



## Grip Benzeri Şikayetler ile Hastaneye Başvuran Hastaların İnfluenza Sıklığı, İnfluenza Tipleri, Klinik Özelliklerinin ve Aşılama Oranlarının Değerlendirilmesi

### Evaluation of Influenza Virus Frequency, Influenza Types, Clinical Characteristics and Vaccination Rates of Patients Admitted to the Hospital with Flu-like Complaints

  Güliz Uyar Güleç<sup>1</sup>,  Sevin Kırdar<sup>2</sup>,  Güneş Özçolpan<sup>2</sup>,  
 Şule Taş Gülen<sup>3</sup>,  Barçın Öztürk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

<sup>3</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

**ORCID ID:** Güliz Uyar Güleç <https://orcid.org/0000-0002-8565-1042>, Sevin Kırdar <https://orcid.org/0000-0002-4511-578X>, Güneş Özçolpan <https://orcid.org/0000-0003-1311-3875>, Şule Taş Gülen <https://orcid.org/0000-0002-0517-2376>, Barçın Öztürk <https://orcid.org/0000-0003-3756-8276>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dr. Öğr. Ü. Güliz UYAR GÜLEÇ, e-posta / e-mail: [gulizuyar@yahoo.com](mailto:gulizuyar@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received : 12-10-2021

Kabul Tarihi / Accepted: 05-11-2021

Yayın Tarihi / Online Published: 30-12-2021

Güleç G.U, Kırdar S., Özçolpan G., Gülen Ş.T., Öztürk B. Grip Benzeri Şikayetler ile Hastaneye Başvuran Hastaların İnfluenza Sıklığı, İnfluenza Tipleri, Klinik Özelliklerinin ve Aşılama Oranlarının Değerlendirilmesi, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021; 5(3):221-228

#### Öz

<b>Amaç</b>	Antijenik değişiklikler ile mevsimsel salgın ve pandemiler oluşturabilen influenza virüsleri, özellikle risk gruplarında hastaneye yatışı gerektiren ve ölümcül olabilen, akut bir solunum yolu enfeksiyonuna yol açarlar. Moleküler testler ile hızlı tanı olanakları ve erken antiviral tedavi, hastalık süresini ve komplikasyonları azaltabilir. Bu çalışmada gripal yakınmaları nedeni ile solunum yolu viral panel gönderilen, ayakta ve yatırılarak izlenen erişkin hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
<b>Materyal ve Method</b>	30.09.2019 ile 10.03.2020 tarihleri arasında solunum yolu örneklerinden multiplex real-time polimeraz zincir reaksiyonu (mRT-PZR) yöntemiyle solunum yolu viral etkenleri çalışılan erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, tedavileri, solunum yolu viral panel sonuçları, hemogram ve CRP değerleri hastanemiz otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Aşılama durumları aşı kayıt sisteminden kontrol edilmiştir. Yatan hastaların taburcu şekli (ölüm/şifa) belirlenmiştir.
<b>Bulgular</b>	Çalışmaya dahil edilen 225 hastanın 126'sı (%56) kadın, 99'u (%44) erkek olup yaş ortalaması 51.20±20.27'dir. 118 (%52.4) olguda etken saptanmazken, 107 (%47.6) olguda en az bir virüs pozitifliği saptanmıştır. 59 olguda (%26.2) influenza virüs pozitifliği belirlenmiştir. İnfluenza A (H1N1) %57.6, influenza B %42.4 oranında bulunmuştur. İnfluenza virüs pozitif hastaların 24'ü (%40.6) pnömöni tanısıyla izlenmiştir. Hastaların 150'sinde (%66.6) en az bir eşlik eden hastalık, 10'unda (%4.4) gebelik mevcuttur. Sadece iki hastanın (%0.9) grip aşısı ile aşılandığı saptanmış ve bu hastalarda influenza virüs tespit edilmemiştir. Altı hastada (%28.5) influenza A (H1N1)'e bağlı ölüm saptanmıştır. En fazla örneğin Ocak ayında gönderildiği ve 51 (%48.1) örnekte influenza virüs pozitifliği olduğu bulunmuştur. İnfluenza virüsü saptanan hastaların %18.6'sına oseltamivir, %54.3'üne oseltamivir ve antibiyotik birlikte, %18.6'sına sadece antibiyotik verilmiştir.
<b>Sonuç</b>	İnfluenza virüs alt tiplerinin belirlenmesi süreyans ve kesin tanı için önemli olmakla birlikte erken tanı ile antivirallerin erken kullanımı ölümlerin önlenmesinde önemlidir.
<b>Anahtar kelimeler</b>	influenza virüs, solunum virüsleri, polimeraz zincir reaksiyonu, antiviral

