştırmalar ise χ^2 testiyle değerlendirildi. Semptom süresine göre sağkalım analizi için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Çalışmada tüm istatistiksel değerlendirmeler %5 tip 1 hata payıyla çift yönlü olarak değerlendirildi. Veri analizi için IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 107 hasta dahil edildi. Hastaların %64.5 (n=69)'i erkek, ortanca yaş 68 (sınırlar 20-95) yıl, 65 yaş üstü hasta sayısı 59 (%55) idi. Hastaların PCR-pozitif ve PCR-negatif gruplara göre başvuru şikayetleri, muayene bulguları, altta yatan hastalıklar, istatistiksel değerlendirmeleriyle birlikte Tablo 1'de, laboratuvar bulguları Tablo 2' de verilmiştir.

Başvuru öncesi ortalama şikayet süresi 3.8±3.6 (0-21) gündü ve yalnızca 4 (%4.1) hastanın hastalık öncesinde influenza aşılması olduğu öğrenildi.

Hastaların %59.8'i SARI tanısıyla hastaneye kabulü yapılan hastalar olurken; %41.2'si başka bir tanıyla kabulü yapılan, eşzamanlı olarak ya da yatışının ilk 10 günü içinde SARI tanısı alan hastalardı. Ortalama yatış süresi 11.7±12.1 (1-65) gün olarak belirlendi. Yatışları süresince hastaların %23.4'ünün yoğun bakım ünitesinde takibi gerekti ve hastalar ortalama 13.1 (2-62) gün yoğun bakım ünitesinde kaldı.

Tablo 1. Ağır Akut Solunum Yolu Hastalığı (SARI) Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Demografik Özellikleri ve Klinik Bulguları

	Tüm Hastalar Sayı (%)	PCR-Pozitif Sayı (%)	PCR-Negatif Sayı (%)	p Değeri
Ortalama Yaş (±Standard Sapma)	62.8±18	63.2±19.1	62.2±16.5	0.572
Erkek Cinsiyet	69 (64)	41 (64.1)	28 (65.1)	0.911
Başvuru Şikayetleri ve Muayene Bulguları				
Ateş	73 (68)	39 (61)	34 (80)	0.048
Myalji	36 (34)	24 (37)	12(28)	0.303
Baş ağrısı	24 (22)	11 (17)	13 (30)	0.113
Kırıklık	53 (49)	28 (44)	25 (58)	0.144
Öksürük	81 (76)	45 (70)	36 (84)	0.113
Solunum sıkıntısı	48 (45)	29 (45)	19 (44)	0.909
Boğaz ağrısı	13 (12)	7 (11)	6 (14)	0.640
Takipne	26 (24)	12 (19)	14 (33)	0.103
Alta Yatan Hastalıklar				
En az bir kronik hastalık varlığı	67 (62.6)	44 (69)	23 (53)	0.110
Kardiyovasküler sistem hastalığı*	31 (29)	22 (34.4)	9 (20.9)	0.133
Hipertansiyon	28 (26)	19 (30)	9 (21)	0.312
Konjestif kalp yetmezliği	6 (6)	5 (8)	1 (2)	0.398
Diabetes mellitus	22 (20.6)	14 (22)	8 (19)	0.682
İmmünoşüpresyon	21 (19.6)	14 (22)	7 (16)	0.475
Solunum sistemi hastalığı	17 (15.9)	12 (18.8)	5 (11.6)	0.323
KOAHA	12 (11)	11 (17.2)	1 (2.3)	0.025
Astım	6 (6)	2 (3.1)	4 (9.3)	0.217
KBY	12 (11.2)	8 (12)	4 (9)	0.759
SVH	4 (3.7)	3 (5)	1 (2)	0.647
Obezite	3 (2.8)	0	3 (7)	0.062

SARI: "Severe acute respiratory illness", KOAHA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, SVH: Serebrovasküler hastalık.

*Bir hastada birden fazla kardiyovasküler sistem hastalığı tanısı varlığı.

Hastaların %69.2'sinin akciğer grafisinde pnömoni bulguları vardı ve %9.7'sinin mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu.

