

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLUENZA A/H1N1 2009 PANDEMİSİNDE DOKUZ
EYLÜL ÜNİVERSİTE HASTANESİ ÇOCUK ACİL
SERVİSİNE GRİP BENZERİ HASTALIK KLİNİĞİ
İLE BAŞVURAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLUENZA A/H1N1 2009 PANDEMİSİNDE DOKUZ
EYLÜL ÜNİVERSİTE HASTANESİ ÇOCUK ACİL
SERVİSİNE GRİP BENZERİ HASTALIK KLİNİĞİ
İLE BAŞVURAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat DUMAN

İZMİR-2010

TEŞEKKÜR

Tezimin planlaması ve hazırlanmasında her konuda çok büyük emeği geçen, her zaman örnek alacağım sevgili hocam;

Sayın Doç. Dr. Murat DUMAN'a

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hale ÖREN başta olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Eğitimim sırasında sevgi ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

Hayatımın her aşamasını güzelleştiren hayat yoldaşım eşim Nilüfer'e

ve bana dünyadaki en güzel hediye olan canım oğlum Hüseyin Efe'me

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Ömer ÖZDEN

İzmir / 2010

İÇİNDEKİLER:**SAYFA NO**

Teşekkür.....	II
İçindekiler.....	III
Tablolar Listesi.....	VII
Grafikler Listesi.....	VIII
Şekiller Listesi	IX
Kısaltma ve Semboller Listesi.....	X
Türkçe Özet.....	1
İngilizce Özet (Summary).....	3
1.Giriş ve amaç.....	5
2.Genel bilgiler.....	7
2.1. Tarihçe.....	7
2.2. Sınıflandırma ve Adlandırma.....	8
2.3. Morfoloji ve Genom yapısı.....	9
2.4. Genom organizasyonu ve Kodlanan proteinler.....	10
2.4.1.Polimeraz Proteinleri.....	10
2.4.2.Nükleokapsid proteini	11
2.4.3.Hemaglütinin proteini.....	11
2.4.4.Nöraminidaz proteini.....	13
2.4.5.M1 proteini.....	13
2.4.6.M2 proteini.....	13
2.5.Replikasyon.....	14
2.6.İnfluenza Virüsünün genetiği.....	15
2.7.Üreme.....	16
2.8.Epidemiyoloji.....	17

2.8.1.	Antijenik drift.....	18
2.8.2.	Antijenik şift.....	18
2.9.	Surveyans.....	23
2.10.	İnsanlarda Patogenez.....	24
2.11.	Laboratuvar Tanısı	24
2.11.1.	Tanı teslerinde kullanılan klinik örnek tipleri.....	25
2.11.2.	Hücre kültürü.....	26
2.11.3.	Hızlı tanı yöntemleri.....	26
2.11.3.1.	İmmünofloresan antikor boyama yöntemi.....	26
2.11.3.2.	Diğer immüno testler.....	26
2.11.3.3.	Ticari hızlı tanı kitleri.....	27
2.11.4.	Moleküler yöntemler.....	28
2.11.4.1.	PCR yöntemleri.....	28
2.12.	Klinik özellikleri.....	30
2.13.	Pandemiye Hazırlık ve Pandemi Faaliyet Planı.....	32
2.14.	Korunma ve tedavi.....	34
2.14.1.	Antiviraller.....	34
2.14.1.1.	Antiviral tedavi endikasyonları.....	34
2.14.1.2.	Tedavide kullanılan antiviral ajanlar.....	34
2.14.1.2.1.	Amantadin ve rimantadin.....	34
2.14.1.2.2.	Nöraminidaz inhibitörleri.....	35
2.14.1.2.2.1.	Oseltamavir.....	37
2.14.1.2.2.2.	Zanamivir.....	37
2.14.1.2.3.	Nöraminidaz inhibitörlerinin yan etkileri.....	37
2.14.1.3.	Tedavi süresi ve dozları.....	38
2.14.1.4.	Kemoprofilaksi.....	39

2.14.2.Aşılar.....	40
2.14.2.1.İnaktive virüs aşıları.....	40
2.14.2.2.Canlı attenüe virüs aşıları.....	42
2.14.2.3.Pre pandemik ve pandemik influenza aşıları.....	43
2.14.2.4.İnfluenza virüs aşısının uygulanmasına dair öneriler.....	46
3. Yöntem ve Gereçler.....	47
3.1.Hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.....	49
3.2.Grip benzeri hastalık bulgularının olan hastaların semptomlarının değerlendirilmesi.....	49
3.3.İnfluenza ilişkili komplikasyonların gelişimine neden olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	50
3.4.İnfluenza enfeksiyonunda ciddi hastalık bulgularının değerlendirilmesi.....	51
3.5.Fizik muayene bulgularının değerlendirilmesi.....	51
3.6.Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	52
3.7.Antiviral tedavi ve profilaksi uygulamasının değerlendirilmesi.....	53
3.7.1.Profilaksi verilme endikasyonları.....	53
3.7.2.Tedavi verilme endikasyonları.....	54
3.8.Yatırılan hastaların değerlendirilmesi.....	55
3.9.İstatistiksel analiz.....	56
4.Bulgular.....	57
4.1.GBH tanısı ile bildiriimi yapılan olguların değerlendirilmesi.....	57
4.2.Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi.....	59
4.2.1. Hastaların cinsiyeti.....	59
4.2.2.Hastaların yaşı.....	59

4.2.3.Hastaların semptom süresi.....	59
4.2.4.Acil servise başvuru semptomları.....	60
4.2.5.İnfluenza ilişkili komplikasyon gelişimi açısından hastaların taşıdığı risk faktörlerinin analizi.....	61
4.2.6.Ciddi hastalık bulguları olan hastalar.....	62
4.2.7.Hastaların laboratuvar bulguları.....	62
4.2.7.1.Hastaların lökosit değerleri.....	62
4.2.7.2.Hastaların CRP değerleri.....	63
4.2.7.3.Hastaların P/A akciğer grafileri.....	63
4.2.7.4.İnfluenza hızlı antijen ve RT-PCR sonuçları.....	64
4.2.8.Antiviral tedavi verilen hastalar.....	65
4.2.9. Pandemik influenza tanısı ile yatırılan hastalar.....	66
4.2.10.Mortalite.....	70
4.2.11.İnfluenza aşısı yaptırma oranları.....	70
5.Tartışma.....	71
6.Sonuçlar.....	85
7.Kaynaklar.....	86
8.Ekler.....	98

TABLO DİZİNİ:**SAYFA NO:**

Tablo 1: İnfluenza A antijenik shift ve pandemileri.....	8
Tablo 2: İnfluenza virüs proteinleri ve işlevleri.....	10
Tablo 3: İnfluenza enfeksiyonu pandemi fazları	22
Tablo 4: Günümüzde kullanılan başlıca influenza hızlı antijen tanı kitleri.....	27
Tablo 5: Türkiye’de pandemi nedeniyle çeşitli atak hızlarına göre oluşabilecek hasta yükü, hastaneye yatış ve ölüm sayıları.....	33
Tablo 6: Bir yaş ve üzerindeki için pandemik influenza tedavi ve profilaksi dozları.....	38
Tablo 7: Bir yaşından küçükler için pandemik influenza tedavi ve profilaksi dozları	38
Tablo 8: Pandemik influeza 2009 A/H1N1 hasta yaklaşım algoritması.....	48
Tablo 9: Pandemik İnflueza 2009 A/H1N1 tedavi ve profilaksi ilaç dozları	55
Tablo 10: İnfluenza ilişkili komplikasyonlar için hastaların risk faktörleri.....	62
Tablo 11: RT-PCR testi ile influenza hızlı antijen sonuçlarının kıyaslanması.....	64

GRAFİK DİZİNİ:**SAYFA NO:**

Grafik 1: Grip benzeri hastalık tanısı ile bildirim yapılan hastaların yaş dağılımı (Erişkin dahil).....	57
Grafik 2: Pandemi İnflüenzanın acil servis hasta yükü üzerine etkisi	58
Grafik 3: Grip benzer hastalık tanısı ile görülen hastaların haftalık dağılım.....	58
Grafik 4: Olguların yaş dağılımı.....	59
Grafik 5: Olguların semptom süreleri.....	60
Grafik 6: Hastaların başvuru semptomları.....	60
Grafik 7: Olguların acil serviste ölçülen ateş derecesi.....	61
Grafik 8: Hastaların beyaz küre değerleri.....	63
Grafik 9: Antiviral tedavi başlanma endikasyonları.....	65
Grafik 10: Klinik bulguların başlaması ile antiviral tedavi başlanma zamanı arasındaki ilişki.....	66
Grafik 11: GBH nedeniyle yatırılan hastaların yaş dağılımı.....	66
Grafik 12: GBH nedeniyle izlenen hastaların yatırılma endikasyonları.....	67
Grafik 13: GBH nedeniyle yatırılan hastalarda olan risk faktörleri	67
Grafik 14: GBH nedeniyle yatırılan hastaların semptomları	68
Grafik 15: GBH nedeniyle yatırılan hastaların beyaz küre sayıları.....	69
Grafik 16: Yatırılan hastaların influenza hızlı antijen testi ve RT-PCR test sonuçları.....	70

SEKİL DİZİNİ:**SAYFA NO:**

Şekil 1: İnfluenza virüsünün yapısı.....	9
a. İnfluenza virüsün yapısal şekli	
b. Elektron mikroskobundaki görüntüsü	
Şekil 2: Hemaglütinin yapısı.....	12
a. Hemaglütinin monomer yapısı	
b. Hemaglütinin trimer yapısı	
Şekil 3: İnfluenza virüsünün replikasyonu ve tomurcuklanması.....	15
Şekil 4: İnfluenza A virüsünün evrimi ve antijenik şiftler.....	19
Şekil 5: Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 virüs oluşumu.....	21
Şekil 6: İnfluenza hızlı antijen kiti (Becton Dickinson Directigen EZ Flu A+B).....	52

SEMBOLLER VE KISALTMALAR:

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CDC : Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

CRP: C- Reaktif protein

DSÖ: Dünya sağlık Örgütü (WHO)

FDA : İlaç ve Gıda Dairesi (Food and Drug Administration)

GBH: Grip Benzeri Hastalık

HA: Hemaglutinin

HEF: Hemaglutinin–esteraz füzyon proteini

ICD-10:Uluslararası hastalık sınıflaması 10. Versiyon (International Classification of Diseases, 10th revision)

IFA: İmmünfloresan Antikor Boyama Yöntemi

MDCK: Madin-Darby Canine Kidney

NA: Nöraminidaz

NP: Nükleoprotein

PA: Asidik protein

PB2: Bazik protein 2

RNA: Ribonükleik asit

RNP: Ribonükleoprotein

RT-PCR: Revers transkriptaz polymerase chain reaction

SV: Virüs alt birimleri (Subvirion)

TCID :Doku kültürü enfeksiyöz doz

WV: Tam virüs (Whole virüs)

ÖZET:

Amaç: İnfluenza virüslerinin neden olduğu salgınlar sırasında sağlık kurumlarına başvurularda ve hastaneye yatışlarda önemli oranda artış olmaktadır. İnfluenza enfeksiyonları; influenza ilişkili komplikasyonlar açısından risk grubunda olan bireylerde ölümlere, ülke genelinde ise ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu çalışmada, çocuk acil servisine pandemik influenza döneminde grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne Eylül 2009-Mart 2010 tarihleri arasında (pandemik influenza 2009 A/H1N1 döneminde) grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran 1 ay- 18 yaş arası hastaların demografik, klinik, laboratuvar, tedavi, hastaneye yatış ve aşılanma özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Pandeminin en yoğun yaşandığı dönemde acil servise başvuran hasta sayısının önceki yıllardaki aynı dönemlere göre %220 arttığı saptanmıştır. Pandemi döneminde grip benzeri hastalık bulgularıyla acil servise başvuran 5507 olgunun İl Sağlık Müdürlüğüne bildirimini yapıldığı görülmüştür. Çalışmada grip benzeri hastalık bulguları olan 902 hasta ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilen hastaların 401'i (%45) kız, 501'i (%55) erkek olup, yaş dağılımı ortalama 73.4±56.1 ay olarak saptanmıştır. Pandemi virüsten en çok etkilenen yaş grubunun 5-14 yaş arası okul çocukları olduğu saptanmıştır. Hastaların semptom süresi ortalama 2,0±1,6 gün olarak bulunmuştur. Hastaların başvuru semptomları; ateş (%92), öksürük (%89), burun akıntısı (%64), boğaz ağrısı (%40), miyalji (%26), baş ağrısı (%26), kusma-ishal (%26) ve solunum sıkıntısı (%3) olarak saptanmıştır. Hastaların 451 (%50) tanesinde influenza hastalığı komplikasyonları gelişimi için en az bir risk faktörünün mevcut olduğu görülmüştür. Hastaların 487 (%54) tanesine influenza hızlı antijen testi yapıldığı ve test yapılanların %42'sinde influenza hızlı antijen testi pozitif saptandığı görülmüştür. Hastalardan 24 (%3) tanesine pandemik influenza A/H1N1 RT-PCR testi yapıldığı ve %66'sının pozitif saptandığı bulunmuştur. Değerlendirilen hastaların 395 (%44) tanesine antiviral tedavi (oseltamavir) başlandığı ve antiviral tedavinin hastaların %80.7'sine semptomlarının ilk 48 saati içinde verildiği saptanmıştır. Toplam 33 (%3.6) hastanın pandemik influenza ön tanısı ile hastaneye yatırıldığı, yatırılan hastaların 27 (%82) tanesinde influenza enfeksiyonu ciddi hastalık bulgusu mevcut olduğu, 6 (%18) hastanın ise izlem

amaçlı yatırıldığı görülmüştür. Yatırılan hastaların 23 (%70) tanesinde klinik ve radyolojik olarak pnömoni olduğu saptanmıştır. Bir hastaya bilinç değişikliği ve hipoksemi bulguları nedeniyle mekanik ventilatör desteği verildiği görülmüştür. Pandemi döneminde değerlendirdiğimiz hiçbir hastanın pandemik virüs nedeniyle kaybedilmediği saptanmıştır. Yirmi iki (%2.4) hastanın mevsimsel influenza ve pandemik virüs aşısı olduğu, 15 (%1.7) hastanın ise sadece mevsimsel influenza aşısı olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda pandemi döneminde acil servislere başvuran hasta sayısında önemli oranda artma olduğu ve bu nedenle pandemiden önce yapılan hazırlıkların ne kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran hastalarda en sık saptanan semptomlar ateş ve öksürük olarak saptanmıştır. Pandemi influenza mevsimsel influenzadan farklı olarak kusma-ishal şikayetinin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Pandemi influenzadan en çok 5-14 yaş arası çocukların etkilendiği tesbit edilmiştir. Değerlendirilen hastalarda pandemik influenza aşısı yaptırma oranı oldukça düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza, pandemik 2009 A/H1N1, çocuk

SUMMARY:

Objective: There is an important increase in applications to health institutions and hospitalizations during epidemics caused by influenza viruses. Influenza infections cause to deaths of individuals in risk group in terms of complications associated with the influenza and to economical losses across the country. In this study, the aim is to evaluate clinical and epidemiological characteristics of the patients applying to pediatric emergency service with flu like findings during pandemic influenza period.

Materials and Methods: Demographical, clinical, laboratory, treatment, hospitalization, and vaccination characteristics of the patients of 1 month – 18 years old applying to Pediatric Emergency Service of Dokuz Eylül University Hospital with influenza-like symptoms between September 2009 – March 2010 (during the period of pandemic influenza 2009 A/H1N1) have been evaluated retrospectively.