#### Abstract

<b>Aim</b>	Influenza viruses, which can cause seasonal epidemics and pandemics with antigenic changes, cause an acute respiratory tract infection that requires hospitalization and can be fatal, especially in risk groups. In this study, we aimed to evaluate the respiratory viral panel results of adult patients with flu complaints, retrospectively.
<b>Materials and Methods</b>	Respiratory tract samples from adult patients were studied by multiplex real-time polymerase chain reaction (mRT-PCR) between 30.09.2019 and 10.03.2020. Demographic data, treatments, respiratory viral panel results, hemogram, and CRP values of the patients were obtained from the automation system of our hospital. Vaccination status was checked from the vaccine registration system. The way of discharge (death/healing) of inpatients was determined.
<b>Results</b>	Of the 225 patients, 126 (56%) were female and, 99 (44%) were male, with a mean age of 51.20±20.27 years. Influenza virus positivity was detected in 59 (26.2%) cases. Influenza A (H1N1) was found with a rate of 57.6% and influenza B with a rate of 42.4%. 150 (66.6%) of the patients had at least one concomitant disease and, 10 (4.4%) had a pregnancy. Only two patients (0.9%) were vaccinated with the flu vaccine. Death due to influenza A (H1N1) was detected in six patients (28.5%). Influenza virus positivity was the highest in January (48.1%). 18.6% of the patients with influenza virus took oseltamivir, 54.3% took oseltamivir and antibiotics together, and 18.6% took only antibiotics.
<b>Conclusion</b>	Although the determination of influenza virus subtypes is important for surveillance and definitive diagnosis, early diagnosis and early use of antivirals are important in preventing deaths.
<b>Keywords</b>	influenza virus, respiratory viruses, Polymerase Chain Reaction, antiviral

## GİRİŞ

Grip, özellikle risk gruplarında ciddi seyirli hastalığa, hastaneye yatışlara ve ölümlere neden olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur<sup>1</sup>. İnfluenza virüslerinin neden olduğu grip, insanlarda üst solunum yolu enfeksiyonundan pulmoner komplikasyonlarla ağır seyreden hastalığa kadar değişen geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilir. Antijenik değişiklikler nedeniyle influenza virüsü, mevsimsel salgın ve pandemiler oluşturur. Pandemielerde morbidite ve mortalite oranları artış gösterirken, mevsimsel influenza salgınlarında altta yatan hastalıklar ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar ile ölüm riski artmaktadır<sup>2</sup>.

Mevsimsel influenza virüsleri çocuklarda, yaşlılarda, immun yetmezlikli hastalarda, kronik hastalığı olanlarda ve gebelerde daha ağır seyreder<sup>3</sup>. Her yıl dünya nüfusunun %5-20'sini etkileyen mevsimsel grip virüsleri dünya çapında 3-5 milyon ağır enfeksiyona, 650000 ölüme neden olmaktadır<sup>4,5</sup>.

Orthomyxoviridae ailesinin bir üyesi olan influenza virüsünün insanda ve hayvanlarda enfeksiyon yapan A, B, C ve D olmak üzere 4 tipi bulunmaktadır<sup>6</sup>. Bunlardan influenza A ve B virüsü mevsimsel influenzaya neden olur. Tip A virüsleri hemaglutinin ve nöraminidaz proteinlerinin birçok farklı kombinasyonuna sahiptir. On sekiz hemaglutinin alt tipine ve 11 nöraminidaz alt tipine sahip oldukları bilinmektedir. İnfluenza tip A'nın yeni, virülan suşları genellikle pandemilerin nedenidir<sup>7</sup>.

Ülkemizde Ulusal Sentinel Sürveyans Ağı 2003-2004 grip sezonundan beri yürütülmektedir<sup>8</sup>. Sentinel sürveyans, influenza aktivitesinin daha etkin bir biçimde izlenmesi, mevsimsel influenza virüsünün sıklığının ve tiplerinin belirlenmesi, elde edilen bilgilerin dünyadaki influenza bilgileri ile birlikte değerlendirilmesi, hastalık kontrol önlemleri ve ulusal aşı politikalarının oluşturulması amaçlarını kapsamaktadır. Sağlık Bakanlığı bünyesinde "Sentinel İnfluenza Sürveyansı" 2005 yılından beri yürütülmektedir<sup>9</sup>. Ulusal influenza sürveyans çalışmalarından elde edilen

veriler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Global İnfluenza Sürveyans ve Yanıt Sistemi "Global İnfluenza Surveillance and Response System" (GISRS) ile paylaşılmakta ve dünyadaki grip aktivitesi izlenmektedir<sup>4</sup>.