İnfluenza nedeniyle en sık başvuru 2016 yılının iki ve yedinci haftaları arasında gerçekleşti. Haftalara göre izlenen hasta sayıları, PCR sonuçları ve haftalara göre etken virüslerin dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.

41 (%38.3) hastanın solunum yolu multipleks PCR testinde viral etken tespit edildi; 66 (%62.7) hastanın testi negatif olarak sonuçlandı. PCR pozitifliği tespit edilen 41 (%38.3) hastanın 33 (%80.5)'ünde influenza A virusu saptandı. Bunların 26 (%63.4)'sü H1N1, 3 (%7.3)'ü H3N2, 4 (%9.7)'ü influenza A

Tablo 2. Ağır Akut Solunum Yolu Hastalığı (SARI) Nedeniyle Takip Edilen Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar Sonuçları	Tüm Hastalar Sayı (%)	PCR-Pozitif Sayı (%)	PCR-Negatif Sayı (%)	p Değeri
Lökopeni (<3500/µl)	13 (12.1)	6 (14)	7 (10.9)	0.594
Lökositoz (>11 000/µl)	41 (38.3)	14 (32.6)	27 (42.2)	0.594
Anemi (Hemoglobin <12 gr/dl)	80 (74.8)	28 (65.1)	52 (81.3)	0.060
Trombositopeni (<150 000/µl)	38 (35.5)	19 (44.2)	19 (29.7)	0.124
ESH yüksekliği (>15 mm/saat)	40 (81.6)	18 (81.8)	22 (81.5)	1
CRP yüksekliği (>8 mg/lt)	82 (94.3)	33 (91.7)	49 (96.1)	0.645
ALT/AST yüksekliği (>35 Ü/lt)	50 (46.7)	27 (62.8)	23 (35.9)	0.006
Kreatinin yüksekliği (>1.1 mg/dl)	60 (56.1)	25 (58.1)	35 (54.7)	0.724
PAAG'de infiltrasyon varlığı	72 (67.9)	41 (65.1)	31 (72.1)	0.447

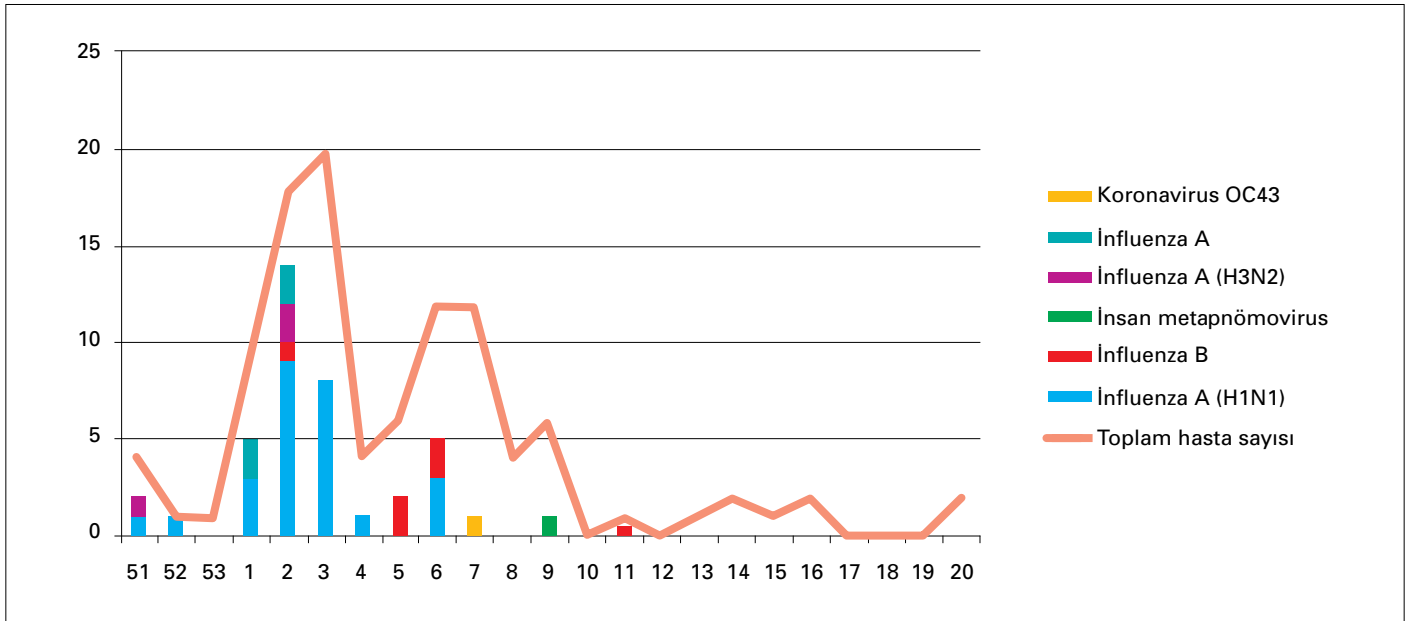
SARI: "Severe acute respiratory illness", ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PAAG: Posteroanterior akciğer grafisi