Results: It is determined that the number of the patients applying to emergency service during the most frequent period of pandemic increases by 220% when compared to the same periods of the previous years. During pandemic period, it is observed that 5507 cases applying to emergency services influenza-like symptoms have been reported to the Provincial Directory of Health. In the study, 902 patients with influenza-like symptoms were evaluated in detail. Of the patients evaluated, 401 (45%) were female and 501 (55%) were male of the patients and the age distribution was determined to be 73.4 ± 56.1 months in average. It is determined that the age group the most affected by pandemic virus consists of school children of age between 5 and 14. The mean duration of symptoms of the patients was 2.0 ± 1.6 day. Presenting symptoms of the patients were determined to be fever (92%), cough (89%), rhinorrhea (64%), sore throat (40%), myalgia (26%), headache (26%), vomiting – diarrhea (26%), and respiratory distress (3%). It is seen that at least one risk factor exists for the development of influenza disease complications in 451 (50%) of the patients. It is observed that influenza rapid antigen test was applied to 487 (54%) of the patients and that influenza rapid antigen test was found to be positive in 42% of those undergone the test. It is determined that pandemic influenza A/H1N1 RT-PCR test was applied to 24 (3%) of the patients and that 66% of them were found to be positive. It is found that antiviral treatment (oseltamivir) was applied to 395 (44%) of the patients and antiviral treatment was given to

80,7 % of the patients within the first 48 hours of the symptoms. It is seen that a total of 33 (3,6%) patients were hospitalized with pandemic influenza pre-diagnosis, serious illness finding with influenza infection existed in 27 (82%) of the these patients, however, 6 (18%) patients were hospitalized for follow-up purposes. It is determined that pneumonia existed clinically and radiologically in 23 (70%) of the hospitalized patients. It is seen that mechanical ventilator support was given to one patient because of the changes in consciousness and hypoxemia findings. It is determined that none of the patients we evaluated was lost due to pandemic virus in pandemic period. Twenty two (22,4%) patients were vaccinated by seasonal influenza vaccine and pandemic virus vaccine while 15 (1,7%) patients were vaccinated by only seasonal influenza vaccine.

Conclusion: It is understood in our study that an important increase occurs in the number of the patients applying to emergency services in pandemic period and therefore the preparations made before the pandemic are of great importance. In patients presenting with influenza-like symptoms, the most common symptoms were fever and cough. Diarrhea and vomiting are more common in pandemic influenza than in seasonal influenza. Pandemic influenza mostly affected children aged 5-14 years. The ratio of pandemic influenza vaccination in evaluated patients was found to be very low.

Keywords: Influenza, pandemic 2009 A/H1N1, child

1. GİRİŞ ve AMAC:

Grip, eski çağlardan beri bilinen ve insanları etkileyen bir hastalıktır. Gripe neden olan influenza virüs enfeksiyonlarının tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. İnfluenza virüsleri, üç antijenik tipi (A, B ve C) olan RNA virüsleridir. İnfluenza virüsleri büyük epidemilere veya pandemilere neden olabilir. Hastalık; yüksek ateş, öksürük, baş ağrısı, halsizlik, myalji, kusma-ishal, burun akıntısı, boğaz ağrısı belirtileri ile kendini gösterir ve yüksek morbidite-mortalite oranları ile karakterizedir (1). İnfluenza salgınları sırasında hastalığın sonucu olarak; sağlığın bozulması, iş günü kaybı, okul devamsızlığı, hastaneye başvurularda artma ve ölümler görülmektedir. Dolayısı ile influenza, sosyal ve ekonomik hayat üzerine büyük etkisi olan önemli bir hastalıktır (1-6).

İnfluenza A ve B virüslerinin en önemli özelliği antijenik değişimdir (7). Bu değişim sonucunda ya virüs subtipi tamamen değişmekte (antijenik shift), ya da aynı subtip içinde minör değişimle suş değişimi (antijenik drift) olmaktadır (7,8). İnfluenza virüsü bu değişim özelliği nedeniyle her yıl genellikle kış aylarında başlayan ve tüm toplumu etkileyen epidemilere yol açmaktadır (9). Ayrıca 10-40 yıl gibi düzensiz aralıklarla tüm dünyayı etkileyen pandemilerden de sorumludur ki, son yüzyılda üç pandemi görülmüştür (10). İnfluenza her epidemik mevsimde, yaklaşık 40.000'den fazla ölüme ve 15 milyon gün iş gücü kaybına yol açmaktadır (11). Pandemi döneminde ise morbidite, mortalite ve ekonomik kayıplar daha da artmaktadır.

2009 yılına, "Pandemik İnfluenza A/H1N1 virüsü" olarak adlandırılan etkenin neden olduğu sağlık sorunu damgasını vurmuştur. Alışlagelenin dışında yeni bir antijenik yapıya sahip olan ve bu nedenle insanlarda bağışıklığın söz konusu olmadığı bu etken, kısa sürede süratle yayılarak kıtalar arası bir salgına dönüşmüştür. Bu gelişmeler sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009 tarihinde pandeminin 6. evresinin yaşandığını ilan etmiştir (12,13). Söz konusu virüsün bulaşması klasik grip etkenlerinin bulaşından farklı değildir. İnfluenza virüsü enfekte kişilerin hapşırma, öksürme veya konuşma yoluyla saçtıkları virüs içeren damlacıklar ile doğrudan veya hasta kişilerin sekresyonları ile kontamine olmuş eşyaların kullanımı ile dolaylı olarak bulaşır (14).

Gerek hasta tanı ve tedavisinde, gerekse sürveyans çalışmalarında uygulanabilecek birçok farklı laboratuvar metodu mevcuttur. Hangi metodun kullanılacağına, bu metodların avantaj ve dezavantajları ile laboratuvarın ihtiyacı göz önüne alınarak karar verilir. Direkt

immünofloresan ve hızlı test gibi antijen tanı yöntemleri, ilaç kullanımı ve enfeksiyon kontrolünün söz konusu olduğu bu yüzden de hızlı tanının önem taşıdığı sağlık kurumlarında kullanılır. Bu durumda virüsün izolasyonuna ve detaylı antijenik bilgiye ihtiyaç yoktur, önemli olan kullanılan testin duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olmasıdır (15,16).

Günümüzde influenza virüslerine bağlı olarak meydana gelen epidemi ve pandemileri önlemek için en etkili yol, aşılamaştır. İnfluenza virüs aşısı, dünyada dolaşımda olan üç insan influenza virüsüne (A/H3N2 A/H1N1, B) karşı korumayı sağlamaktadır. Epidemi ve pandemiler, bu virüslerde görülen küçük veya büyük çapta antijenik değişikliklerle meydana gelir. İnfluenzanın virolojik sürveyansının yapıldığı bir laboratuvarında, dolaşımdaki influenza virüslerin alttip ve antijenik tip tayinleri ile o sene görülen antijenik değişikliklerin tespiti yapılır. Bu laboratuvarlarda elde edilen virolojik bulgular epidemiyolojik verilerle birlikte değerlendirilerek, influenza virüs sürveyansı gerçekleştirilir. Bu şekilde influenza virüsüne ait epidemiyoloji ve viroloji bilgilerini sağlayan sürveyans çalışmaları kapsamında virüsün identifikasyonu ve detaylı antijenik özelliklerinin belirlenmesi, doğru aşı kombinasyonlarına karar vermeyi ve olası epidemilere zamanında müdahale etmeyi mümkün kılar (5,17,18)

Bu çalışmanın amacı, tüm dünyayı etkisi altına alan 2009 A/H1N1 influenza pandemisi sırasında Eylül 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında grip benzeri hastalık bulguları ile Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran 1 ay-18 yaş arası hastaların demografik, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede daha sonra olabilecek pandemilerde kullanılacak bilgilerin elde edilmesi ve bu bilgiler ile hastaların izleminde dikkat edilmesi gereken noktaların belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar konuyla ilgili literatür ile karşılaştırılacaktır. Ayrıca ülkemiz influenza epidemiyolojisine katkı sağlanması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Tarihçe:

Yüksek derecede bulaşıcı bir akut solunum yolu hastalığı olarak bilinen grip, eski çağlardan beri insanları etkilemektedir. İlk olarak M.Ö. 412'de Hipokrat tarafından kaydedilen epidemi sonrasında, orta çağda birçok salgın tarif edilmiştir. Noble tarafından toplanan 1500 yılından 1800 yılına kadar olan döneme ait verilerde, epidemilerin göreceli olarak sıklıkla ama düzenli olmayan aralıklarla görüldüğü ve hastalığın düzensiz zaman dilimleriyle kaybolduğu belirlenmiştir. Ayrıca epidemilerin şiddetinde farklılıklar olduğu, genellikle yaşlılarda ölümcül seyrettiği ve bazı epidemilerin süratle yayıldığı (Asya'dan başlayıp bütün Rusya'ya yayılan 1781 ve 1830 epidemilerinde olduğu gibi) saptanmıştır. Geçmiş salgınlarla ilgili olan bu bilgiler, günümüzdeki grip salgınlarıyla benzerlikler göstermektedir. Günümüzdeki epidemiler de, genel olarak duyarlı kişilerde yüksek morbidite ve mortalite oranına neden olmaktadır (19). İnfluenza virüsü yüzyıllardır büyük kayıplara yol açmaktadır. Neden olduğu epidemilerden en önemlisi, 1918-1919'da meydana gelen ve İspanya gribi olarak adlandırılan grip salgınıdır. Bütün dünyada yaklaşık 20-40 milyon arası insanın ölümüne yol açmıştır. 1918-1919 pandemisinin neden olduğu zarar ve kayıplar, grip etkenine yönelik araştırmaların hızlanmasına neden olmuştur (19,20).

1920'li yılların sonlarında Richard E.Shope, olası grip etkeni olarak filtre edilmiş mucus salgısından elde ettiği domuz influenza virüsünün insana geçebileceğini göstermiştir. 1933'de ise Londra'daki Ulusal Tıp Araştırma Enstitüsü'nde Wilson Smith ve Sir Patrick Laidlaw influenza virüsünü izole etmeyi başarmışlardır (19,21). Geriye dönük seroepidemiolojik analizler, 1889-1890 yıllarında insanlarda görülen grip epidemisinin, daha çok günümüzdeki Asya H2N2 suşlarına benzer bir virüs tarafından meydana getirildiğine işaret etmektedir. 1990 epidemisinin ise, 1968 pandemik virüsü olan H3N2/A/HongKong/68 virüsünün hemagglütinini ve H3N8/A/Equine/Miami/1/63 suşunun ise nöraminidazı ile benzerlikler gösteren bir virüs tarafından meydana getirilmiş olabileceği belirtilmiştir. 1918-1919 pandemisinin, domuzdaki benzer bir H1N1 virüsü ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bununla ilgili seroepidemiolojik bilgiler, pandeminin pik yaptığı dönemde ölen insanların akciğer dokusundan elde edilen influenza virüs RNA'sının sekans analizi ile desteklenmiştir (20,22). İnsan influenza virüsünün 1933'deki ilk izolasyonundan sonra, büyük antijenik şiftler meydana geldiği belirlenmiştir. Buna göre 1957'de H2N2 (Asya gribi) alttipi, 1968'de H3N2 (Hong Kong gribi) suşu, 1977'de ise tekrar H1N1 virüsü salgına neden olmuştur. En son

2009'da yirmi birinci yüzyılın ilk pandemisi tekrar H1N1 virüs subtipi ile olmuştur (Tablo 1) (19,23).

Tablo 1: İnfluenza A antijenik şift ve pandemileri

Yıl	Altıtip	Prototip suş
1957	H2N2 (Asian flu)	A/Singapore/57
1968	H3N2 (Hong Kong flu)	A/Hong Kong/68
1977	H1N1	A/USSR/77
2009	H1N1	A/California/7

2009 yılı ilkbahar başlarında Meksika'da başlayan ve hızla yayılan influenza A/H1N1 salgını nedeniyle DSÖ bu salgının 21.yüzyılın ilk pandemisi olduğunu ilan etmiştir (12). Söz konusu yeni virüs domuz, kanatlı ve insan influenza virüslerinden kaynaklanan gen segmentelerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkmıştır. Bu yeni virüs bugüne dek hiç rastlanmamış bir influenza alt tipidir. Bu nedenle yeni etkene karşı insanlar genel anlamda duyarlıdır (12).

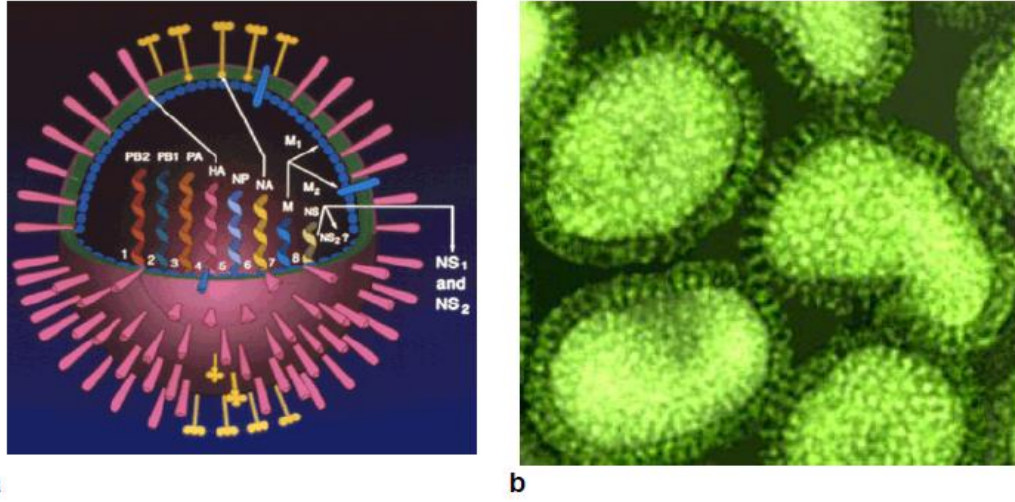
2.2. Sınıflandırma ve Adlandırma:

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesi virüslerindedir. Orthomyxovirüsler; segmentli, lineer, negatif polariteli ve tek zincirli RNA içerirler. RNA segmentinin sayısı, virüs tipleri arasında farklılık gösterir. Bu sayı influenza A ve B'de sekiz, influenza C ve Dhori virüste yedi, Thogoto virüste ise altıdır. İnfluenza A ve B, hemagglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) aktivitesine sahiptir; İnfluenza C'de ise NA bulunmamakla beraber hem HA, hem de esteraz aktivisine sahip hemagglütinin-esteraz füzyon proteini (HEF) vardır (24). İnfluenza A virüsü, HA ve NA moleküllerinin antijenik özellikleri esas alınarak alttıplere ayrılmış ve sınıflandırılmıştır. Günümüzde toplam 16 HA ve 9 NA altıtipi tanımlanmıştır (24,25). Yeni saptanan bir influenza virüsünün adlandırılması; virüs tipi, konak orijini, coğrafi izolasyon bölgesi, suş numarası ve izolasyon yılı belirtilerek yapılır. Örneğin Memphis Tennessee'de bir yaban ördeğinden 1995 yılında izole edilen 123 nolu H3N8 influenza A virüsü; A/yabanördeği/Memphis/123/95 (H3N8) olarak adlandırılır. Fakat insan izolatlarında konak orijini belirtilmemektedir. Bu nedenle 2009 pandemik virüs adlandırılması; İnfluenza

A/California/7/2009 (H1N1) olarak yapılır. Şimdiye kadar influenza B ve C virüsleri için alttip tanımlanmamıştır (19).

2.3. Morfoloji ve Genom yapısı:

İnfluenza virüsünün embriyonlu yumurta veya hücre kültüründe üretilmesi ile elde edilen ve negatif boyayla boyanmış preparatları elektron mikroskopuyla incelendiği zaman, yaklaşık 120 nm çapında, yuvarlak partiküller olarak görüldüğü bildirilmiştir (19). İnfluenza virüsünün en göze çarpan özelliği, yüzeyinden dışarıya doğru ışınal olarak dizilmiş uzantılardır (Şekil 1).



a-İnfluenza virüsünün yapısal şekli b- Elektron mikroskopundaki görüntüsü

Şekil 1 : İnfluenza virüsünün yapısı

İnfluenza A ve B virüslerinin yapısının benzer olmasına rağmen, influenza C virüsünün yüzey glikoprotein modeli farklılık gösterir. İnfluenza C virüsleri, hem HA hem de esteraz aktivitesi gösteren sadece tek bir yüzey uzantısına (HEF) sahiptir. İnfluenza A ve B virüslerinin yüzeyinde yer alan HA uzantısı elektron mikroskopunda yuvarlak biçimde, NA uzantısı ise mantar biçiminde görülür. HA ve NA glikoproteinleri konak hücre plazma membranından oluşmuş lipid bir zarfa, hidrofobik aminoasitlerin kısa dizileri ile bağlıdır. Lipid zarf içinde, yapısal fonksiyonda rol oynadığı düşünülen M proteinini bulunmaktadır. M2 proteinini influenza A ve C virüslerinde az miktarda bulunur, influenza B virüsünde ise hiç bulunmaz. Matriks iskeleti içinde RNA replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumlu üç büyük polimeraz proteini [bazik protein 1 (PB1), bazik protein 2 (PB2) ve asidik protein (PA)] ve nükleokapsid protein ile ilişkili olan sekiz tek zincirli, negatif polariteli RNA molekülü bulunmaktadır. Virüs tarafından sentezlenen yapısal olmayan 1 ve 2 proteinleri

(*non-structural*, NS1 ve NS2), virüsle enfekte hücrelerde bulunur (19,26). İnfluenza C virüsünün ise yedi RNA segmenti vardır ve yalnız bir yüzey glikoproteini içerir. (19,27).