İnfluenza tanısı klinik olarak konulmakla birlikte, tanıyı desteklemek amacıyla moleküler testler de kullanılabilir. Son yıllarda oral oseltamivir, intravenöz peramivir ve inhale zanamivir gibi nörominidaz inhibitörleri ve oral yoldan kullanılan endolaz inhibitörü baloksovir gibi iki ilaç grubunun influenza tedavisinde kullanılması önerilmektedir<sup>10</sup>. Bu antiviraller hastalığın başlangıcında kullanıldıklarında hastalık süresini ve komplikasyon riskini azaltırlar<sup>11</sup>. Mevsimsel influenza sezonunda, influenza ve gelişebilecek komplikasyonlara karşı %25-50 oranında gereksiz antibiyotik kullanılabilir<sup>12</sup>.

Her yıl salgınlara neden olarak iş ve güç kaybına, risk gruplarında komplikasyonlara ve ölüme yol açan influenza virüsüne karşı korunmada en etkili yöntem aşıdır. Ülkemizde uygulanan influenza aşısı kuadrivalan influenza aşısı olup dört viral suşa karşı antijenler içeren inaktive aşıdır. Kuadrivalan influenza aşısı, influenza A (H3N2), A (H1N1)pdm09-like virüs ve iki influenza B gibi dört farklı influenza virüsüne karşı korunma sağlar<sup>11</sup>.

Bu çalışmada gribal yakınmaları nedeni ile solunum yolu viral panel gönderilen, ayaktan ve yatırılarak izlenen erişkin hastaların influenza sıklığının, virüs tiplerinin, klinik özelliklerinin ve aşılama oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz servis ve polikliniklerinden, 30.09.2019 ile 10.03.2020 tarihleri arasında solunum yolu örneklerinden viral panel gönderilen 225 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

İnfluenza benzeri hastalık tanısı 'Centers for Disease Control and Prevention-Hastalık Kontrol ve Önleme Mer-

kezi' (CDC) kriterlerine göre 38°C ve üzeri aksiller ateş ile birlikte öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ağrısı, baş ağrısı, kusma, ishal gibi klinik bulguların asgari bir tanesinin olmasıyla konulmuştur<sup>13</sup>. Hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü ve balgam örneklerinde solunum yolu viral etkenleri multipleks real-time polimeraz zincir reaksiyonu (mRT-PZR) yöntemiyle çalışılmıştır.

Viral RNA'lar Bosphore Viral RNA Extraction Spin Kiti (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) kullanılarak Magnesia® cihazında (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) izole edilmiştir. İzolasyon aşamasında her bir örnek için internal kontrol eklenmiştir. Solunum yolu patojenlerinin saptanması için gerçek zamanlı ve multipleks PZR yöntemi ile çalışan Montania 4896 cihazında (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) Bosphore® Respiratory Pathogens Panel Kit v4 (Anatolia Geneworks, İstanbul, Türkiye) ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Bu kit, tek seferde 33 adet solunum yolu patojenini (İnfluenza A, influenza B, pandemik H1N1 İnfluenza A, mevsimsel H1N1 influenza A, rinovirus, parainfluenza 1-4, human metapneumovirus, coronavirus NL63, 229E, OC43, bocavirus, RSV A/B, adenovirus, enterovirus, parechovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenza* tip B, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jiroveci*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*) ayırt edebilme özelliğine sahiptir. Floresan saptama FAM, HEX, Texas RED ve Cy5 filtreleri kullanılarak yapıldı. 50°C'de 30 dakika cDNA aşaması sonrasında Hot-start Tag DNA polimerazın aktivasyonu için 95 °C'de 14.5 dakika bir ilk denatürasyon, 97°C'de 30 saniye ve 55°C'de 1.20 dakikadan oluşan 50 döngülü iki aşamalı amplifikasyon sonrası ve son bir inkübasyondan oluşur.

Hastaların hemogram analizi hematolojik analizatör Mindray BB 6800 (Mindray Medikal Teknoloji, İstanbul, Türkiye) ile C reaktif protein (CRP) değerleri Abbott Architect, Abbott Diag, Almanya cihazında CRP WR Türbidimetrik (Archem Diagnostic, İstanbul, Türkiye) kiti ile

çalışılmıştır.

Hastaların demografik verileri, solunum yolu viral panel sonuçları yanı sıra hemogram ve CRP değerleri hastane-miz otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Hastalara uygulanan tedaviler e-reçete sisteminden, aşılama durumları aşı kayıt sisteminden kontrol edilmiştir. Hastaneye yatış kararı verilen hastaların taburcu şekli (ölüm/şifa) belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama ±standart sapma, normal dağılım sergilemeyenler medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen veriler için ki kare testi, normal dağılım sergilemeyen veriler için Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

30.09.2019 ile 10.03.2020 tarihleri arasında grip benzeri belirtiler ile toplam 225 erişkin hasta incelemeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 126'sı (%56) kadın, 99'ı (%44) erkek olup yaş ortalaması 51.20±20.27'dir. Altmış dört olgu 65 yaş ve üzerindedir.