idi. 6 (%14.6) hastada influenza B, 1 (%2.4) hastada koronavirus OC43 ve 1 (%2.4) hastada hMPV tespit edildi.

Kaba mortalite %15.9 (n=17), SARI'ya bağlı mortalite %8.4 (n=9) olarak bulundu. SARI nedeniyle kaybedilen beş hasta solunum yolu virüsleri açısından PCR pozitifliği olan hastalar olurken, dört hastanın viral PCR testi negatif olarak sonuçlanmıştı. Kaybedilen hastaların üçünde influenza A (H1N1) virusu, birinde influenza A (H3N2) virusu, birinde koronavirus OC43 tespit edildi. İnfluenza A (H1N1) virusu pozitifliği olan üç hasta kendi içinde değerlendirildiğinde mortalite %11.5 olarak bulundu.

Hastaların muayene bulguları PCR sonuçlarına göre kıyaslandığında, PCR-negatif grupla PCR-pozitif olanlar arasında, ateş yüksekliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (p=0.048). Diğer muayene bulguları yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastalar arasında PCR-pozitif grupta KOAHA tanısının daha fazla olması dışında alta yatan hastalıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, laboratuvar bulguları açısından iki grup karşılaştırıldığında ise PCR-pozitif grupta alanin aminotransferaz (ALT) / aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğinin anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 2).

PCR-pozitif ve PCR-negatif gruplar arasında yoğun bakım ünitesinde yatış gerekliliği ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.16, p=0.72). Hastaların yatış süreleri (p=0.751) ve mekanik ventilasyon ihtiyaçları (p=0.738) her iki grup arasında benzerdi. Mortalitenin PCR-pozitif grupta %18.8 iken PCR-negatif



Şekil 1. Haftalara göre izlenen hasta sayıları ve etken virüslerin dağılımı.

Tablo 3. Mortaliteye Etki Eden Faktörler

	Mortalite		p Değeri
	Var (%)	Yok (%)	
Ortalama yaş	70	60	0.283
En az bir altta yatan hastalık varlığı	(70.6)	(61.1)	0.459
Yoğun bakım ünitesinde yatış	(64)	(15)	<0.001
Solunum yolu multipleks PCR pozitifliği	(18.8)	(11.6)	0.323

grupta %11.6 olduğu, ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0.323$) (Tablo 3).

Başvuru öncesi şikayet süresinin ≤ 4 gün ya da >4 gün olma durumuna göre PCR pozitifliği oranları karşılaştırıldığında, ≤ 4 gün şikayet süresi olanların %42.1'inin, diğer grubun ise %37.9'unun PCR-pozitif olduğu görüldü ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptandı ($p=0.697$). Şikayet süresinin ≤ 4 gün ya da >4 gün olma durumuna göre yoğun bakım ünitesine yatış oranları karşılaştırıldığında, ≤ 4 gün şikayet süresi olanların %26.3'ünün, diğer grubunsa %17.2'sinin yoğun bakım ünitesinde izlendiği belirlendi. İki grup arasında yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.329$). Şikayet süresinin ≤ 4 gün ya da >4 gün olma durumuna göre genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.623$).