2.4. Genom Organizasyonu ve Kodlanan Proteinler:

İnfluenza virüs genomunun yapısının anlaşılmasındaki en önemli aşama, poliakrilamid jel üzerinde virüs RNA'sının elektroforetik ayrımıyla gerçekleştirilmiştir (28). İnfluenza A virüsü için gen düzeni şöyledir; RNA segment bir PB2'yi, segment iki PB1'i, segment üç PA'ı, segment dört HA'ı, segment beş nükleoproteini (NP), segment altı NA'ı, segment yedi M'i, segment sekiz ise NS1 ile NS2'yi kodlar (Tablo 2). Günümüzde influenza A, B virüslerinin birçoğunun ve bir influenza C suşunun nükleotid sekanslarının tamamı bilinmektedir (28). İnfluenza A virüsü; sekiz yapısal, bir yapısal olmayan, influenza B virüsü; dokuz yapısal, iki yapısal olmayan ve influenza C virüsü; altı yapısal, üç yapısal olmayan proteine sahiptir (24,28).

Tablo 2: İnfluenza virüs proteinleri ve işlevleri

RNA segmenti	Boyut (nükleotid)	Protein		Fonksiyon
		Simge	Açık adı	
1	2341	PB2	Polimeraz bazik 2	RNA transkriptaz; "cap" bağlama
2	2341	PB1	Polimeraz bazik 1	RNA transkriptaz; elongasyon
3	2233	PA	Polimeraz asidik	RNA transkriptaz; proteaz aktivitesi
4	1778	HA	Hemaglutinin	Sialik aside tutunma; viral zarf-endozom membranı füzyonu
5	1565	NP	Nükleoprotein	Genomun yapısal komponenti, viral RNA'nın nüklear/sitoplazmik transportu
6	1413	NA	Nöraminidaz (sialidaz)	Sialik asidin parçalanması, virüsün hücreden salınımı
7	1027	M1	Matriks proteini	Virionun majör komponenti; viral morfogenez
		M2		İyon kanalı proteini; virüsün soyulması; paketlenme
8	890	NS1	Yapısal olmayan protein	RNA transportu, "splicing", translasyon; interferon sentezinin baskılanması
		NEP (NS2)	Nüklear eksport protein	Progeni nükleokapsidlerin sitoplazmaya taşınması

2.4.1. Polimeraz Proteinleri:

En büyük üç RNA segmenti PB1 (96,000), PB2 (87,000) ve PA (85,000) proteinlerini kodlar. Bu proteinler izoelektrik jelde göç özelliklerine göre, bazik protein (PB1 ve PB2) ve asidik protein (PA) olarak adlandırılırlar. PB1 ve PB2 proteinleri, boyutlarından dolayı çok benzerdir (28). Bu üç polimeraz proteini, hücrelerin nükleus ve sitoplazmasında normal

immünopresipitasyon tamponlarla kesilmeye büyük direnç gösteren bir kompleks form (PB1-PB2 ya da PA-PB1-PB2 formu) oluşturur (19). PB1 proteini yeni sentezlenen viral RNA'nın (vRNA) uzaması ve işlevi için, PB2 proteini ise mRNA sentezi için gereklidir. PA proteininin fonksiyonu ise tam olarak anlaşılamamıştır, ancak viral RNA replikasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (24). Bu proteinlerin her biri, influenza A virüsünde yüksek derecede korunmuş yapılardır. İnfluenza B ve C virüsleri de, influenza A virüs proteazları ile homoloji gösteren üç proteazı kodlarlar (24,28).

2.4.2. Nükleokapsid Proteini (NP):

Tipe spesifik antijenlerden biri olan NP, ribonükleoprotein (RNP) formunun oluşması için RNA ile etkileşen önemli bir yapısal proteindir. Bu protein influenza A, B ve C virüsü için özgüldür ve insanlarla farelerde influenza virüs alttiplerine karşı oluşan sitotoksik T lenfositlerin hedeflediği başlıca antijenik yapıdır (19). NP molekülleri sitoplazmada sentezlendikten sonra nükleusa taşınır ve orada birikir. Enfeksiyon esnasında muhtemelen RNP'in bir komponenti olarak sitoplazmaya geçer. Serbest NP'e, vRNA'nın sentezi için ihtiyaç bulunmaktadır (24).

2.4.3. Hemagglütinin Proteini (HA):

HA, spesifik sialik asit reseptörlerine bağlanarak eritrositleri aglütine edebilme yeteneğinden dolayı bu isimle adlandırılmıştır. HA'in, influenza virüsün replikatif döngüsü boyunca bilinen üç rolü vardır.

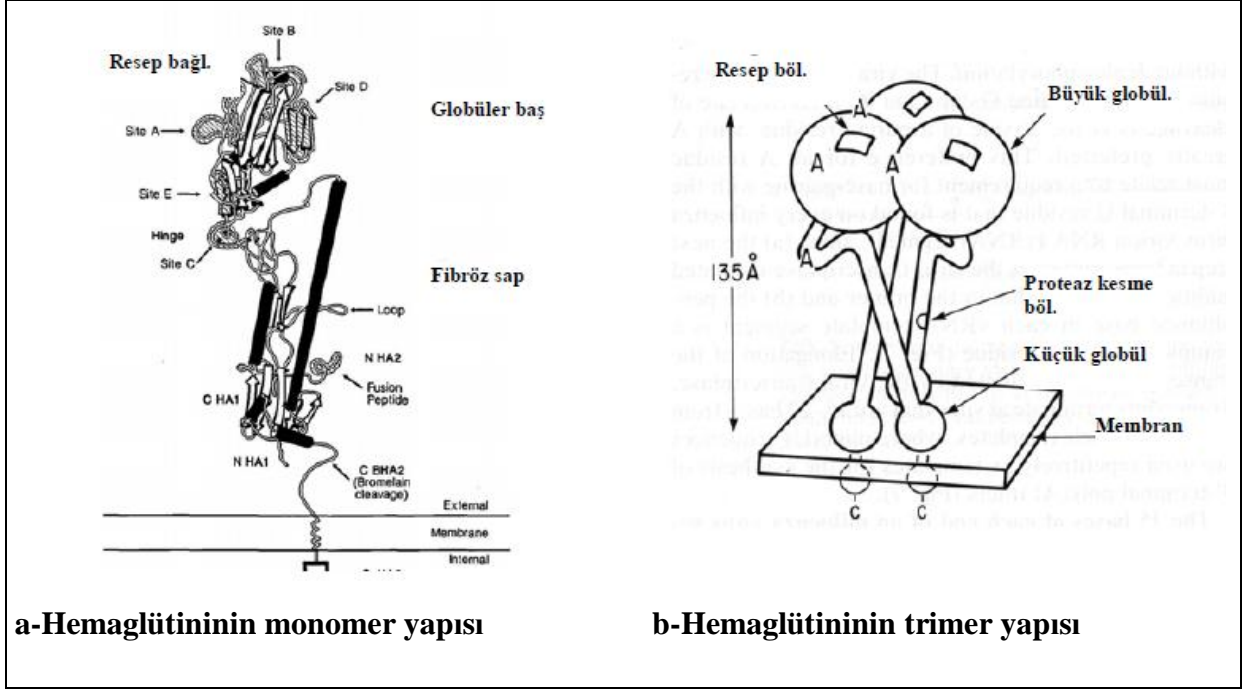
1-Hücre yüzeyindeki sialik asit reseptörlerine bağlanır, bu da virüs partikülünün hücreye tutunmasını sağlar.

2-Virüsün endositoz yoluyla alındıktan sonra membranının füzyona uğrayarak hücre sitoplazması içine penetrasyonundan sorumludur, bunun sonucunda viral nükleokapsid sitoplazma içinde serbest kalır.

3-Nötralizan antikor oluşumuna neden olan önemli bir virüs antijenidir. İnfluenza epidemileri, HA'in antijenik yapısındaki değişikliklerle ilgili olarak meydana gelir (28).

RNA'nın dördüncü segmenti tarafından kodlanan HA, membrana bağlı ribozomlar üzerinde sentezlenmekte ve tek bir polipeptit (HA₀) olarak, enfekte hücrenin endoplazmik retikulumunun lümenine taşınmaktadır. HA glikoproteini, monomerlerin nonkovalent bağlarla bağlandığı bir homotrimerdir (Şekil 2). Bu glikoproteinin üç boyutlu yapısı incelendiğinde, bir baş ve fibröz sap olmak üzere iki farklı yapıdan oluştuğu görülmektedir. Baş kısmı tamamen HA₁ proteininden meydana gelir ve üzerinde beş antijenik bölge bulunur. Reseptör

bağlama bölgesi, yüksek antijenik varyasyon gösteren bu yapıyla çevrelenmiş olarak bulunur. Fibröz sap bölgesi, daha çok viral membranın proksimal kısmıyla ilişkilidir ve HA₁ ile HA₂ proteinlerinden meydana gelir (24).



Şekil 2: Hemaglütininin yapısı

Virüs suşuna, konak hücre tipine ve üreme koşullarına bağlı olarak HA, tek parça halinde ön form (HA₀) olarak ya da birbirine disülfid bağlarla bağlı iki zincirden oluşan bölünmüş form halinde (HA₁ ile HA₂) bulunmaktadır. HA₀ ön formunun kesilmesi ve HA₁ ile HA₂ formlarının oluşması, virüsün enfeksiyöz olabilmesi için ön koşuldur, bu yüzden bu olay patojenitede ve enfeksiyonun yayılmasında oldukça belirleyicidir (28).

İnsan trakeasındaki epitel hücrelerin büyük oranda galaktoza $\alpha 2,6$ bağıyla bağlanan N-asetil sialik asit (NeuAc $\alpha 2,6$ Gal) reseptörlerini, ördek sindirim sistemi ve trakea hücrelerinin ise daha çok galaktoza $\alpha 2,3$ bağıyla bağlanan N-asetil sialik asit (NeuAc $\alpha 2,3$ Gal) reseptörlerini taşıdığı belirlenmiştir. HA reseptör bağlama bölgesi; insan influenza virüslerinde NeuAc $\alpha 2,6$ Gal içeren konak hücre reseptörlerine, kanatlıların influenza virüsleri ise daha çok NeuAc $\alpha 2,3$ Gal içeren konak hücre reseptörlerine tutunma özelliğine sahiptirler (24,28). İnsan ve kanatlıların influenza virüslerine duyarlı olan domuzların, trakealarında her iki sialik asit reseptörünü de taşıdıkları, bu yüzden yeni epidemik ve pandemik virüs suşlarının oluşmasında önemli bir ara konak oldukları bildirilmiştir (24,26). Nitekim 2009 İnfluenza A/H1N1 pandemisi etkeninin de bu şekilde oluştuğu düşünülmektedir. İnfluenza virüs izolatlarının HA'lerinin üç boyutlu yapısı üzerinde, beş antijenik bölge bulunmaktadır.

Bu beş antijenik bölgenin her birine karşı oluşan monoklonal antikorlar, virüs enfektivitesini nötralize eder (28).

Hemaglütininin kesilmesi ve patojenite ile ilişkisi:

Yukarıda da söylendiği gibi HA₀ öncüsünün kesilmesi ve HA₁ ile HA₂'nin oluşarak düşük pH formunun meydana gelmesi, virüs enfektivitesi için şarttır. Endositotik veziküldeki düşük pH ortamı, hidrofobik füzyon peptidin aktive olmasına neden olmakta ve endozomal membranla, viral zarfın füzyonu gerçekleşmektedir (19,24). Doğal enfeksiyonlarda HA'ın kesilme olayı, solunum yollarında bol miktarda bulunan hücrel proteazlar tarafından gerçekleştirilir (24). Kesilme bölgesinin virüsün virülansıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir (28). Kesilme bölgesi fazla olan suşların daha virülan olduğu kanıtlanmıştır (24,29).

2.4.4. Nöraminidaz Proteini (NA):

NA membran proteini, influenza A ve B virüslerinin tipe spesifik ikinci glikoproteinidir. Bu protein, enzimatik aktivite gösteren bir baş ve membrana tutunan bir sap bölgesinden oluşan bir homotetramerdir (19). NA, değişime uğrayan önemli bir antijenik yapı olmasının yanı sıra biyolojik aktiviteye (asetilnöraminil hidroliz) sahiptir. NA'ın ayrıca virüsün, solunum yolu sisteminde bulunan müköz tabakasından geçişini sağlayarak hedef hücreye ulaşmasına yardım ettiği düşünülmektedir (19).

2.4.5. M1 Proteini:

Influenza virüslerinin, tipe spesifik ve en fazla miktarda bulunan viriyon proteinleridir. Elektron mikroskobu çalışmaları, M1 proteininin viral zarfta kalınlaşmaya yol açarak lipid tabakayı değiştirdiğini göstermiştir. Sitoplazmada membran fraksiyonu ile ilişkili olarak bulunan bu protein, birçok lipid bağlama bölgesi bulundurmaktadır (24). Hem nükleusta hem de sitoplazmada lokalize olan M1 proteininin, RNA transkripsiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Böylece, yeni viral partiküllerin oluşmasının son aşamasını başlattığı düşünülmektedir (24).

2.4.6. M2 Proteini :

Virüsle enfekte hücre yüzeyinde bol miktarda salınan integral homotetramerik M2 proteini, aslında viriyonun en az miktarda bulunan bileşenlerinden biridir. Bu protein virüs replikasyonu için zorunlu değildir; virüsün zarfından arınması esnasında, protonların viriyona girişini sağlayan iyon kanalı benzeri bir fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (24).

2.5. Replikasyon:

Bir influenza virüsü, konak hücrenin glikoproteinleri veya glikolipidleri üzerinde bulunan sialik asit reseptörüne, HA (influenza C virüslerinde HEF) glikoproteinleri ile bağlanır. HA molekülünün reseptör bağlanma bölgesindeki özgül kısımlar, virüsün hangi glikozid bağları ile sialik aside bağlanacağını belirler. Bu özgülük kuşlarda bulunan influenza türlerinin HA'de mutasyon olmadan, doğrudan insanlara geçişini kısıtlayan anahtar belirleyicidir (30). Bağlanmadan sonra, hücreye tutunmuş viriyon endositozla hücreye alınır. Endositotik veziküldeki düşük pH ortamı, parçalanmış ve aktive olmuş HA'in üç boyutlu yapısında değişikliklere neden olur ve endozomal membranla, viral zarfın füzyonu gerçekleşir. Füzyonla, viriyon içeriği hücre sitoplazmasına salınır (24,31).