Grip benzeri yakınmaları nedeniyle solunum yolu viral panel gönderilen 118 (%52.4) olguda etken saptanmazken 107 (%47.6) olguda en az bir virüs pozitifliği saptanmıştır. Hastaların 59'unda (%26.2) influenza virüs pozitifliği belirlenmiştir. İnfluenza virüs pozitif hastaların 24'ü (%40.6) pnömöni tanısıyla izlenmiştir. İnfluenza izolatlarınının 34'ü (%57.6) influenza A (H1N1), 25'i (%42.4) influenza B olarak belirlenmiş, influenza A (H3N2) ise saptanmamıştır. Hastalarda influenza dışı virüslerden en fazla rinovirus (%11.1), ikinci sırada respiratuvar sinsityal virüs (RSV) (%2.7), üçüncü sırada human metapneumovirus (hMPV) (%1.8) görülmüştür (Tablo 1).

Koenfeksiyon olan 5 olgu (%2.2) olup iki hastada influenza A (H1N1)+ rinovirus, bir hastada influenza B+ coronavirus NL63, bir hastada influenza A (H1N1)+ influenza B+ rinovirus ve bir hastada coronavirus 229E+ rinovirus belirlenmiştir (Tablo 1). İnfluenza virüs saptanan hastalarda bakteriyel koenfeksiyon saptanmamış ancak bir hastada *Aspergillus fumigatus* ve bir hastada non-tüberküloz mikrobakteri eşlik etmiştir.

Viral panel sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	118	52.4
<b>İnfluenza virüsleri</b>		
İnfluenza A (H1N1)	34	15.1
İnfluenza B	25	11.1
<b>İnfluenza dışı virüsler</b>		
Rinovirus	25	11.1
Respiratuvar sinsityal virus	6	2.7
Human metapneumovirus	4	1.8
Adenovirus	1	0.4
Coronavirus NL63	3	1.3
Parainfluenza 3	3	1.3
Parainfluenza 1	1	0.4
<b>Koenfeksiyonlar</b>		
İnfluenza A (H1N1)+ rinovirus	2	0.9
Coronavirus 229E+ rinovirus	1	0.4
İnfluenza B+ Coronavirus NL63	1	0.4
İnfluenza A (H1N1)+İnfluenza B+rinovirus	1	0.4
Total	225	100.0

Hastaların 150'sinde (%66.6) en az bir eşlik eden hastalık, 10'unda (%4.4) gebelik mevcuttur. Eşlik eden hastalıklar en sık hematolojik ve solid kanser, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve immuno-romatolojik hastalıklar olarak belirlenmiştir.

Aşılama oranları değerlendirildiğinde iki hastanın (%0.9) grip aşısı ile aşılandığı saptanmış ve bu hastalarda influenza virüsü tespit edilmemiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 157'si (%69.8) yatan hastalar (135 servis, 22 yoğun bakım), 68'i (%30.2) poliklinik has-

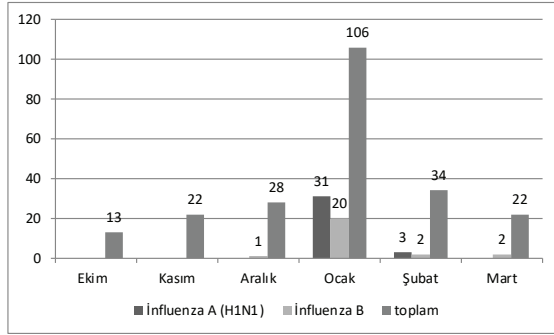
tarlarından oluşmaktadır. Örnekleri gönderen birimlerin dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir.

Örneği gönderen birim	Sayı (n)	Yüzde (%)
Göğüs Hastalıkları	73	32.4
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	55	24.4
Hematoloji - Onkoloji	45	20.0
Dahiliye	21	9.3
Acil Servis	11	4.9
Yoğun bakımlar	9	4.0
Kalp Damar Cerrahisi	6	2.7
Kadın Hastalıkları ve Doğum	5	2.2
Total	225	100.0

Yoğun bakımda izlenen hastaların 8'inde influenza A (H1N1), 1'inde influenza B, 2'sinde coronavirus NL63 ve 2'sinde MPV pozitif saptanmıştır. Yoğun bakımda tedavi gören ve influenza A (H1N1) saptanan 8 hastanın 5'i mekanik ventilatör desteği almıştır. Ölen 21 hastanın 6'sında (%28.5) influenza A (H1N1) saptanmıştır (Tablo 3).