Klinik seyirleri açısından şifa ve mortaliteyle sonlanan hastalar gruplandırıldığında, şifayla taburcu edilen hastalar için yaş ortalaması 60 yıl olurken, mortal seyreden hastalar için ortalama yaş 70 yıl olarak bulundu ($p=0.283$). Akciğer grafisinde infiltrasyon görünümü şifayla taburcu olan hasta grubunda %67, mortal seyreden hasta grubunda %70 idi ($p=0.819$). Mortaliteyle sonuçlanan hasta grubunda taburcu olan hasta grubuna göre daha yüksek oranda yoğun bakım

ünitesi yatışı gerekti (sırasıyla %64, %15, $p<0.001$). Gruplar altta yatan en az bir hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.459$) (Tablo 3).

İrdeleme

İnfluenza A (H1N1) virusunun etken olduğu 2009 pandemisi ve influenza A (H3N2) virusunun etken olduğu mevsimsel influenza epidemilerinde morbidite açısından yaş grupları benzerdir. Ancak 2009 pandemisinde genç yaşta olmanın mortalite için bir risk faktörü olduğu (4), obezite ve gebeliğin ise ciddi klinik seyirle ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). ABD'de yapılan bir çalışmada influenza A (H3N2) virusunun, 1976-1990 yılları arasında %57, 1990-1999 yılları arasında ise %90 oranında etken olarak tespit edildiği rapor edilmiştir (6).

2009 pandemisinde yatarak izlenen hastaların çoğu, genç erişkinlerden oluşmaktayken (7); 2009 sonrası SARI tanısıyla takip edilen hastalar için ortalanca yaşın 63 yıl olduğu (8) ve 65 yaş üstü hastaların influenza vakalarının %40-61'ini oluşturduğu bildirilmiştir (8-10). Çalışmamızda izlenen hasta grubunda ortalanca yaş 68 (20-95) yıldır ve olguların %55'i 65 yaş üstü hastalardan oluşmaktaydı.

İnfluenzaya bağlı klinik şikayetler ateş, baş ağrısı, myaljiyle karakterizedir. Burun akıntısı, öksürük, boğaz ağrısı gibi solunumsal belirtilerin eşlik etmesi yanında hastalık solunumsal belirtiler olmadan da seyredebilir (11). Wansaula ve arkadaşları (8) tarafından SARI vakalarının değerlendirildiği çalışmada, sırasıyla öksürük (%90), nefes darlığı (%77), ateş (%72) ve kırıklık (%33) en sık klinik bulgular olarak bulunmuş, influenza pozitifliği olan grupta da aynı bulguların benzer sıklıkta görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmamızda literatüre benzer olarak başvurudaki klinik özellikler arasında öksürük (%76), ateş (%68), kırıklık (%50), nefes darlığı (%45)'nin en sık bulgular olduğu belirlendi. PCR-negatif grupta ateş yüksekliğinin daha fazla görülmesi dışında ($p=0.048$) iki grup arasında klinik bulgular açısından anlamlı fark saptanmadı.

Influenza, primer olarak viral pnömoniye neden olabileceği gibi altta yatan pulmoner ya da kardiyak hastalık durumlarında ciddi komplikasyonlarla seyredebilir (12). İnfluenza nedeniyle hastaneye yatırılarak takip edilen erişkin hastalarda altta yatan hastalık %69-83 oranında bildirilmektedir (13-15). Solunum sistemi hastalıkları (%14.5-30), kardiyovasküler sistem hastalıkları (%17-65), diyabet (%11.5-33) ve immüno-süpresyon (%8-11) en sık altta yatan hastalıklar olarak sıralanmaktadır (7,8,13). Farklı vaka grupları içeren çalışmalarda gebelik (%34) ve morbid obezite (%11) de önemli altta yatan klinik durumlar olarak bildirilmektedir (7,8). Çalışma grubumuzda en sık altta yatan hastalıklar kardiyovasküler sistem hastalığı %29, diyabet %21, immüno-süpresyon %20 ve solunum sistemi hastalığı %16 olarak saptandı. Merkezimizde kadın hastalıkları ve doğum kliniği olmaması nedeniyle vaka grubumuzda gebe hasta takip edilmedi. Hastaların %3'ünde obezite mevcuttu.