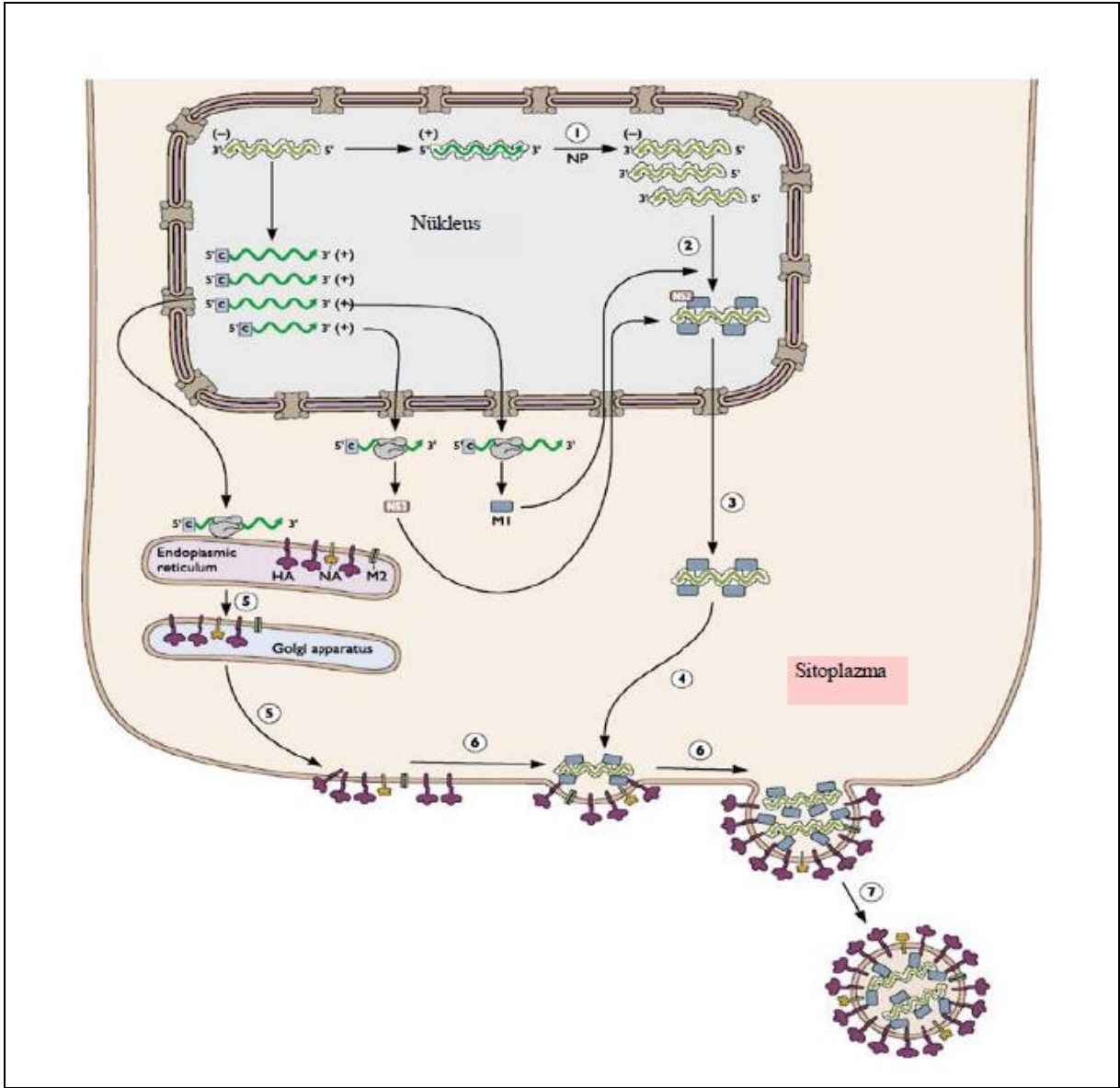
İnfluenza virüsü, negatif sarmallı bir RNA genomuna sahiptir. Replikasyon öncesi gerekli enzimlerin üretilmesi için, virüsün önce pozitif polariteli mRNA oluşturması gerekmektedir (24,31). Konak hücrede öncelikle, replikasyonda gerekli proteinlerin üretilmesi için transkripsiyon gerçekleşir. RNP konak hücre nükleusuna göç ettiğinde polimeraz kompleks (PA, PB1 ve PB2) hücresel RNA polimeraz II ile, primer mRNA transkripsiyonunu başlatır. İnfluenza virüs mRNA sentezini başlatan mekanizmaya verilen isim "*cap snatching*" dir. Bu olayda viral endonükleaz (PB2), RNA'nın 5'metilguanozin ucundan başlayarak 10-13 nükleotidini keser. Daha sonra primer olarak bir viral transkriptaz olan PB1 proteinin transkripsiyonu gerçekleşir (24,31).

Sonuç olarak influenza A ve B virüsünde genomun sekiz segmentinin translasyonu sonucu, 10 protein kodlanır. Bunlar, HA, NA, PB1, PB2, nükleoprotein, PA, M1,M2 ve iki NS proteindir (31).

Viral genomun replikasyonu, virüs tarafından kodlanan aynı polimeraz proteinlerince tamamlanır. Diğer negatif sarmallı virüsler gibi, viral RNA sentezinden sorumlu kalıplar nükleoproteinler ile sarılı durumda kalırlar, sadece mRNA'lar tümüyle serbest kalır. HA, NA ve tip C için HEF proteinleri endoplazmik retikulumdaki (ER) translasyonlarından sonra, oligomerizasyona uğrayacakları yer olan ER lümeni içine taşınırlar. Proteinler ER içinde glikolize olur ve sonra kompleks oligosakkarid içeriğini elde etmesi için golgi aparatında tekrar işlem görür (24). HA, NA ve M2 proteinleri, plazma membranına birlikte göç ederler. Orada diğer matriks proteini (M1) ile bir araya gelirler ve sekiz RNA segmentinin de bölgeye gelmesiyle, tomurcuklanma işlemi başlar. Toplanma işleminin bitiş kısmının detayları hakkında az bilgi bulunmaktadır (31).

İnfeksiyon periyodunda, sitoplazmada çok miktarda M1 proteini bulunmuştur. Bununla birlikte sitoplazmik M1'in rolü bilinmemektedir. Ama viriyon içinde RNP ile ilgili

olduğu ve olasılıkla bir moleküler “tutkal” gibi davranarak RNP, HA, NA veya M2 ile diğer yapıları bir arada tuttuğu sanılmaktadır. Sonuç olarak NA, membran üzerindeki sialik asit reseptörlerini yıkar ve virüs, tomurcuklanma yoluyla hücreyi terk eder (Şekil 3) (24,31).



Şekil 3 : İnfluenza virüsünün replikasyonu ve hücreden tomurcuklanması

2.6. İnfluenza Virüsünün Genetiği:

a-Mutasyon sıklığı: Tek bir nükleotid için influenza A virüsün HA ve NA genlerinde mutasyon sıklığı, yaklaşık her replikasyonda $10^{5.5}$ oranında görülmektedir. Bu oran, antijenik driftte maruz kalmayan Paramyxovirüs ve Rabdovirüs yüzey glikoproteinlerine benzer bir orandır. Bu da, doğadaki influenza virüs suşlarında görülen hızlı evölüsyonun, tek başına yüksek mutasyon oranıyla açıklanamayacağını göstermektedir (19). İnfluenza A virüs mutasyon oranının, bakteriyel DNA’da görüldenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca

influenza ve diğer hayvan RNA virüslerinin RNA polimerazının DNA polimerazdan daha az işlevsel olduğu ve “onarım” mekanizmasıyla düzeltme yeteneğinin olmadığı düşünülmektedir (19). İnfluenza A virüslerinin diğer RNA virüslerinden mutasyonel açıdan farkı olmamasına rağmen mutasyon doğal olarak meydana gelen varyantlar için geniş bir kaynak sağlayacak sıklıkta meydana gelmektedir (19).

b-Genetik Reassortment: İki influenza A virüs arasındaki RNA segmenti alışverişi, ilk olarak 1949’da ortaya konmuştur. İnfluenza A,B ve C virüslerinin yüksek sıklıkta reassortment özellik göstermelerine rağmen, bu tipler arasında gen alışverişi henüz gözlemlenmemiştir. İnfluenza virüsleri arasındaki genetik etkileşim; kırılma, DNA değişimi ve ligasyon gibi yöntemlerden farklılık gösterir. Bunların yerine iki virüs arasındaki RNA segmentlerinin değişimi, genetik reassortment yoluyla meydana gelir. Isıya duyarlı mutantlar kullanılarak, sekiz farklı reassortment grup tanımlanmıştır(19).

c-Rekombinasyon: İnfluenza virüsleri arasında, klasik rekombinasyon yoluyla iki farklı virüsten gelen genetik materyali içeren RNA segmentinin meydana gelmesi nadirdir. Viral RNA segmentinin mozaik bir yapısı vardır ve bu RNA klasik rekombinasyondan ziyade, polimerazın bir segmentten diğerine atlamasıyla oluşmaktadır. Bir influenza A virüs suşunun HA geninin, konak hücrenin 28S ribozomal RNA’sıyla ilişkili olan 54 nükleotidlik bir insersiyon içerdiği gösterilmiştir. Bunun tahminen, polimerazın atlama mekanizmasıyla meydana gelmiş olduğu düşünülmektedir (19).

2.7. Üreme:

İnfluenza virüsleri, embriyonlu tavuk yumurtalarında ve çeşitli primer hücre kültürü sistemlerinde üreyebilirler. Virüs ilk olarak embriyonlu yumurtada üretilmiştir. Embriyonlu yumurtada üretim çok miktarda virüs elde edilmesine imkan verdiği için, günümüzde aşı üretimi ve laboratuvar çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (16). Son zamanlarda insandan alınan örneklerde influenza virüsün primer izolasyonu için, genellikle hücre kültürü sistemleri (primer maymun böbrek hücresi ve Madin–Darby köpek böbrek hücresi) kullanılmaktadır. İnsan influenza A virüs suşlarının bir kısmı, kanatlıların influenza virüslerinin ise çoğu direkt olarak embriyonlu yumurtaların allontoik boşluğundan bol miktarda izole edilebilir. Bu sistemlerde virüs replikasyonu, kültür sıvısında üremenin göstergesi olarak kabul edilen eritrositleri aglütine etme özelliğiyle tespit edilir. (16,19). İnfluenza virüsleri sitopatolojiye neden olarak replike oldukları için maymun, dana ve hamster böbrek hücreleri ile insan solunum epiteli gibi primer hücre kültürlerinde plaklar

oluştururlar. İnfluenza virüs çalışmaları için, primer organ kültürleri de kullanılmaktadır (16,19,32).

2.8. Epidemiyoloji:

Düzensiz aralıklarla meydana gelen ve özellikle duyarlı kişilerin ölümüne yol açan epidemilerin, öncelikli olarak Asya'dan yayıldığı düşünülmektedir. Bir toplumda lokalize olarak meydana gelen epidemiler; birden başlamaları, iki-üç hafta içinde pik yapmaları ve toplam beş-sekiz hafta sürmeleriyle karakterizedirler (28).

Okul çocuklarının, virüsün toplum içinde yayılmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Okul ve işe gidememe, pnömoni ile gribin diğer komplikasyonlarından dolayı hastaneye yatış ve ölüm gibi olgular, genellikle grip epidemisi esnasında pik yapar. Pandemi araları boyunca meydana gelen epidemilerin boyutu çok değişkenlik gösterir, fakat genellikle yeni bir virüs alttipi meydana geldiği zaman daha büyük salgınlar görülür (28,33). Pandemik virüs birkaç kıtada görülür ve yaş gruplarının çoğunu etkiler. Uzmanlar geçen yüzyılda, en azından üç gerçek grip pandemisi olduğu konusunda hem fikirdirler. Bunlar; 1918 İspanya gribi (A/H1N1), 1957 Asya gribi (A/H2N2) ve 1968 Hong Kong gribi (A/H3N2)'dir (28,29). 1977'den beri influenza B virüsü ile birlikte influenza A virüsünün iki alttipinin, eş zamanlı sirkülasyonu söz konusudur. İnfluenza A (H3N2) virüsünün 1968'deki pandemik formula ortaya çıkışından beri varlığını sürdürmesinin yanısıra, influenza B virüsü de ilk izole edildiği 1940'tan beri dolaşımda görülmektedir. İnfluenza A virüsün H1N1 alttipi ise, 1977'den beri H3N2 alttipi ile birlikte dolaşımdadır. Grip sezonu boyunca bu üç grup virüsünün prevalansı, ülke içinde, ülkeler ve kıtalar arasında, coğrafik ve zamansal açıdan değişebilir (28). Genellikle influenza virüslerinin başlıca öksürme, hapşırma, konuşma yoluyla salınan virüs yüklü solunum sekresyon damlacıkları ile yayıldığı kabul edilmekle birlikte, direkt bulaşın da söz konusu olduğu bildirilmiştir (19,28). İnfluenza virüsünün inkübasyon periyodu, görece olarak kısadır (bir-dört gün). Enfeksiyonun epidemi veya pandemilerde birçok kişide eşzamanlı olarak başlaması, tek bir enfekte kişinin çok sayıda duyarlı kişiye virüsü bulaştırabileceğini göstermektedir (24). Nisbeten belli bir epidemik sırayı takip eden influenza virüslerin antijenik varyasyonlarının ve son epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konduğu bölgesel ve dünya çapındaki sürveyans bulguları, her başarılı antijenik varyantın, dolaşımda olan bir önceki virüsün yerine geldiğini göstermektedir. İnfluenza virüs aktivitesinin mevsimsel özelliği Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'daki ılımlı iklime sahip çoğu ülkede iyi gözlemlenmiştir. Bu ülkelerde grip epidemisinin, genellikle Aralık-Mart aylarında meydana geldiği belirlenmiştir. Tropikal ve subtropikal iklimlerde daha

az incelenmiş olmakla beraber, influenza virüslerinin yıl boyunca izole edilebileceği ve aktivitenin genellikle yaz aylarında pik yaptığı ortaya konmuştur (19,24).

Influenza virüsler solunum yolu virüsleri arasında, önemli derecede antijenik varyasyon gösteren tek virüstür. İnfluenza virüslerinin temel farklılıkları HA ve NA gibi yüzey glikoproteinlerindeki aminoasit dizilimindeki değişime bağlı olarak oluşur. İnfluenza virüsünün her iki yüzey antijeni de, “drift” ve “şift” denilen iki tip antijenik varyasyona uğrar. Antijenik drift; influenza A ve B virüslerinde görülen HA ve NA’daki küçük değişiklikleri kapsar. Antijenik şift; sadece influenza A virüsünde meydana gelir ve gen segmentinin yer değiştirmesiyle oluşan büyük antijenik değişiklikleri içerir (19,24).