İnfluenza virüsü pozitif saptananlar ile viral panel sonucu negatif olan hastalar karşılaştırıldığında lökosit ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3). İnfluenza virüsü saptanan hastaların 11'ine (%18.6) oseltamivir tedavisi, 32'sine (%54.2) oseltamivir ve antibiyotik birlikte, 11'ine (%18.6) sadece antibiyotik verilmiştir. Hastaların 5'i (%8.5) spesifik bir tedavi almamıştır. Viral panel negatif olan 118 hastanın 7'si (%5.9) sadece oseltamivir, 34'ü (%28.8) ise oseltamivir ile birlikte antibiyotik tedavisi almıştır (Tablo 3).

İnfluenza pozitifliğinin mevsimsel dağılımında en fazla örneğin Ocak ayında gönderildiği ve 51 (%48.1) örnekte pozitiflik olduğu saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Aylara göre gönderilen toplam örnek sayısı ve influenza virüs pozitiflikleri

	İnfluenza virüsü pozitifler (n= 59)	İnfluenza virüsü negatifler (n=118)	P değeri
Yaş (ort±SS)	49.69±20.40	51.18 ± 19.39	0.636
<b>Cinsiyet*</b>			
Kadın	36 (%61)	62 (%52.5)	0.285
Erkek	23 (%39)	56 (%47.5)	
<b>Altta yatan hastalık*</b>			
Var (gebe dahil)	37 (%62.7)	83(%70.3)	0.306
Yok	22(%37.3)	35(%29.7)	
<b>Başvuru*</b>			
Poliklinik	19 (%32.2)	36 (%30.5)	0.238
Servis	31 (%52.5)	73 (%61.9)	
Yoğun bakım	9 (%15.3)	9 (%7.6)	
Lökosit/mm <sup>3</sup> (Medyan. min-maks)	5530 (570-21200)	8140 (40-46370)	<0.01
CRP mg/L (Medyan. min-maks)	25.05 (1-310)	29.8 (1-329)	0.547
NLO (Medyan. min-maks)	4.09 (0.19-53)	3.47 (0-28.37)	0.201
Hemoglobin/mm <sup>3</sup> (Medyan. min-maks)	11.9 (7.7-17.1)	11.65 (4.7- 16.5)	0.606
Trombosit x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (Medyan. min-maks)	170.5 (10-539)	243 (6-736)	<0.01
<b>Tedavi*</b>			
Oseltamivir	11(%18.6)	7(%5.9)	<0.01
Antibiyotik	11(%18.6)	43 (%36.4)	
Oseltamivir+ antibiyotik	32(%54.2)	34 (%28.8)	
Tedavi verilmeyen	5(%8.5)	34 (%28.8)	
<b>Sonuç*</b>			
Şifa	53 (%89.8)	109 (%92.4)	0.567
Ölüm	6 (%10.2)	9 (%7.6)	

\*sütun yüzdeleri ile verilmiştir.

## TARTIŞMA

Mevsimsel influenza bilinenden çok daha fazla sayıda hastane yatışına ve ölüme neden olmaktadır<sup>14</sup>. İnfluenza virüsüne bağlı hastaneye yatışlar dolaşımdaki virüs suşunun virülansına ve toplumdaki duyarlı bireylerin oranına bağlı olarak sezonlar arasında değişkenlik gösterebilir.

Çalışmamızda toplam 59 erişkin (%26.2) hastada influenza virüs pozitifliği saptanmıştır. Pozitif olarak belirlenen influenza izolatlarının 34'ü (%57.6) influenza A (H1N1), 25'i (%42.4) influenza B olarak belirlenmiş ve izolatlar arasında influenza A (H3N2) hiç saptanmamıştır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından düzenlenen 2019 yılı 40. Hafta ile 2020 yılı 9. hafta arası raporda ulusal influenza sürveyansına katılan merkezlerden gönderilen veriler incelendiğinde; influenza virüs pozitifliği %33.8 oranında saptanmış ve influenza virüs dağılımı ise influenza A virüs %48.3 ve influenza B %48.8 oranında belirlenmiştir. İnfluenza A'nın alt tiplerinden H1N1 %46.7, H3N2 %1.6 saptanmıştır<sup>15</sup>. 2019-2020 influenza sürveyans raporu verileri ile kendi verilerimizi karşılaştırdığımızda benzerlik olduğu görülmüştür. Ayrıca, Mart 2013 ile Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde yapılan çalışmada influenza virüs pozitifliği %27.8, influenza A virüsü %74 ve İnfluenza B virüsü %26 oranında belirlenmiştir. Bu çalışmamız ile bir önceki çalışma karşılaştırıldığında influenza virüs pozitifliği ve influenza A virüs oranlarında benzerlik görülmüş ancak influenza B oranı önceki çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur<sup>16</sup>. Ülkemizde erişkin hasta grubunda yapılan diğer çalışmalarda influenza virüs pozitifliklerinin %14.7-18.3 arasında değiştiği bildirilmiştir<sup>17-19</sup>.