SARI nedeniyle yatarak tedavi edilen hastalarda hastaların başvuru öncesi ortalama şikayet süresi 3-4 gün olarak bildirilmektedir (16,8). Çalışmamızda da benzer olarak başvuru öncesi ortalama şikayet süresi 3.8 gündü. Vakalarımız arasında influenza aşılması (%4.1) Avrupa ülkelerine benzer biçimde oldukça düşük oranda belirlendi (%0-4.1) (17).

SARI vakalarının değerlendirildiği son çalışmalarda hastaların ortalama yatış süresinin 5-7 gün olduğu bildirilmektedir (8,16). SARI vakalarının %40'ının, solunum yolu viruslarının izole edildiği gruplarda ise hastaların %30'unun yoğun bakım ünitesinde takibinin gerektiği rapor edilmiştir (8). Ülkemizde pandemi döneminde yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama yatış süresi 12.0±9.4 gün ve yoğun bakım ünitesinde takip gerekliliği %32.6 olarak bildirilmiştir (18). Snacken ve arkadaşları (19) tarafından influenza A (H1N1) virusunun baskın olduğu 2010-2011 sezonu verilerinin değerlendirildiği çalışmada yatarak takip edilen hastaların %37'sinde yoğun bakım ünitesinde izlem gerekmiştir (19). Ortalama yatış süresi 11.7±12.1 gün olan hasta grubumuzda hastaların %23.4'ünde yoğun bakım ünitesinde takip gerekti.

Hastalarımızda saptanan lökopeni, trombositopeni, AST/ALT yüksekliği, kreatinin yüksekliği, önceki çalışmalara benzerdi; %38 hastadaki lökositoz ise diğer çalışmalardan farklılık gösterdi (7,13). Bu bulgunun hastalarda eşlik eden sekonder bakteriyel pnömoni tablosuyla ilişkili olabileceği düşünüldü. PCR-pozitif grupta AST/ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.006$); diğer laboratuvar bulguları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Avrupa'da 2015-2016 influenza sezonunda 52. hafta itibarıyla SARI vakalarında artış olduğu bildirilmeye başlanmış ve 5-8. haftalar arasında en yüksek seviyelere ulaşılmıştır. Sezonun başlangıcında influenza A (H1N1) pdm09 baskın suş olurken, sekizinci hafta itibarıyla influenza B baskın suş haline gelmiş ve 20. hafta itibarıyla influenza aktivitesinde belirgin azalma görülmüştür (20). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde Sentinel İnfluenza Benzeri Hastalık Sürveyansı programı dahilinde incelenen solunum yolu örneklerinde en yoğun pozitiflik oranının birinci ve beşinci haftalar arasında görüldüğü, ikinci hafta en yüksek vaka sayısına ulaşıldığı ve pozitiflik oranının %80 olarak belirlendiği rapor edilmektedir. Sezon başlangıcında influenza A (H1N1)'nin, altıncı hafta

itibarıyla de influenza B'nin baskın suş olduğu bildirilmiştir (21). Merkezimizde hasta başvuruları ikinci ve yedinci haftalar arasında yoğunlaşmıştır; Avrupa ve Türkiye verileriyle benzer olarak sezon başlangıcında influenza A (H1N1), dördüncü hafta itibarıyla de influenza B daha yüksek oranda tespit edilmiştir.