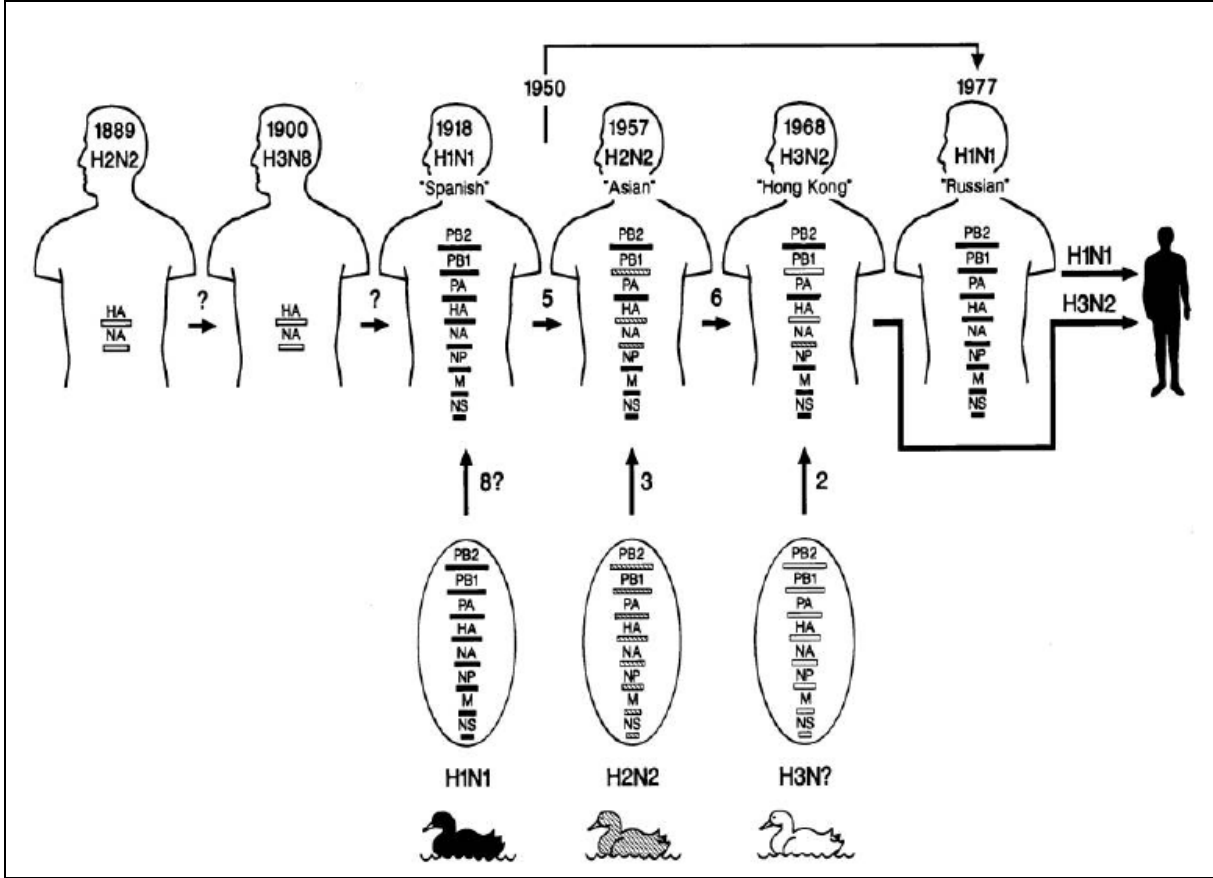
2.8.1. Antijenik Drift:

Antijenik drift varyantları, pandemi aralarında meydana gelen dönemsel epidemilerden sorumludur. Bu şekilde iki-beş yıllık aralıklarla ortaya çıkan ve baskın hale geçen influenza A ve B virüs antijenik varyantları, insanlarda grip salgınlarına neden olmaktadır (24). Filogenetik analizler, insan influenza A ve B virüslerinin HA genlerinin izolasyon tarihleri ve evrim ağacındaki dizilişleri arasında, düzenli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. İnsan influenza A H1N1 ve H3N2 virüslerinin HA’leri aynı hızda evrim geçirmekte ise de, influenza B’nin HA’i daha yavaş değişim geçirmektedir. Epidemiye neden olan başlıca insan influenza A virüsleri arasında yapılan incelemelerde, bu virüsler arasındaki değişikliklerin en az iki antijenik bölgede meydana geldiği belirlenmiştir (24). Üç boyutlu yapısı ortaya konan HA, karşılaştırmalı sekans analizi ile incelenmiş ve HA₁’in beş antijenik (A-E) bölgesi tarif edilmiştir. Antijenik drift; HA₁’in beş antijenik bölgesinde bir seri nokta mutasyonun birikmesiyle meydana gelir. Bu değişiklikler, önceki enfeksiyonlarla oluşturulan antikorların bağlanmasını engeller ve virüs konağı enfekte eder (19). Antijenik drift esnasında, HA ve NA’nın aminoasitlerinin dizilişinde <%1 oranında varyasyon meydana gelmektedir (24). Antijenik drift, influenza virüslerin NA’larında da meydana gelir ve aminoasit sekanslarında farklılığa yol açar. İnsan influenza virüslerinin NA’larındaki antijenik drift mekanizmasının, HA’dekine benzer şekilde olduğu düşünülmektedir (24).

2.8.2. Antijenik Şift:

İkinci antijenik varyasyon tipi olan antijenik şift, sadece influenza A virüslerinde meydana gelir ve daha büyük antijenik değişikliklere neden olur. Antijenik şift, önceden dolaşımda bulunan izolatlardan immünolojik olarak farklı olan ve yeni bir HA’ye ya da HA ile NA’a sahip yeni bir alttip influenza virüsünün, insan popülasyonunda görülmesidir. Antijenik

şift meydana geldiği zaman, yeni suşun HA'ının daha önce dolaşımında olan suşların ilgili proteinlerinden, aminoasit seviyesinde %20-50 oranında değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Antijenik şiftler, düzensiz olarak ve önceden saptanamayan aralıklarla meydana gelen pandemilerden sorumludur (24). Şekil 4'te, şimdiye kadar tespit edilen antijenik şiftler özetlenmektedir.



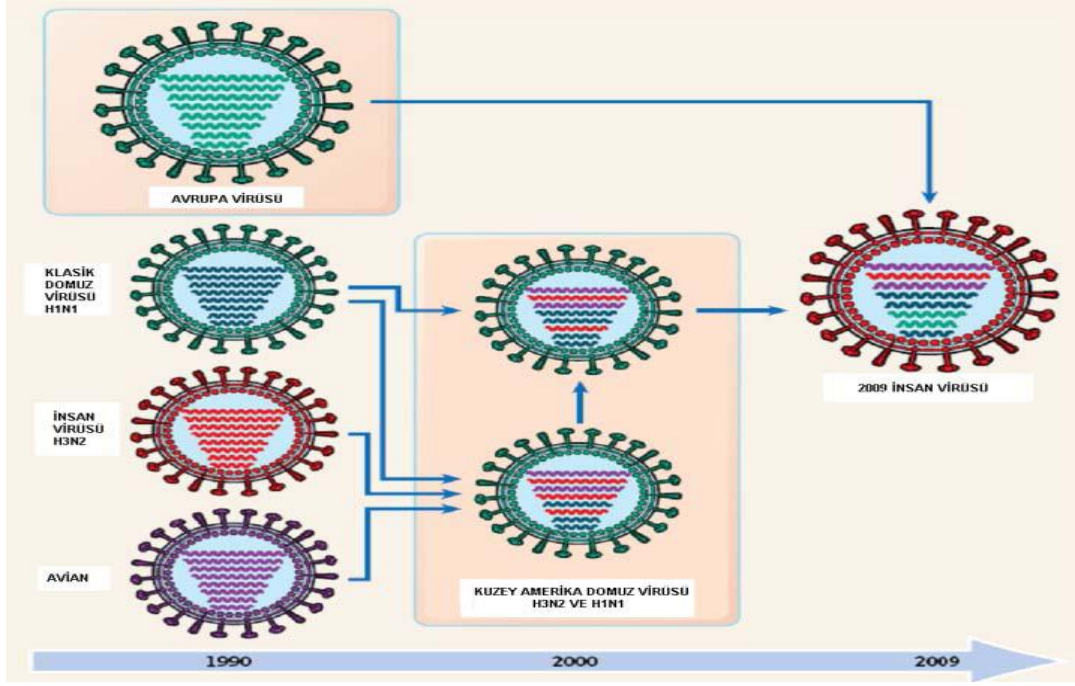
Şekil 4 : İnfluenza A virüsünün evrimi ve antijenik şiftler

Filogenetik bulgular, insanlarda yeni pandemik suşların, direkt transfer yoluyla geçtiğini ya da dolaşımında olan insan influenza virüslerinin kanatlıların influenza virüsleriyle gen alışverişi yapması sonucu ortaya çıktığını işaret etmektedir. 1957'deki H2N2 Asya suşunun HA, NA ve PB1 genlerinin kanatlıların virüsünden, kalan diğer beş geninin ise insan H1N1 suşundan gelerek oluştuğu ortaya konmuştur (19). Son zamanlarda Asya'da H9N2 ve H5N1 influenza virüs suşlarının insana geçişinin gerçekleşmesi, insanlarda yeni pandemik virüslerin bir memeli veya kanatlıın virüsünün direkt geçişiyle de ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu konudaki filogenetik veriler, 1918'deki İspanya gribinin bu şekilde meydana geldiğine işaret etmektedir (19,20,22). Pandemi virüslerin ortaya çıkışının başka olası yolu ise yıllarca epidemiyeye yol açan, daha sonra saklı kalan ve pandemi zamanına kadar değişmeyen virüslerin etken olmasıdır. Rus influenza H1N1 virüsünün ortaya çıkışı da, bu

teoriyi desteklemektedir. 1977 Mayıs ayında Kuzey Çin Anshan'da görülen virüs, 1950'de insan grip epidemisine neden olan virüs ile genetik olarak tamamen identik olarak bulunmuştur. Söz konusu H1N1 virüsünün 27 yıl boyunca görülmemesi, doğada donmuş olarak veya bir hayvan rezervuarında korunduğu ya da hayvan/insan genetik materyelinde tespit edilemeyen bir formda integre olarak tutulduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bu teorilerden en güçlü olanı, H1N1 virüsünün soğukta donmuş olarak bulunan bir kaynaktan, 1977'de tekrar insana geçişidir (19). Bu bilgilerin ışığında, pandemik influenza virüslerinin ortaya çıkışında birkaç olası yol olduğu ve tüm influenza virüs genlerinin ilk kaynağını su kuşlarından aldıkları, insana adaptasyonu sürecinde çok sayıda mutasyon ve gen alışverişinin meydana geldiği anlaşılmaktadır (28).

Yapılan çeşitli çalışmalarda insan ve domuz influenza virüsleri genetik olarak identik bulunmuş ve domuz influenza virüslerinin insanlara belirli zaman aralıklarıyla taşınmasının da, sanıldığından daha sık olduğu gösterilmiştir (19). Nitekim 2009 A/H1N1 pandemisi etkenin ilk olarak domuzlarda olduğu düşünülmektedir. 2009 pandemisinden sorumlu pandemik H1N1 virüsünün evrimi tamamen farklı bir gelişme süreci göstermiştir. Epidemiyolojik bulgular 2009 pandemisinin şubat ayı ortalarında Meksika'da La Gloria-Veracruz yerleşim biriminde ortaya çıktığını göstermektedir (34). İzole edilen yeni virüs o güne dek dünyada saptanmamış domuz influenza virüsleridir (Swine influenza; SI). Bu suşların genetik incelemesinde, altı genin bilinen üçlü reasorman domuz virüsünden (kanatlı/insan/domuz kökenli üçlü reasorman sonucu ortaya çıkmış Kuzey Amerika H3N2 ve H1N2 virüsleri), iki gen segmentinin ise (NA ve M gen bölgeleri) Asya-Avrupa influenza A (H1N1) suşundan kaynaklandığı gösterilmiştir. (35).

Sonuçta yeni etken virüs; Kuzey Amerika kanatlı virüsünün PB2 ve PA gen bölgelerini, insan H3N2 virüsünün PB1 gen bölgesini, klasik domuz gribi virüsünün HA, NP, NS gen bölgelerini ve son olarak Asya-Avrupa virüsünün NA ve M gen bölgelerini taşımaktadır (Şekil 5) (36).



Şekil 5 : Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 Virüs Oluşumu

İnfluenza 2009 A/H1N1 pandemisi mart ayı boyunca Meksika’da alışılgelemin dışında seyreden akut solunum yolu enfeksiyonlarının saptanması ile başlamıştır. 12 Nisan 2009’da Meksika Sağlık Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü’ne başvurarak, La Gloria-Veracruz bölgesindeki salgın konusunda yardım ister. Bu sırada, 22 Nisan 2009 tarihinde, bu kez ABD’de iki çocuk olguda yeni influenza A (H1N1) suşu izole edilir ve Meksika’daki ile aynı virüsün etken olduğu belirlenir (37). İlk günlerde etkenin “Swine origin influenza A (H1N1)” (S-OIV) olarak isimlendirilmesine karşın, sonra “Pandemik influenza A/H1N1 2009” adı verilmiştir. Bu aşamadan sonra her iki ülkede yeni etken ile oluşan salgının izlenmesi ve sürveyans çalışmaları gündeme gelmiştir. Kısa sürede birçok ülkeden benzer olgular bildirilmiştir ve DSÖ 29 Nisan 2009’da pandemi alarm seviyesini 5’e yükseltmiştir. Dokuz Haziran 2009 tarihi itibarıyla 73 ülkeden 139’u ölümlerle sonlanan toplam 25.288 olgu bildirilmiş olup yeni bir pandemi tehlikesi ile karşı karşıya olduğumuz anlaşılmıştır. Yeni virüs domuz, kanatlı ve insan influenza virüslerinden kaynaklanan gen segmentelerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkmıştır ve bu yeni virüs bugüne dek hiç rastlanmamış bir influenza alt tipidir. Bu nedenle yeni etkene karşı insanlar genel anlamda duyarlıdır. Her pandemi olduğu gibi yeni İnfluenza A/H1N1 2009 suşu da mevsimsel grip etkenlerinden daha hızlı ve kolay yayılmaktadır. Pandemi olasılığına karşı çalışmalarını sürdüren DSÖ, “Global Pandemi Hazırlık Planında” 6 fazdan oluşan bir şema oluşturmuştur (Tablo 3). Buna göre eğer aynı

bölgede yer alan en az iki ülkede yeni etkenin insandan insana bulaşı söz konusu olur ise planın 5. fazına geçilmesine karar verilir.

Tablo 3: İnfluenza enfeksiyonu pandemi fazları

İnter pandemik		Pandemik alarm		Pandemi Durumu	
Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5	Faz 6
İnsanda yeni virüs yok Hayvan virüsları <u>düşük riskli</u>	İnsanda yeni virüs yok Hayvan virüsları <u>yüksek riskli</u>	İnsanda yeni virüs <u>İnsanlar arasında yayılım yok/çok az</u>	Küçük gruplar, lokalize <u>İnsanlar arasında sınırlı yayılım</u>	geniş gruplar, lokalize <u>İnsanlar arasında sınırlı yayılım</u>	Genel toplumda artmış ve devamlı yayılım
		↑	↑	↑	↑
		25Nisan09	27Nisan09	29Nisan09	11Haziran09

İnsanlar için yeni bir suş olması ve bu nedenle geniş kitlelerde immünitinin bulunmasına bağlı olarak yeni etkenin süratle yayılma özelliği gösterdiği bilinmektedir. Salgının yeni bir sub-tip ile oluştuğu, bu nedenle bağışık olmayan insanlar arasında tüm dünyaya süratle yayıldığı bilinmektedir (38).

2009 yılı ilkbahar başlarında Meksika’da başlayan ve hızla yayılan H1N1 influenza A salgını nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009’da pandemik alarm düzeyini faz 6 seviyesine çıkarmıştır ve bu salgının 21.yüzyılın ilk pandemisi olduğunu ilan etmiştir (12,13). Hastalığın atak hızı ise %20 olarak bildirilmiştir (39).

Yeni pandemik virüsün bulaşması mevsimsel grip etkenlerinin bulaşından farklı değildir. Enfekte kişilerin hapşırması, aksırması, öksürmesi sırasında etrafa yayılan damlacıkların taşıdığı virüs partiküllerinin çevredeki insanlara direkt temasının yanı sıra, benzer partiküllerin eller ya da katı yüzeylere bulaşmasını takiben, indirekt bulaş da söz konusudur. (14,35,40,41).

İnfluenza A/H1N1 virüsünün inkübasyon süresi 1-7 gündür. Mevsimsel grip etkenlerinde olduğu gibi, erişkinler için semptomların ortaya çıkmasını izleyen 5 gün süreyle çevrelerindeki enfekte etmeleri mümkün iken, bu süre çocuklarda 7 güne kadar uzamaktadır. İnflüzanın bulaştırıcılık dönemi semptomların başlamasından bir gün önce başlar ve hastalığın başlangıcından sonraki yedinci güne kadar devam edebilir (35,40,41).

Damlacık yoluyla virüsün ortama yayılması küçük bebekler ve immünyetmezlikli çocuklar gibi bazı gruplarda daha uzun sürer ve hastalık başladıktan sonra 10 güne kadar uzayabilir (40,41,42). Respiratuar sekresyonlar ile atılan virüs miktarı hastalığın ilk iki-üç gününde en fazla olduğu ve ateş ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (ateşin en yüksek olduğu dönemde en fazla miktarda virüs atılır) (41). Bu nedenle influzanın bulaştırıcılık dönemi; ateşin başlamasının bir gün öncesi ile ateşin düşmesinden sonraki 24 saati içeren dönem olarak tanımlanır (41).

Benzer şekilde hastalık belirtileri de mevsimsel gripten farklı değildir. Bu belirtiler ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, miyalji ve baş ağrısıdır (43). İnfluenza hastalığı bazı kişilerde asemptomatik olarak geçmektedir. Asemptomatik pandemik virüs 2009 A/H1N1 enfeksiyonu %3 oranında bildirilmiştir (44).