Mevsimsel influenza'nın kesin zamanlaması ve süresi ülkeden ülkeye ve yıllara göre farklılık göstermektedir. Kuzey yarım kürede influenza mevsimi Ekim ayı kadar erken başlar ve tipik olarak Ocak veya Şubat aylarında zirveye ulaşır<sup>20</sup>. İnfluenza pozitif saptanan en fazla örnek Ocak ayında gönderilmiş ve pozitiflik oranı %48.1 (n=51) saptanmıştır. Karlsson ve arkadaşlarının 2019 sonu ve 2020 yılında küresel influenza virüs dağılımını değerlendirdik-

leri raporlarında Gürcistan, İsrail, Lübnan, Katar, Türkiye gibi bazı ülkelerde influenza aktivitesinin 2019'un sonunda düşük kaldığı ve Ocak ve Şubat 2020'de pik yaptığı bildirilmiştir<sup>21</sup>.

Çalışmamızda influenza pozitif 59 hastanın 36'sı (%61) kadın, 23'ü erkek (%39), influenza negatif 118 hastanın 62'si (%53) kadın 56'sı (%47) erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından Khalil ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır<sup>22</sup>.

Çalışmamızda koenfeksiyon oranı %2.2 olarak belirlenmiştir. Marcos ve arkadaşlarının çalışmasında ise influenza virüs pozitif erişkin hastalarda koenfeksiyon oranı %12 olarak bulunmuştur<sup>23</sup>.

Eşlik eden hastalığı olmak hastalığın klinik seyrini şiddetlendiren bir risk faktörüdür<sup>24</sup>. Çalışmamızdaki hastaların eşlik eden hastalıkları en sık hematolojik ve solid kanser, kronik akciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve immuno-romatolojik hastalıklar olarak belirlenmiştir. Grgic ve ark.nın çalışmasında influenza tanılı erişkinlerde en sık eşlik eden hastalıklar kronik akciğer hastalığı, kronik kardiyak hastalık, hipertansiyon, obezite, immun yetmezlik ve diyabetir<sup>25</sup>. Bir başka çalışmada ise influenza pnömonili hastalarda hipertansiyon ve diyabet en sık eşlik eden hastalık olarak belirlenmiştir<sup>26</sup>.

Türkiye'de 65 yaş üstü kişilere, kronik hastalığı olan bireylere, huzurevinde kalanlara ve sağlık çalışanlarına grip aşısı önerilmektedir. Ancak ülkemizden veriler, grip aşısı uygulamasının bu yüksek risk gruplarında dahi düşük olduğunu göstermektedir. Aşılama oranları en düşük %5.9 (65 yaş ve üstü bireylerde), en yüksek %27.3 (kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda) olarak bildirilmiştir<sup>27</sup>. Çalışmamızda iki hastanın (%0.9) grip aşısı ile aşılandığı saptanmış ve bu hastalarda influenza virüsü tespit edilmiştir.

Literatür tarandığı zaman laboratuvar belirteçleri açısından farklı sonuçlar bulunduğu gözlenmiştir. Acar ve arkadaşları, influenza türleri arasında H1N1'de diğer influenza türlerine göre CRP değerinin daha yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada trombosit sayısı açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır<sup>28</sup>. Kazanmaz ve arkadaşları, H1N1 nükleik asit pozitif grup ile H1N1 nükleik asit negatif grubu karşılaştırdığında lökosit, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin değerleri için anlamlı fark bulmazken CRP ve trombosit değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulmuşlardır<sup>29</sup>. Çalışmamızda influenza pozitif grup ile influenza negatif grubun lökosit, nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin, trombosit ve CRP değerlerini karşılaştırdığımızda sadece lökosit ve trombosit değerleri arasında iki grupta istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Çalışmamızda ölen 21 hastanın altısında (%28.5) influenza A (H1N1) saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen şiddetli influenza hastalarının ölüm oranı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde influenza pnömonisine bağlı ölümlerin yüzdesi %6,8 iken; Kanadada yapılan bir başka çalışmada, 28 günde H1N1 ile ağır hastalığı olan hastalar arasındaki genel ölüm oranının %14.3 olduğu gösterilmiştir<sup>30</sup>. Elli ülkeden pandemik influenza A (H1N1) ile ilişkili kritik hastalığı araştıran 226 çalışmanın sistematik derlemesinde ve meta-regresyonunda, yetişkin ölüm oranı çalışmamıza benzer olarak %31 olarak bulunmuştur<sup>31</sup>. Çalışmamızda antiviral tedavi almayan 16 olgunun 1'i (%6.25), tedavi alan 43 olgunun 5'i (%11.6) ölmüştür. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.543$ ). Semptomları benzer olan viral solunum yolu enfeksiyonlarında moleküler tanı testlerinin analitik duyarlılığının %90'a varan oranlarda olduğu gösterilmiştir<sup>32</sup>. Günümüzde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek tanı yöntemlerine rağmen viral solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %25-50 gibi ciddi bir oranında uygunsuz antibiyotik kullanımının olduğu düşünülmektedir<sup>15</sup>. Çalışma grubundaki influenza negatif 41 hastaya oseltamivir uygulandığı görülmüştür.