Avrupa ülkelerinde yetişkin SARI vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada, 2011-2012 sezonunda Hırvatistan ve Romanya'da influenza örneklerinde pozitiflik oranı sırasıyla %40 ve %35.2 olarak bildirilmiştir (17). Buna benzer olarak ülkemizde 20. hafta sonu itibarıyla GBH ve SARI vakaları için gönderilen numunelerde toplam pozitiflik oranı %45.3 olarak rapor edilmiştir (22). Merkezimizde takip edilen hastalarda 52. ile 20. haftalar arasında gönderilen numunelerde pozitiflik oranı %38.1 olarak bulunmuştur.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda elde edilen T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2014-2015 sezonunda diğer sezonlardan farklı olarak baskın virus tipi influenza B iken (23), 2015-2016 sezonunda 20. hafta itibarıyla baskın virus tipinin influenza A (H1N1) olduğu bildirilmiştir (22). Vaka grubumuza ülke verileriyle uyumlu olarak PCR pozitifliği olan 41 hastanın %80'inde influenza A virusu, %14.5'inde influenza B virusu, 1 (%2.4) hastada koronavirus OC43 ve 1 (%2.4) hastada hMPV tespit edildi.

Influenzayla ilişkili mortalite sıklığına dair bildirimler değişkenlik göstermektedir. ABD'de 2015-2016 sezonunda 23. hafta sonu itibarıyla influenza pnömonisiyle ilişkili mortalite oranı %5.7 olarak rapor edilmiştir (1). Avrupa ülkelerinde yaş ve sezonla ilişkili olarak farklılık göstermekle birlikte mortalitenin %0.8-18.8 arasında değiştiği bildirilmektedir (17). Snacken ve arkadaşları (19)'nın çalışmasında yatarak takip edilen hastalar için mortalitenin %15.6 olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde 2014-2015 influenza sezonunda Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Viroloji Referans Laboratuvarı'nda incelenen örneklerde PCR pozitifliği olup mortaliteyle seyreden hasta oranı %11.6 olarak belirlenmiştir (Yayımlanmamış veriler). Çalışmamızda SARI'ye bağlı mortalite %8.4, etken virusun influenza A (H1N1) olduğu hastalarda %11.5 olarak bulundu. Mortaliteyle seyreden bir hastada koronavirus OC43, bir hastada influenza A (H3N2) virusu tespit edildi. Hastanemizde 2010 yılında yapılan çalışmada da influenzaya bağlı mortalite %13.5 olarak bildirilmiştir (13).

Bir çalışmada 2007-2014 yılları arasında sentinel SARI sürveyansı dahilinde takip edilen, PCR pozitifliği olan hastalar mortaliteyle ilişkili olabilecek faktörler açısından irdelenmiş ve başvuru öncesi şikayet süresi 0-2 gün olan hasta grubuyla 3-4 gün ve ≥5 gün olan hasta grupları karşılaştırılmış; hasta grupları arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (16). Merkezimizde takip edilen hastalar için başvuru öncesi şikayet süresi ≤4 gün ya da >4 gün olma durumuna göre iki grup arasında mortalite açısından fark saptanmadı ($p=0.623$).

Pandemik influenza döneminde pnömoni nedeniyle yatarak takip edilen hastalarda yaş, altta yatan hastalık ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı açısından mortalite ve şifayla seyreden hasta grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark saptanmamış (sırasıyla $p=0.238$; $p=0.575$; $p=0.310$);

aynı çalışmada yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği mortaliteyle seyreden grupta daha fazla ($p<0.001$) bulunmuştur (18). PCR pozitifliği olan SARI vakalarında da yoğun bakım ünitesine yatışın mortalite riskini artırdığı rapor edilmektedir (17). Çalışmamızda mortalite ve şifayla seyreden hasta grupları karşılaştırıldığında yaş, altta yatan hastalık ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı açısından fark bulunmadı; yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği mortaliteyle seyreden grupta daha yüksekti.