2.9. Sürveyans:

Antijenik değişimler nedeniyle, dünya üzerindeki virüs aktivitesi sürekli olarak izlenmekte ve grip aşularına dahil edilecek suşların her yıl yeniden belirlenmesi gerekmektedir. İnfluenza enfeksiyonlarına karşı koruyucu bağışıklıkta birinci hedef HA proteindir ve antijenik drift nedeniyle HA proteinlerinin antijenik özellikleri zaman içerisinde değişmektedir. Bu özellikten hareketle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1947'de kurulan ve günümüzde 96 ülkedeki 125 merkezden oluşan Küresel İnfluenza İzleme Ağı (The World Health Organization Global Influenza Surveillance Network, WHO GISN) aracılığıyla, influenza aşı suşları seçimi amacına yönelik olarak influenza drift mutantların gelişimi ve göçleri izlenmektedir (45,46). Bu merkezlerde toplanan yerel dolaşımdaki virüs örnekleri DSÖ'nün, ABD (Amerika Birleşik Devletleri), Avustralya, İngiltere ve Japonya'daki 4 influenza referans laboratuvarından birine gönderilir. Bu laboratuvarlarda hemagglütinasyon inhibisyon testleri kullanılarak suşların antijenik özellikleri belirlenir (45,46). Bu laboratuvarların oluşturduğu hemagglütinasyon inhibisyon test sonuçları verilerinden, İngiltere'de Cambridge Üniversitesi Patojen Değerlendirme Merkezi'nde influenza virüslerinin antijenik haritaları oluşturulur ve suşlar arasındaki antijenik farklılıklar saptanır. Böylelikle suşlardaki antijenik değişikliklerin yanı sıra ortaya çıkmakta olan evrimsel eğilimlerin de öngörülmesi sağlanır. Bu şekilde bir sonraki sezonun aşı bileşenleri belirlenir. İnfluenza aşısı suş seçiminin ana bileşenleri; halen dolaşımda olan suşlarla aşı suşları arasındaki örtüşmeyi değerlendirmek ve yeni ortaya çıkan varyantları tanımlamaktır. Mevcut

aşı halen dolaşımında olan suşlarla örtüşmüyor ya da yeni ortaya çıkan bir suşun yaklaşmakta olan influenza mevsiminde ana suş olacağı öngörülüyorsa aşu içeriği güncellenir. DSÖ Referans laboratuvarları sürekli olarak insanlarda ve hayvanlarda (özellikle kuş ve domuzlarda) dolaşan influenza virüslerini izler. Bu veriler, kuzey yarım kürede Şubat ayında, güney yarım kürede ise Eylül ayında toplanır ve bir sonraki sezon için aşıda yer alması tavsiye edilen influenza tipleri açıklanır. (47).

2.10. İnsanlarda Patogenez:

İnfluenza virüsü enfekte kişilerin hapşırma, öksürme veya konuşma yoluyla saçtıkları virüs içeren damlacıklar ile doğrudan veya hasta kişilerin sekresyonları ile kontamine olmuş eşyaların kullanımı ile dolaylı olarak bulaşır (14). İnfluenza virüsü solunum yolu sisteminde replike olur, bu yüzden hem alt hem de üst solunum yolu organlarında virüs saptanabilir. Virüs ilk olarak solunum epitelini hedef alır, öldürür ve bağışıklık yanıtının doğal bariyerlerinden birinin kaybına yol açar. Lokal semptomlar silli ve mukus salgılayan epitel hücrelerinin zarar görmesi nedeniyle oluşur. Sistemik semptomlar ise; virüse karşı oluşan interferon (IFN) ve lenfokin yanıtı sonucu ortaya çıkar.

H3N2 virüsüyle yapılan araştırmalarda, klinik belirtilerin başlangıcı ile IFN cevabı ve serum/burun antikor cevabı arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Virüs replikasyonu, inokülasyondan yaklaşık 48 saat sonra pik yapar, altı-sekiz gün sonra virüs atılımıyla beraber yavaş yavaş düşer. Nazofarinks yıkama sularının ml'sinde $10^{3.0}$ - $10^{7.0}$ TCID₅₀/mL (*doku kültürü enfeksiyöz doz*) gibi yüksek oranda virüs titresini bulunan hastalarda, semptomatik enfeksiyonun geliştiği ve klinik cevabın şiddetiyle, atılan virüsün miktarı arasında paralellik olduğu görülmüştür. $10^{3.0}$ TCID₅₀/mL'den daha az virüs atılımı olan kişilerde, asemptomatik enfeksiyon ya da hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları görülmüştür. Enfeksiyonun ilerleyen zamanlarında enfeksiyöz virüsün saptanamamasına rağmen, enfekte kişilerin sekresyonlarında ve hücrelerinde birkaç gün boyunca viral antijen tespit edilebilmektedir. İnfluenza virüsü enfekte olan çocuklarda virüslerin, semptomların başlangıcından sonra bir-iki gün boyunca elde edilebildiği ve bunun 13 güne kadar uzayabildiği görülmüştür. En yüksek titre, hastalığın ilk günündeki burun yıkama suyunda ortalama $10^{4.0}$ TCID₅₀/mL olarak bulunmuştur (19).

2.11. Laboratuvar Tanısı:

İnfluenza virüsü enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, hasta bireyin tedavisi ve salgınların kontrolünde önemli rol oynamasının yanı sıra, bu viral enfeksiyonun sebep olduğu mortalite

ve morbiditenin saptanması açısından da önem taşır (16). İnflüzanın inkübasyon süresinin kısa olması, hızlı yayılması, antiviral ajanlara ilk 48 saat içinde başlanması gerekliliği ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi gibi nedenlerle tanıda kullanılacak testlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve hızı çok önemlidir (15).

İnflüzanın laboratuvar tanısı için, birçok farklı laboratuvar testi mevcuttur. Test seçimi ve farklı tanı yöntem stratejilerinin uygulanması, söz konusu laboratuvarın işlevi ve edinilmek istenen bilgiye bağlıdır. Direkt immüno Floresan ve hızlı test gibi antijen tanı yöntemleri, ilaç kullanımı ve enfeksiyon kontrolünün söz konusu olduğu, bu yüzden de hızlı tanının önem taşıdığı sağlık kurumlarında uygulanır. Bu durumda virüsün izolasyonuna ve detaylı antijenik bilgiye ihtiyaç yoktur, önemli olan kullanılan testin duyarlılığının ve özgüllüğünün olabildiğince yüksek olmasıdır (16,48).

İnflüenza virüs sürveyansının gerçekleştirildiği bir referans laboratuvarında ise, virüs izolasyonu önemlidir. Üretilen suşların detaylı antijenik bilgisi tanımlanır. Bu veriler, dolaşımdaki virüslerle bunlara karşı oluşturulan aşı formulasyonu arasında, mümkün olabilecek en iyi eşleştirmeyi yapabilmek için kullanılır. Bu yüzden, epidemik varyantlardaki detaylı antijenik bilginin gereksinimi hep devam edecektir (16).

2.11.1. Tanı Testlerinde Kullanılan Klinik Örnek Tipleri:

Memeli influenza virüsleri, ilk olarak solunum sisteminin kolumnar epitel hücrelerinde replike olur ve en önemli bulaşma yolu, solunum sekresyonlarıdır. Viral izolasyon için memeli veya insan solunum yolu örneği alımı, çok sayıda virüsle enfekte hücrenin toplanmasını sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Nazofarinks yıkama ve aspirat sıvıları, yüksek oranda hücre içerir ve virüs izolasyonu için nazofarinks sürüntüsünden daha üstündür. Boğaz yıkama ve sürüntü örnekleri, daha çok skuamöz epitel hücrelerin elde edilmesi yüzünden sınırlı kullanıma sahiptir. Bununla beraber boğaz ve burun sürüntü örneklerinin kombine uygulanması, virüs izolasyonunun optimize edilmesine yardımcı olabilir. Endotrakeal aspirat kullanımı da kültür, IFA (Immunofluorescence Assay) ve diğer testlerde uygundur, ancak bronkoalveolar yıkama suyunun (BAL) yüksek hücre içeriği nedeniyle, endotrakeal aspirattan daha üstün olduğu düşünülmektedir. Akciğer dokusundan ve bronkoalveolar yıkama suyundan virüsün izolasyonu, alt solunum yolu enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (16). Sürüntüler, nazofarinksin sonuna kadar sokularak, kolumnar epitelyum hücrelerinin iyice toplanmasını sağlayacak şekilde kuvvetle çevrilerek alınmalıdır. Nazofarinks aspiratları ise, ince çaplı bir katater tüpünün yerleştirilmesi ve vakum

uygulanmasıyla alınır. Alınan örnekler viral transport besiyeri içine yerleştirilerek, ilgili laboratuvara gönderilir (16).

2.11.2. Hücre Kültürü:

İnfluenza virüslerinin memeli/kuş doku hücrelerinden ya da embriyonlu yumurtadan izole edilip çoğaltılarak antijenik özelliklerinin ortaya konması, influenza virüs sürveyansının en önemli parametresidir (16,32,48). Memeli epitelooid hücreleri, influenza virüslerini üretmek için en uygun hücre kültürü sistemleri olarak bulunmuştur. Bunların arasında en yaygın kullanımı olan Madin-Darby Köpek Böbrek Hücresi diye adlandırılan (Madin-Darby Canine Kidney, MDCK) diploid hücrelerdir. Fonksiyonları ve morfolojik özellikleri farklı olan çeşitli MDCK hücreleri tanımlanmıştır (16,32,49).

2.11.3. Hızlı Tanı Yöntemleri:

2.11.3.1. İmmünofloresan Antikor Boyama Yöntemi (IFA):

Skuamöz hücreler içeren solunum örneklerinde virüsün direkt identifikasyonu için, IFA yöntemi kullanılmaktadır. Bunun için; nazofarinks aspirat, nazal yıkama, nazal sürüntü ve diğer solunum örnekleri kullanılabilir. Ticari olarak mevcut olan monoklonal antikorlar, enfekte hücrelerden bol miktarda salınan ve antijenik değişimin daha az olduğu bölgeler olan nükleoprotein (NP) ve M1 bölgelerine ya da HA proteininin iyi korunmuş bölgelerine karşı oluşturulmuştur. İndirekt ve direkt floresan yöntemleri arasında duyarlılık farkı görülmemiştir. Çeşitli çalışmalarda influenza virüsünü saptamada IFA tekniği ile izolasyon yöntemi karşılaştırılmıştır ve IFA'nın %50-%90 arasında duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (16,27,50). IFA deneylerinde klinik örneğin kalitesi çok önemlidir ve nazofarinks aspirat örnekleri, en iyi sonucu vermektedir. Bu testler çok sayıda örneğin bir arada çalışılabilmesi ve hızlı sonuç elde edilmesi gibi özelliklerden dolayı klinik yönlendirmede yardımcı olabilmektedirler, ancak sürveyans çalışmalarında kullanım alanları sınırlıdır (16,27).

2.11.3.2. Diğer İmmüno Testler:

Solunum yolu virüslerinin tespiti için, bazı laboratuvarlar tarafından radio, enzim ve fluoroimmüno testler geliştirilmiştir. Bu testlerin birkaç saat içinde sonuç vermelerine rağmen duyarlılıkları standart virüs izolasyon yöntemlerinden düşüktür (27,51). İmmüno testler direkt klinik örneklerin yanı sıra, inokülasyondan 12-48 saat sonra enfekte kültür hücrelerine ya da kültür üst sıvısına uygulanabilirler. Duyarlılıklarının klasik yöntemlerden düşük olmasıyla birlikte, uygun olmayan transport veya saklama koşullarından dolayı virüsün

enfektivitesindeki azalmanın olduğu durumlarda bile bu antijen testleri ile pozitif sonuç alınabilir (27).

2.11.3.3. Ticari Hızlı Tanı Kitleri:

İnfluenza virüsüne karşı antiviral ilaçların varlığı, hızlı tanı kitlerine olan talebi arttırmıştır. 15-30 dakika içinde sonuç veren ve influenza A ile B virüsleri için geliştirilen hızlı enzim immüno testleri (EIA) mevcuttur. Bu testlerde pozitif sonuç, influenza virüs ile enfekte en az 20 hücre ya da 2.000 virüs partikülü varlığında elde edilebilir (27). Tablo 4'te günümüzde kullanılan başlıca hızlı tanı testleri görülmektedir.

Tablo 4: Günümüzde kullanılan başlıca influenza hızlı antijen tanı kitleri

Test	Testin prensibi	Saptanan İnfluenza tipi	Çalışılabilir örnek tipi	Süre (dak.)	Duyarlılık ve özgüllük
Directigen Flu A (Becton Dickinson)	İmmunoassay; antijen tespiti; immunomembran filtre deneyi, viral nükleoprotein tespiti	A	Nazofarinks aspirat, yıkama ve sürüntüsü, Boğaz sürüntüsü, BAL	20-30	58-100/88-100
Directigen Flu A+B (Becton Dickinson)	İmmunoassay; antijen tespiti; immunomembran filtre deneyi, viral nükleoprotein tespiti	A veya B (A ve B tip ayrımı var)	Nazofarinks aspirat, yıkama ve sürüntüsü, Boğaz sürüntüsü, BAL	20-30	61-96/90-99
FLU OIA (Thermo Biostar)	İmmunoassay; antijen tespiti; optik immüno deneyi, viral nükleoprotein tespiti	A veya B (A ve B tip ayrımı yok)	Nazofarinks aspirat ve sürüntüsü, Boğaz sürüntüsü, BAL	15	40-87/52-95
Quickvue İnfluenza (Quidel)	İmmunoassay; antijen tespiti; viral nükleoprotein tespiti	A veya B (A ve B tip ayrımı yok)	Nazal aspirat ,yıkama ve sürüntüsü	10	73-81/95-99
ZstatFlu (Zyme Tx)	Enzim bazlı kolorimetrik deney, viral nükleik asit tespiti	A veya B (A ve B tip ayrımı yok)	Boğaz sürüntüsü	30	62-96/77-99

Bu testlerden dördü, viral nükleoprotein antijenini saptayan immüno testlerdir. Beşinci test ise, viral nükleik asitin varlığını saptayan enzim bazlı kromojenik bir indikatör ile gerçekleştirilir (27). Hızlı tanı testlerinin duyarlılığı %40 ile %95, özgüllüğü ise %52 ile %99 oranları arasında değişiklik göstermekte olup, duyarlılık ve özgüllükteki bu farklılık; çalışma dizaynına, toplanan örneğin tipine, örneğin alınma zamanına, hastanın yaşına ve diğer faktörlere bağlıdır (27). Bu testlerin pozitif prediktif değerleri, influenza virüsünün daha nadir görüldüğü grip sezonun başlarında oldukça düşük olabilir. Hızlı testler klasik yöntemlerden daha düşük duyarlılığa ve spesifikliğe sahip olmalarıyla birlikte, hastaların tedavisinde

gereken hızlı sonucu sağladıkları için son zamanlarda kullanımları önem kazanmıştır (27,52,53,54,55). Ticari hızlı tanı testleri ayrıca, nozokomiyal grip salgınlarını saptamada yararlıdırlar. Yine bu testler; sıklıkla yalancı negatif sonuçların bildirilmesine rağmen, salgınlarda kişilerin profilaksisine veya tedavisine karar vermeden önce, çok sayıda örneğin test edilebilmesi açısından önemlidirler (15,27). Ayrıca bu sayede gereksiz antibiyotik kullanımının da önüne geçilmiş olmaktadır. Hızlı antijen testleri ile influenza A ve B virüsleri taranır. Hızlı influenza tanı testi pozitifliği influenza virüsü varlığını gösterir, ancak pandemik influenza 2009 A/H1N1 virüsünü, mevsimsel influenza veya hayvan kaynaklı influenza virüslerini ayırt edemez (40,42). Bazı hızlı influenza tanı testlerinin pandemik influenza 2009 A/H1N1 virüsünü belirleme açısından duyarlılıklarının %10-70 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca testlerin sonuçlarının negatif bulunması pandemik influenza A/H1N1 varlığını ekarte ettirmemektedir (40,41,42).