Solunum yolu enfeksiyon etkenlerinin mikrobiyolojik tanısının hızlı olması gereksiz antiviral ve antibiyotik kullanımını doğrudan azaltacaktır. Bu nedenle hızlı sendromik panellerin, maliyeti açısından seçili vakalarda kullanımı ile doğru tedaviye ulaşılabilecektir. Hastalığın başlamasından sonraki 48 saat içinde başlanan erken antiviral tedavi, semptomların süresini ve pnömoni gibi bazı komplikasyon riskini ve hastaneye yatışı azaltmanın yanı sıra yüksek riskli hastalarda mortaliteyi azaltabilir. Ancak yıllık aşılama, influenzanın etkisini önlemek veya azaltmak için en iyi yöntemdir<sup>33</sup>. Çalışmamızda oseltamivir verilen, yatan hasta grubuna PZR örneği alınmasından sonraki ilk 48 saat içinde tedavi başlandığı görülmüştür. Ayaktan hasta grubunda ise tedavi gecikmelerini önlemek için örnek alım tarihinde oseltamivir reçete edilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından bir tanesi, çalışmada sadece erişkin hastaların verilerinin değerlendirilmesidir. Bu çalışma verilerinin epidemiyolojik olarak erişkin yaş grup verileri ile karşılaştırılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz. Ancak literatürde genellikle tüm yaş gruplarının ya da sadece çocuk yaş gruplarının verilerinin paylaşıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca bu çalışmada altta yatan hastalık verileri retrospektif incelendiği için obezite gibi konular irdelenememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda grip benzeri semptomlarla hastaneye başvuran erişkin hastalarda saptanan influenza pozitiflik oranı sentinel sürveyans verileri ile uyumlu bulunmuştur. 2019-2020 mevsimsel influenza verilerimize göre ağırlıklı influenza A'nın neden olduğu belirlenmiş, Ocak ayında pik yapmıştır. Ancak çalışmamızda influenza B önceki yıllara göre daha yüksek oranlarda saptanmıştır. İnfluenza enfeksiyonlarını diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt etmek, özgün antiviral tedavisinin olması nedeniyle hastalığın yönetimi açısından önemlidir. Erken tanı ile antiviral ajanların erken kullanımı ölümlerin önlenmesinde önemlidir. Çalışmamızda aşılama oranı oldukça düşük saptanmış olup özellikle risk gruplarının grip aşısına yönlendirilmesi uygun olacaktır.