Ülkemizde Sentinel SARI Sürveyansı programıyla influenza'nın neden olduğu morbidite ve mortalite hakkında veri elde edilebilecektir. Etken virusların belirlenmesi, influenza sezonunun önceki yıllara göre farklılıklarını ve seyrini öngörmede önemli olacaktır. Çalışmamızda bu program dahilinde, Avrupa verileriyle de büyük oranda benzer olan bölgesel veriler elde edilmiştir. PCR pozitifliği olan SARI vakalarında altta yatan hastalıklar açısından, KOAH; laboratuvar bulguları açısından ise AST/ALT yüksekliği daha fazladır. Yoğun bakım ünitesinde yatış gerektiren hastalar daha mortal seyretmekte ve bu hasta grubunun daha yakın izlemi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- 2015-2016 Influenza Season, Weekly U.S. Influenza Surveillance Report [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 20 Kasım 2016]. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>.
- Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 20 Kasım 2016]. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
- T.C. Sağlık Bakanlığı. *Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu, 43. Hafta (23-29 Ekim 2017)*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, 2017: 7.
- Lemaitre M, Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 162. [CrossRef]
- To KK, Wong SS, Li IW, *et al.* Concurrent comparison of epidemiology, clinical presentation and outcome between adult patients suffering from the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and the seasonal influenza A virus infection. *Postgrad Med J.* 2010; 86(1019): 515-21. [CrossRef]
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003; 289(2): 179-86. [CrossRef]
- Akinci E, Kayaaslan B, Yetkin MA, *et al.* Analysis of 113 hospitalized patients with confirmed 2009 influenza A (H1N1) virus infection [2011]. *Turk J Med Sci.* 2011; 41(3): 507-14.
- Wansaula Z, Olsen SJ, Casal MG, *et al.* Surveillance for severe acute respiratory infections in Southern Arizona, 2010-2014. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016; 10(3): 161-9. [CrossRef]
- Zheng J, Huo X, Huai Y, *et al.* Epidemiology, Seasonality and treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza in Jingzhou, China, 2010-2012. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0150713. [CrossRef]
- Appiah GD, Blanton L, D'Mello, *et al.* Influenza activity - United States, 2014-15 season and composition of the 2015-16 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(21): 583-90.
- Memoli MJ, Athota R, Reed S, *et al.* The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(2): 214-24. [CrossRef]
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, *et al.* Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-7): 1-60.
- Tutuncu EE, Ozturk B, Gurbuz Y, *et al.* Clinical characteristics of 74 pandemic H1N1 influenza patients from Turkey. Risk factors for fatality. *Saudi Med J.* 2010; 31(9): 993-8.
- McGeer A, Green KA, Plevneshi A, *et al.* Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(12): 1568-75. [CrossRef]
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009; 361(20): 1935-44. [CrossRef]
- Kandeel A, Dawson P, Labib M, *et al.* Morbidity, mortality, and seasonality of influenza hospitalizations in Egypt, November 2007-November 2014. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0161301. [CrossRef]
- Meerhoff TJ, Simaku A, Ulqinaku D, *et al.* Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region - an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 1. [CrossRef]
- Ozlu T, Bülbül Y, Taşbakan S, *et al.* General characteristics and prognostic factors of pneumonia cases developed during pandemic (H1N1) influenza-a virus infection in Turkey. *Balkan Med J.* 2013; 30(1): 68-73. [CrossRef]
- Snacken R, Quinten C, Devaux I, *et al.* Surveillance of hospitalised severe cases of influenza A(H1N1)pdm09 and related fatalities in nine EU countries in 2010-2011. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012; 6(6): e93-6. [CrossRef]
- Flu News Europe, Joint ECDC-WHO weekly influenza update, week 20/2015 [Internet]. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe [erişim 20 Kasım 2016]. <http://flunews europe.org/Archives>.
- Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu, 10. Hafta (7-13 Mart 2016) [Internet]. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı [erişim 20 Kasım 2016]. http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici_hastaliklar_db/dokumanlar/grip/2016/influenza_Raporu_10_Hafta_2016.pdf.
- Haftalık İnfluenza (Grip) Sürveyans Raporu, 20. Hafta (16-22 Mayıs 2016) [Internet]. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı [erişim 20 Kasım 2016]. http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici_hastaliklar_db/dokumanlar/grip/2016/influenza_Raporu_20_Hafta_20_06_2016.pdf.
- İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı Bulguları: 2014-2015 Grip Sezonu. *Grip Platformu Bülteni* 2016; 1: 2-3.