2.11.4. Moleküler Yöntemler:

Son zamanlarda klinik teşhisi doğrulamak ve sürveyans sisteminin kalitesini arttırmak amacıyla, hızlı ve duyarlı yöntemler geliştirilmiştir. Ayrıca günümüzde antiviral tedavilerin kullanılabilir olması, hastanın tedavisine katkıda bulunacak hızlı ve doğru sonuç sağlayan tanı testlerinin gerekliliğini arttırmıştır (56,57). Artık birçok RNA virüsü tanısının moleküler yöntemlerle yapılabilmesiyle beraber, bu yöntemlerin solunum virüslerinin tanısındaki yeri henüz çok yenidir. İnfluenza virüsünün tanısında çeşitli moleküler yöntemler kullanılmakla birlikte, daha çok polimeraz zincir reaksiyon (polymerase chain reaction, PCR) temelli yöntemler gündemdedir. Bu yöntemlerin seçiminde; kalitatif, semi-kantitatif ya da kantitatif veri gerekliliği, incelenen örnek sayısı ve özelliği, laboratuvarın zaman ve kaynak olanakları ile uzman laboratuvar çalışanlarının gerekliliği gibi pek çok faktör rol oynar (58).

2.11.4.1. PCR Yöntemleri:

PCR teknikleri, hızlı sonuç elde etmek amacıyla influenza virüslerin tip ve alttiplerinin tespiti için geliştirilmiştir. Bu deneylerde, kültür veya klinik örnekten elde edilen viral RNA'dan cDNA (complementary DNA) elde etmek için, önce revers transkripsiyon işlemi uygulanmaktadır (kuş myeloblastosis virüs veya moloney leukomia virüs revers transkriptazı kullanılır). Bu işlemde primer olarak bütün influenza RNA'sının komplementeri olan universal primer, random hekzanükleotid primer veya spesifik primer kullanılabilir. Hedef sekansa özgül primerler ile hedef bölgenin seçimi, deneyin amacına göre değişir. İnfluenza A, B veya C virüs enfeksiyonlarının tipe spesifik tanısı için, genellikle nükleoprotein (NP) ve

matriks protein (M) gibi internal genler seçilir. Bu bölgeler, influenza virüs tiplerinin içinde yüksek derecede korunmuş bölgelerdir. İnfluenza A virüs alttipleri ile ilgili bilgi arandığı zaman, yüzey antijenlerini kodlayan genler hedeflenir. Primerler kullanılarak multisegment PCR yapılır, tek bir reaksiyonda bütün segmentlerin tespiti yapılabilmektedir. Ayrıca hazır primer dizileri, her sekiz RNA segmentinin spesifik olarak çoğaltılmasına ve influenza A virüsünün 16 HA'i ile dokuz NA'nın hepsinin nihai analizinin yapılmasına imkan vermektedir (56,59,60).

Real time PCR'in influenza virüsünün tanısında kullanımı:

Real time PCR olarak adlandırılan son PCR modifikasyonu, PCR temelli teknolojiye en önemli gelişmelerden biridir. Bu deneylerde PCR ürünü çoğaldıkça, floresan sinyali artar ve bu artış, deney boyunca gözlemlenebilir. Bu sayede amplifikasyon ve saptama eş zamanlı yapılır. Nükleik asitin çoğaltılması ve sinyal tespiti kombinasyonu PCR sonrası işlemleri gerektirmediği için, nükleik asit tespiti için gereken zamanı kısaltmıştır. Çeşitli çalışmalarda, PCR teknolojisi kullanılarak influenza A ve B virüslerin tanısı ve identifikasyonu yapılmıştır. Bu deneylerde influenza A ve B virüslerinin M gen bölgesini veya influenza A virüsünün M gen bölgesiyle influenza B'nin HA bölgesini hedefleyen primer ve prob setleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, yöntemin özgüllüğü ve duyarlılığını ölçmek için referans suşlar kullanılmıştır (56,59,60,61,62). Toplumdan elde edilen örneklerde influenza virüslerin sürveyansı için real time PCR uygulanmasına dair yapılan çalışmalarda real time PCR, hücre kültüründen daha duyarlı bulunmuştur (63-65).

Moleküler yöntemlerin uygulama alanları:

1.Tanıda moleküler yöntemlerin kullanılmasına dair yapılan çalışmalarda moleküler yöntemler, klasik yöntemler ve klinik tanıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda revers transkriptaz PCR (RT-PCR)'in hasta tanısında net ve hızlı sonuç verdiği, toplumdaki influenza vakalarının tespitinde çift serum kullanılan seroloji ve hücre kültür yöntemlerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (56).

2.Sürveyans amacıyla, RT-PCR yöntemi ile dolaşımda olan virüslerin identifikasyonu yapılmıştır. Birçok çalışmada, influenza virüs aktivitesinin sürveyansı boyunca toplanan örneklerde RT-PCR izolasyon, EIA ve IFA gibi yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda kullanılan RT-PCR deneylerinin farklı formatta olmalarına rağmen analiz sonuçları, RT-PCR'in klinik materyelde influenza virüs tespiti için kullanılan geleneksel tekniklerden daha duyarlı olduğuna işaret etmektedir (56). Moleküler metotların geleneksel yöntemlerin yerine veya bu yöntemlerle beraber yapılmasına, her ülke ve her laboratuvar kendi karar verir. Solunum yolu salgın hastalıkları araştırmaları, sıklıkla sorumlu enfeksiyöz

etkenin kültürle izole edilmesindeki zorluklar nedeniyle, sekteye uğramaktadır. Bu yüzden klinik solunum örneklerinde moleküler tekniklerin direkt kullanımı, solunum yolu enfeksiyon salgınlarının analizinde özellikle değerlidir. Moleküler metodolojinin kullanıldığı diğer bir alan ise, ölüm sonrası dokularda ve santral sinir sistemi örneklerinde influenza virüsünün tespitidir. Bu tür örneklerde moleküler yöntemler, son derece öneme sahiptir. Zira vücut dokularının analizi, influenza virüsünün patogenezi mekanizmasını açıklığa kavuşturmak açısından yararlı olabilir. Şimdiye kadar RT-PCR'in ve dokudan elde edilen analiz ürününün sekanslanmasındaki en önemli uygulama, 1918 pandemisinde saklanan bir materyelde H1N1 pandemik influenza virüs suşunun genetik analizinin yapılmasıdır. İnfluenza virüs RNA'sı, pandemi kurbanlarından elde edilen hem formalinle fikse edilmiş hemde dondurulmuş doku örneklerinden elde edilmiştir (56).

2.12. Klinik Özellikleri:

İnfluenza virüsü klinik bulguları; asemptomatik enfeksiyondan, öldürücü seyreden enfeksiyona kadar değişebilir (19). Hastalığın başlangıcı anidir ve baş ağrısı, kuru öksürük, yüksek ateş, miyalji veya halsizlik meydana gelmesiyle karakterizedir. Çocuklarda influenza virüs enfeksiyonunun klinik belirtileri yetişkinlerle benzerlik göstermekle birlikte, bu iki yaş grubu arasında bazı belirgin farklılıklar bulunmaktadır (19). Çocuklarda, daha yüksek ateş meydana gelmekte ve febril konvülsiyon gelişebilmektedir. Otitis media, pnömoni ve miyozit çocuklarda daha sık oluşmaktadır. İnfluenza A ve B virüs enfeksiyonları, çocuklarda otitis media gelişmesinin yanı sıra bu hastalığın rekürrens riskini de arttırmaktadır. İnfluenza A virüs enfeksiyonlu hospitalize çocukların %24-33'ünde, otitis media görülmektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, influenza A virüsün laringotrakeaobronşitin önemli nedenlerinden biri olduğu ortaya konmuştur. Krup, daha çok bir yaş altı çocuklarda meydana gelmektedir (19).

Pandemik influenza A(H1N1) 2009 grip virüsünün sebep olduğu klinik de mevsimsel influenzaya benzemektedir. İnfluenzanın klinik tablosu, hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden ağır bir hastalığa kadar değişebilir (41,66,67). Hastalığı geçiren çocukların büyük kısmı semptomların başlamasından üç-yedi gün sonra tamamen düzeler (66). Genelde ağır bir tabloya neden olmamasına karşın, risk grupları olarak kabul edilen yaşlılar, çocuklar ve kronik hastalığı olanlarda ciddi ve fatal enfeksiyonlar görülebilir (68).

Pandemik influenzada vaka tanımları CDC ve T.C Sağlık Bakanlığı vaka rehberlerinde açıklanmıştır (41,67).

Grip Benzeri Hastalık (GBH): Başka bir nedenle açıklanamayan ve ani başlayan 38°C 'nin üstünde ateş ve/veya kuru öksürük ve/veya boğaz ağrısı olmasıdır (67).

Olası pandemik (H1N1) 2009 gribi vakası (Olası vaka) : Başka bir nedenle açıklanamayan 38°C dereceyi (koltuk altı) geçen ateş veya ateş hikâyesi ile birlikte vücut ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü, kusma, ishal şikâyetlerden en az birinin varlığıdır. Pandemi döneminde “olası pandemik (H1N1) 2009 gribi vaka tanımı” grip benzeri hastalık tanımı olarak kullanılmıştır (67).

Doğrulanmış pandemik (H1N1) 2009 gribi vakası (Kesin vaka): Olası pandemik grip olgusundan alınan sekresyon örneğinde real time PCR veya virüs kültürü ile T.C Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen referans laboratuvarlarında pandemik influenza 2009 A/H1N1 saptanan vakadır (67).

Pandemik (H1N1) 2009 gribinde 2 farklı klinik tablo tanımlanmıştır:

1.Hafif ve orta seyirli komplike olmayan hastalık: Nefes darlığı veya solunum güçlüğü olmadan, ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı, kas ağrısı, kırgınlık bulguları olan veya özellikle çocuklarda dehidratasyon bulguları olmadan, ortaya çıkan ishal ve/veya kusma gibi gastrointestinal hastalık tablosudur. Bu hastaların genel durumu iyi olup hipotansiyon veya mental konfüzyon görülmez (67).

2.Ciddi /komplike hastalık: Ağır solunum sıkıntısı, yardımcı solunum kaslarını kullanma, göğüste çekilmeler (supraklaviküler, interkostal, subkostal veya suprasternal) veya çocuk sakın haldeyken hırıltılı solunum olmasıdır. Solunum sayısında artış, normal solunum veya oksijen verilirken puls oksimetri ile oksijen saturasyonunun %92 altında olması ciddi hastalık bulgusudur. Siyanozun yokluğu ciddi hastalık olmadığını göstermez. Kan basıncının yaşa ve cinsiyete göre normal sınırların altında olması, azalmış deri turgoru, göz küreleri veya fontanellelerde çökme, belirgin ajitasyon (aşırı huzursuzluk) veya irritasyon, konvülziyon veya güçsüzlük de ciddi hastalık bulgusudur. Hızlı ilerleyen veya normalden uzun süren hastalık tablosunun (grip bulguları düzeldikten sonra klinik kötüleşme, persistan ve inatçı ateş) olması ağır hastalık belirtisidir (67).

Hastalığın klinik seyrini etkileyen önemli faktörlerden birisi de influenza hastalığı için kişinin ağır hastalık risk gruplarından birinde bulunup bulunmamasıdır. Olası pandemik (H1N1) 2009 gribi vakalarında risk faktörleri; 2 yaşından küçük bebekler, akciğer (aktif akciğer tüberkülozu dâhil), kardiyovasküler, renal, hepatik, hematolojik, metabolik, nöromusküler, immün süpresyon (HIV, malignite, steroid kullanımı vb), morbid obezitesi olan hastalar (vücut kitle indeksi>40) ve 19 yaşından küçük aspirin kullanması gerekenler hastalardır (67).

2.13.Pandemiye Hazırlık ve Pandemi Faaliyet Planı:

Sağlık Bakanlığı 2006 yılında olası pandemi riskine yönelik hazırlık planlaması için 'Pandemik İnfluenza Faaliyet Planı' hazırlamıştır. Bu plandaki senaryolara göre; Yeni pandemi, yeni bir influenza A virüsü ile meydana gelecektir. Bu virüs daha önce bilinmeyen ve dolaşımda olmayan bir virüs olabileceği gibi, bir canlı türünden insana adapte olan virüs de olabilecektir. Bu virüsün insandan insana bulaşabilme yeteneği olacaktır. Bu virüsün ilk salgın belirtilerini Uzak Doğu'da yapması beklenmektedir. Virüsün tanımlanamayan veya şüphelenilmeyen bir rezervuarı olabilir. Yeni virüsün insandan insana bulaşabildiği saptanana kadar, yanlış pandemi alarmı verilebilir. Pandemiler arası süre 10–40 yıl olmasına karşın yeni pandemi bu sürelere uymayan bir dönemde görülebilir. Yeni influenza virüsü, bilinen influenza mevsimi yerine yılın herhangi bir döneminde pandemiye yol açabilir. Hastalığın Uzak Doğu Asya'da başlayarak yaklaşık bir ay sonra ülkemize ulaşması beklenir. Pandemi birden fazla dalga halinde olabilir (hastalık salgın olarak başlar, salgın durur, ikinci bir kez salgın tekrarlayabilir). Hastalığın kişiden kişiye yayılması damlacık yolu ile olacaktır. Bulaştırma süresi 4–5 gün civarındadır. Çocuklar erişkinlere göre virüsü daha uzun süre bulaştırabilirler. Asemptomatik kişilerde enfeksiyonu bulaştırabilir. Bir kişinin çevresini enfekte etme ihtimali (enfektivite) 1,4–1,8 civarındadır. Semptomatik olan kişi sayısı kadar asemptomatik olan kişi olması beklenmektedir. İnfluenza mevsiminde atak hızı %5–10 olması beklenmektedir. 15 haftalık dönemde birden fazla salgın dalgası yaşanırsa kümülâtif atak hızı %25 olacaktır. Ancak toplam kümülâtif atak hızı %50'den fazla olamaz. Hastalananlar arasında sağlık kurumuna başvuru %50 olarak öngörülebilir. Yaşa özel atak hızları benzerdir. Ancak atak hızı; çocuk ve yaşlı gruplarda olursa yüksek olursa; mortalite, çalışan veya okula devam eden çocuklarda yüksek olursa; işe/okula devamsızlık yüksek olacaktır. Hastaneye yatış hızı %5,5 olabilir. Pandemi arası yıllara göre mortalitenin daha yüksek olması beklenmektedir. Pandemi influenza fatalite hızı %3,7–25 arasında değişebilir (69).

Pandemi döneminde yaşanması beklenen en iyi senaryoya göre influenza hastalık atak hızı %5 olacak ve 3.600.000 kişi pandemik influenzadan etkilenecektir. Etkilenen hastaların yarısı (1.800.000 kişi) sağlık kuruluşlarına başvuracaktır. Bu da sağlık kuruluşlarına başvuracak hasta sayısında çok büyük artma anlamına gelmektedir. Özellikle influenza salgınlarında 6-8. haftalarında hasta sayısının en fazla olması beklenir. Bu senaryoya göre toplam 99.000 kişi pandemi nedeniyle yatırılacak ve toplam 133.400 kişi kaybedilecektir (Tablo 5) (69).

Tablo 5: Türkiye’de pandemi nedeniyle atak hızlarına göre oluşabilecek hasta yükü, hastaneye yatış ve ölüm sayıları

Kümülatif atak hızı	İnfluenza olan kişi sayısı	Sağlık kurumuna başvuran kişi sayısı (%50)	Hastaneye yatan kişi sayısı	Ölümlle sonuçlanan vaka sayısı
0,25	18.000.000	9.000.000	495.000	666.000
0,20	14.400.000	7.200.000	396.000	532.800
0,15	10.800.000	5.400.000	297.000	399.600
0,10	7.200.000	3.600.000	198.000	266.400
0,05	3.600.000	1.800.000	99.000	133.200

Pandemi nedeniyle hem T.C Sağlık Bakanlığı hem sağlık kuruluşları ek tedbirler almak zorunda kalmıştır. T.C Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan “Pandemik İnfluenza Ulusal Faaliyet Planı” revize edilmiştir. İlaç ve malzeme ihtiyacı için stoklama yapılmıştır (2.000.000 kutu oseltamavir, 2000 kutu zanamivir stoklandı. Yaklaşık 2.000.000 maske, eldiven, galoş stoklanmıştır. Ülkemizdeki laboratuvar kapasitesi artırılarak pandemik influenza tanısı konulabilen laboratuvar sayısı 6’ya çıkarılmıştır. İnfluenza klinikleri oluşturulmuştur. Yatırılacak hastalar için servis ve yoğun bakım hasta kapasiteleri artırılmıştır. Uluslararası havalimanları, limanlar ve kara hudut kapılarında gerekli önlemler (sağlık kontrolü, termal kamera vb.) alınmıştır. Pandemiye günlük güncellenen web sayfası (www.grip.saglik.gov.tr) hazırlanmıştır. Günlük basın toplantıları ile kamuoyu bilgilendirilmiştir. 43 milyon doz pandemik influenza A/H1N1 aşısı için sipariş verilmiş, 8,5 milyon doz aşı alımı ilk etapta yapılmıştır. Birçok afiş ve bildiri yayınlanmıştır (70).