### Etik izin

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol No:2021/160).  
Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Baselga-Moreno V, Trushakova S, McNeil S, et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*. 2019;19(487):1-23.
2. Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al. Emerging Infections Program Network. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2014;209:686–94.
3. Belongia EA, Irving SA, Waring SC, et al. Clinical characteristics and 30-day outcomes for influenza A 2009 (H1N1), 2008–2009 (H1N1), and 2007–2008 (H3N2) infections. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010; 304: 1091–8.
4. Havuz SG, Erdem F. Samsun Halk Sağlığı Laboratuvarında 2016–2018 Yılları Arasında İnfluenza ve Diğer Solunum Yolu Virüsleri Sürveysanı Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Flora* 2021;26(1):172–182.
5. İnfluenza (seasonal), World Health Organization, Geneva (2018) ve İnfluenza (Seasonal), Factsheet [homepage on the Internet]. World Health Organization updated November 2016; 08.10.2021'de erişildi.
6. Park J-E, Ryu Y. Transmissibility and severity of influenza virüs by subtype. *Infec Gen Evol*. 2018; 65:288–292.
7. CDC (Center for Disease Control and Prevention) 2017b, İnfluenza Type A viruses. <https://www.cdc.gov/flu/avianflu/influenza-a-virus-subtypes.htm> (2017). 07.10.2021'de erişildi.
8. Suntur BM, Kaya H, Kuşçu F. Bir mevsimsel influenza epidemisi deneyimi. *Ege Tıp Derg*. 2018;57(1):46–50.
9. Ciblak MA, Tütenyurd MK, Asar S ve ark. 2003-2012 Yıllarını Kapsayan Dokuz Sezonda Grip Sürveysanı Bulguları: İstanbul Tıp Fakültesi Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı Sonuçları. *Mikrobiyol Bül*. 2012 46(4): 575–593.
10. Antiviral drugs for influenza for 2020–2021. *Med Lett Drugs Ther*. 2020;62(160): 169–172. <https://secure.medicalletter.org/sites/default/files/freedocs/w1610a.pdf>. 07.10.2021'de erişildi.
11. Kaygusuz S, Gül S. Grip ve aşı. *Kırıkkale Üni Tıp Derg*. 2018;20(3):329–344.
12. Özışık L, Tanrıöver MD, Akçay MÇ ve ark. İnfluenza benzeri hastalık nedeniyle hastaneye yatış gerektiren hastalarda mortaliteyle ilişkili faktörler. *Mikrobiyol Bul*. 2017;51(1):20–31.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of İnfluenza in Children, 2016–2017. *Pediatrics* 2016;138(4):e20162527.
14. Ortiz JR, Neuzil KM, Shay DK, et al. The burden of influenza-associated critical illness hospitalizations. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2325–32.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-2020 Haftalık İnfluenza Raporları (<https://grip.gov.tr/haftalik-influenza-raporu>). 06.10.2021'de erişildi.
16. Kırdar S, Özcolpan G, Ceylan E et al. Circulating Respiratory Viruses In Aydın Province. *J Environ Protect Ecol*. 2018;19(3):1389–1396.
17. Kuşkuç MA, Mete B, Tabak F ve ark. Yetişkinlerde Solunum Yolu Viral Etkenlerinin 2010-2018 Yılları Arasındaki Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(1):21–6.
18. Çiçek C, Arslan A, Soydaner H ve ark. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Hastalarda Solunum Virüslerinin Prevalansı ve Mevsimsel Dağılımı, 2002–2014. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(2): 188–200.
19. Özışık L, Durusu Tanrıöver M, Çıblak Akçay M ve ark. İnfluenza benzeri hastalık nedeniyle hastaneye yatış gerektiren hastalarda mortaliteyle ilişkili faktörler. *Mikrobiyol Bul*. 2017;51(1):20–31.
20. Şimşek AÇ, Akdoğan D. Ankara İli 2017 Yılı 40. Hafta ile 2018 Yılı 20. Hafta Arasında Yapılan Sentinel İnfluenza Benzeri Hastalık (İBH) Sürveysanının Değerlendirilmesi. *Ankara Med J*. 2019;(1):298–306.
21. Karlsson EA, Mook NPA, Vandemaele K, et al. Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9625-241-264>. 07.10.2021'de erişildi.
22. Khalil A, Elhadry A, Talo M, et al. Comparison of the Demographics, Clinical Presentations, Seasonality, and Outcome between Adult Patients with İnfluenza A and B in Two Seasons (2014–2015 and 2015–2016) with Emphasis on H1N1 İnfection Outcome. *Open Infect Dis J*. 2019; 11: 43–51.
23. Marcos MA, Ramo'n S, Anton A, et al. Clinical relevance of mixed respiratory viral infections in adults with influenza A H1N1. *Eur Respir J*. 2011;38(3):739–42.
24. Gültekinil A. 2017–2018 Mevsimsel İnfluenza Salgını Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. *J Pediatr Emerg Intens Care Med*. 2018;5:119–123.
25. Grgic S, Skocibusic S, Tosev E, et al. Different features of influenza A H1N1pdm09 virus infection among adults in 2009/10 and 2010/11. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10(2):155–162.
26. Hussain M, Nasir N, İrfan M, Hasan Z. Clinical characteristics and outcomes of patients with H1N1 influenza pneumonia admitted at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Pneumonia*. 2020;12:5.
27. Ciblak MA, Grip Platformu. İnfluenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine* 2013;31(3):518–23.
28. Acar M, Sütçü M, Aktürk H ve ark. Clinical differences of influenza subspecies among hospitalized children. *Türk Pediatri Arş*. 2017;52:15–22.
29. Kazanasmaz H, Gümüş H, Solmaz A ve ark. Epidemik Dönemde Şanlıurfa İli Pandemiik H1N1 İnfluenza Olgularının Klinik Değerlendirmesi. *Acta Medica Alanya* 2018;2(1):14–19.
30. Tang X, Du RH, Wang R, et al. Comparison of Hospitalized Patients with ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest* 2020; 195:205.
31. Duggal A, Pinto R, Rubenfeld G, et al. Global variability in reported mortality for critical illness during the 2009–10 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-regression to guide reporting of outcomes during disease outbreaks. *PLoSOne* 2016; e0155044.
32. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):202–9.
33. Uyekei TM, Berstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal İnfluenza. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(6): 895–902.