2.14. Korunma ve Tedavi:

2.14.1. Antiviraller:

2.14.1.1 Antiviral Tedavi Endikasyonları:

Pandemik H1N1 influenza geçiren kişilerin çoğu kendiliğinden, komplikasyonsuz olarak iyileşir (40,41). Bu nedenle hafif-orta şiddette ve komplikasyonsuz pandemik H1N1 influenzalı (kanıtlanmış veya olası), komplikasyon ve mortalite riski yüksek olmayan önceden sağlıklı çocuk ve erişkinlere antiviral tedavi verilmesi önerilmez (41,71). Hastalığı hafif ve komplikasyonsuz olan çocukların hastaneye yatırılması da gerekli değildir (40,41). Hastanın yeterli sıvı alması sağlanmalıdır (40). Çocuklarda semptomatik (antipiretik ve analjezik amaçlı) tedavi için asetaminofen tercih edilir, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da kullanılabilir (40,41). Reye sendromu riski nedeniyle 19 yaşından küçüklerin salisilat içeren ilaçları kullanmaması önerilir (40,41).

İnfluenza A (H1N1) virüsü ile geliştiğinden şüphelenilen (olası) veya influenza A (H1N1) virüsü ile geliştiği kanıtlanmış hastalığı olan kişilerden;

1. Önceden sağlıklı veya altta yatan kronik hastalığı olmasına bakılmaksızın ağır veya komplikasyonlu veya progresif hastalığı olanlara,
2. Hastalığı hastaneye yatış gerektirenlere,
3. Ağır hastalık açısından yüksek risk taşıyan gruplardaki hastalara derhal ampirik olarak antiviral tedavi verilmesi önerilmektedir (40,41,42,67,71).

2.14.1.2 Tedavide Kullanılan Antiviral Ajanlar:

İnfluenza tedavisinde kullanılan iki ilaç grubu mevcuttur: M2 proteini inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) ve nöraminidaz inhibitörleridir (oseltamivir ve zanamivir) (40,71,72,73).

2.14.1.2.1 Amantadin ve Rimantadin:

Amantadin hidrokloridin ve amantadinin bir analogu olan rimantadinin influenza A virüsüne karşı insanda terapötik ve profilaktik olarak kullanımı, ABD’de onay almıştır. Bu antiviraller, viriyonun M2 proteini tarafından oluşturulan asit aktivasyonlu iyon kanallarını bloke ederek, virüs replikasyonunu inhibe etmektedirler (19). Amantadin ve rimantadinin antiviral aktivitesi, virüsün hücreye adsorbsiyonundan sonra fakat primer transkripsiyondan önce meydana gelmektedir (19). Bu ilaçlar influenza A virüs tiplerine karşı antiviral özellik

göstermektedirler. Fakat influenza B ve C virüslerinde M2 proteini olmadığı için influenza B ve C'ye etki etmezler. Amantadinin ve rimantadinin, çocuklarda ve erişkinlerde H3N2 ve H1N1 influenza A virüslerine karşı profilakside etkili olduğu bildirilmiştir. Hem H3N2 hem de H1N1 virüs salgınları boyunca influenza virüs enfeksiyonlarında sırasıyla %74 ve %66 oranlarında koruyucu olduğu bildirilmiştir (19). Amantadin ve rimantadin influenza H1N1, H3N2 ve H2N2 virüslerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Lokal semptomların ve ateşin kaybolması gibi semptomatik iyileşmeler, tedavi olan hastalarda, tedavi olmayanlara göre ortalama bir gün önce başlamakta ve periferik hava disfonksiyonu daha kısa sürede çözülmektedir. Virüsün kontrol gruplarına göre, tedavi olan hastalarda vücudu daha hızlı terk ettiği bildirilmektedir (19). Amantadin, aşılanmamış risk grubundaki kişilerde ve sağlık çalışanlarında profilaktik ve terapötik olarak kullanılabilir. Terapötik kullanım, ateşi 48 saatten daha az süren ve komplike olmayan gripili hastalarda uygulanmaktadır (19). Son yıllarda bu ilaçlara karşı direnç geliştiği bildirilmiştir. Bu direnç, ilacın hedefi olan M2 iyon kanal proteininde meydana gelen aminoasit değişikliğiyle oluşur. Amantadine dirençli virüsler rimantadine de çapraz direnç geliştirirler (74).

Pandemik influenza 2009 A/H1N1 virüs izolatları ise M2 inhibitörlerine dirençli ve nöraminidaz inhibitörlerine duyarlıdır (40,41,42,71,72,75).

2.14.1.2.2 Nöraminidaz İnhibitörleri:

Nöraminidaz inhibitörleri 2009 pandemik influenza A (H1N1) virüsünün ve mevsimsel influenza A ve B virüslerinin zarfında bulunan nöraminidaz proteinini selektif olarak inhibe ederler (41,66,72,73). Önceden sağlıklı 1-12 yaş grubundaki çocuklarda beş günlük oseltamivir tedavisi influenza hastalık süresini median 36 saat (%26) kısaltmaktadır (72,73). Oseltamivir tedavisi çocuklarda pnömoni riskini de %53 oranında azaltmaktadır (72). Zanamivir tedavisinin de dört yaşından büyük çocuklarda hastalık süresini ortalama 30 saat kısalttığı bildirilmiştir (73). Nöraminidaz inhibitörleri (Zanamivir ve Oseltamivir) influenza A ve B virüslerine etkilidir fakat influenza C virüsünde nöraminidaz bulunmadığı için etki göstermemektedir. Zanamivir bileşiği tüm influenza A ve B virüslerinin NA'larının spesifik inhibitörüdür. Zanamivir intranasal olarak verilebilir veya optimal etki için, inhale ettirilir. Oral bileşim olan oseltamivir NA inhibisyon deneylerinde influenza A ve B virüslerinin NA'larına karşı, zanamivir kadar güçlü bulunmuştur (19). Hem zanamivirin hem de oseltamivirin hayvanlarda ve insanlarda iyi tolere edildiği, insanlarda gribin tedavisi ve profilaksisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Her iki antiviralin de insanlarda kullanımı onaylanmıştır.

NA inhibitörlerine dirençli varyantlar, invitro olarak ilaç baskısı altında izole edilmiştir. Fakat bu direnç, amantadinden çok daha düşük düzeydedir. Dirençli mutantların ortaya çıkışında, iki mekanizma rol oynamaktadır. Birinci mekanizma, NA geninin aktif enzim bölgesinde bulunan aminoasitlerde değişime yol açan mutasyonlardır. Zanamivire karşı direnç gelişimi en sık bu yolla olmaktadır. Bu mutasyon NA'nın aktif bölgesi ile ilaç arasındaki etkileşimin bozulmasına neden olarak ilacın inhibitör etkisini azaltır (16). Bu mutantların; NA'larındaki aktivitelerinde bozulma olduğu, bu nedenle azalmış NA aktivitesine sahip, ısıya duyarlı ve dar bir pH aralığında stabil suşlar oldukları ortaya konmuştur (19). Dirence neden olan ikinci mekanizma ise, HA'in sialik asit bağlama bölgesi çevresinde mutasyonların meydana gelmesi ile oluşur. HA'deki değişikliklerin ilaç duyarlılığının azalmasına etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat HA ile sialik asit reseptörü arasındaki etkileşimin değişmesinden meydana gelen reseptör afinitesindeki azalmanın, ilaç direncine neden olduğu düşünülmektedir. NA ve HA'lerinde yapısal değişiklikler olan bu virüsler, doğada canlı kalmazlar (16). Klinik tedavi esnasında zanamivir dirençli mutantların seleksiyonunun oluştuğuna dair bir bulgu henüz yoktur. İnsanlarda uygulanan klasik beş günlük zanamivir tedavisi direncin gelişmesi için çok kısadır. Bununla birlikte tedavinin uzamasının ve immünokompromize durumların, ilaca dirençli mutantların seleksiyonuna izin veren şartların oluşmasını sağlayabileceği bildirilmektedir. İmmünyetmezlikli bir çocukta, tedavi sonrası zanamivir dirençli mutantın ortaya çıktığı bildirilmiştir. Zanamivir tedavisinden bir hafta sonra, hastanın endotrakeal aspirat tüpündeki influenza B virüsü HA'inde, insan trakeal aspirat epitelinde bulunan N-acetylneuraminic asit 2,6-galaktozreseptörüne bağlanmasında azalma olduğu görülmüştür. Tedaviden iki hafta sonra izole edilen mutantın, ayrıca NA aktif bölgesinde de değişikliğe rastlanmıştır. İnsanlarda ilaç kullanımından sonra invivo olarak dirençli mutantların olup olmadığını saptamak için, daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (19,76).

Pandemik influenza virüsünde patojenite ile ilişkili mutasyonlara bakıldığında; HA bölgesinde (D222G) oluşacak bir değişimin reseptöre bağlanma farklılığını; PB2 bölgesinde (E627K) ortaya çıkacak farklılığın replikasyon yoğunlaşmasını; NA alanındaki (H275Y) bir diğer farklılaşmanın oseltamivir direncini oluşturacağı bilinmektedir (34).

Günümüzde zanamivir ve oseltamivirin, insanlarda kullanımı onay almıştır ve belirli koşullarda bu inhibitörlere karşı ortaya çıkan direncin izlenmesi önem kazanmıştır (19).

2.14.1.2.2.1 Oseltamavir:

Oseltamivir oral olarak kullanılır, süspansiyon ve kapsül formülasyonları mevcuttur (41). Oseltamivir, pandemi ortaya çıkıncaya kadar; iki günden kısa süredir komplikasyonsuz akut influenza hastalığı olan ve bir yaş üzerindeki hastaların tedavi-profilaksisi için FDA (İlaç ve Gıda Dairesi) onayı olan bir ilaçtır (40,41,72). FDA Nisan 2009 tarihinde pandemi nedeniyle ABD’de bir yaşından küçük bebeklerde de oseltamivirin pandemik H1N1 influenza tedavi ve profilaksisi için kullanımını onaylamıştır (41,77). FDA yine pandemi nedeniyle ABD’de iki günden uzun süredir semptomatik olan ve hastaneye yatış gerektirecek kadar ağır pandemik H1N1 influenza olanlarda da oseltamivirin tedavi için kullanımına izin vermiştir (41,77).

2.14.1.2.2.2 Zanamivir:

Zanamivir oral inhalasyon (aerosol) formülasyonundadır, solunum yolları mukozasından minimal emilir ve pandemi ortaya çıkıncaya kadar FDA onayı yalnızca komplikasyonsuz akut influenza hastalığı olan, iki günden uzun süredir semptomatik olmayan yedi yaş ve üzerindeki hastaların tedavisi (günde iki kez 5 mg’lık inhalasyon şeklinde) ile beş yaş ve üzerindeki hastaların profilaksisi için onay alan bir ilaçtır (40,41,72,73). FDA pandemi nedeniyle zanamivirin iki günden uzun süredir semptomatik olan ve hastaneye yatış gerektirecek kadar ağır pandemik H1N1 influenza olanlarda da tedavi için kullanımına izin vermiştir (41). Zanamivir inhalasyonu bronkospazm riskini artırdığından astım veya KOAH gibi reaktif hava yolu hastalığı olanlarda ve ciddi kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (41,42,73).

2.14.1.2.3 Nöraminidaz İnhibitörlerinin Yan Etkileri:

Oseltamivirin başlıca yan etkileri bulantı ve kusmadır (41,72,73). Bulantı ve kusma oseltamivirin yiyeceklerle birlikte alınmasıyla azaltılabilir (42). Diğer yan etkileri karın ağrısı, epistaksis, kulak hastalıkları ve konjunktivitir. Ağır böbrek yetmezliği olan çocuklarda (kreatinin klerensi ≤ 10 mL/dakika) oseltamivir kullanılmamalıdır (72). Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika olan kişilerde oseltamivirin tedavi veya profilaksi dozu azaltılmalıdır (41,71,73). Zanamivirin solunum sistemi ile ilgili rahatsızlıklara yol açabileceği bildirilmiştir (42). Hem oseltamivir hem de zanamivirin allerjik reaksiyonlara (döküntü, yüz veya dilde şişme, anjiyoödem, anafilaksi) yol açabileceği bildirilmiştir (41,42). Yine her iki ilacın kullanımında nadiren geçici nöropsikiyatrik yan etkiler, örneğin; kendine zarar verme veya delirium bildirilmiştir (41,42,73). Ancak influenzada nörolojik ve psikiyatrik semptomlara yol

açabildiğinden nöropsikiyatrik semptomların ilaca bağlı olduğu açıklığa kavuşmamıştır (41,72,73).

2.14.1.3. Tedavi Süresi ve Dozları:

Oseltamivir ve zanamivir ile önerilen tedavi süresi beş gündür (41,42,71,72). DSÖ ve T.C Sağlık Bakanlığı'nın bir yaş ve üzerindeki çocuklar için önerdiği tedavi dozları ve süreleri Tablo 6'da gösterilmiştir (67,78).

Tablo 6: Bir yaş ve üzerindeki için pandemik influenza tedavi ve profilaksi dozları

İlaç	Grup	Tedavi dozu (5 gün)	Kemoprofilaksi dozu (10 gün)
Oseltamivir	Erişkinler	75 mg kapsül, günde 2 kez*	75 mg kapsül, günde 1 kez
Oseltamivir	Çocuklar (≥ 12 ay) (vücut ağırlığı, kg)		
	≤ 15 kg	2 x 30 mg/gün	30 mg/gün, tek doz
	15-23 kg	2 x 45 mg/gün	45 mg/gün, tek doz
	23-40 kg	2 x 60 mg/gün	60 mg/gün, tek doz
	> 40 kg	2 x 75 mg/gün	75 mg/gün, tek doz
Zanamivir	Erişkinler	2 x 5 mg inhalasyon/gün	10 mg inhalasyon/günde 1 kez
Zanamivir	Çocuklar (≥ 7 yaş için tedavide, ≥ 5 yaş için profilaksiste)	2 x 5 mg inhalasyon/gün	10 mg inhalasyon/günde 1 kez

Günlük tedavi dozları iki eşit doz halinde günde iki kez verilir. Hastanede yatan ağır influenza hastalığı olan kişilerde daha uzun süreyle antiviral tedavi gerekebileceği bildirilmiştir (41,71). Bazı yazarlar ağır, komplikasyonlu pandemik H1N1 influenzalı erişkinlerde oseltamivirin yüksek dozda (300 mg/gün) kullanımını önermektedir ancak normalde önerilenden daha yüksek dozların daha etkili olduğunu gösteren bir çalışma yoktur (41,71). Pandemi nedeniyle bir yaşından küçük çocuklarda tedavi ve profilaksi için kullanılmasına izin verilmiş olan oseltamivirin, bir yaşından küçük çocuklar için önerilen tedavi-profilaksi dozları ve tedavi süreleri Tablo 7'de gösterilmiştir (40,41,72,77).

Tablo 7: Bir yaşından küçükler için pandemik influenza tedavi ve profilaksi dozları

Yaş (ay)	Tedavi dozu (5 gün)	Profilaksi dozu (10 gün)
Vücut ağırlığı bilinmediğinde		
0-3	2 x 12 mg/gün	Önerilmez*
3-5	2 x 20 mg/gün	20 mg/gün, tek doz
6-11	2 x 25 mg/gün	25 mg/gün, tek doz
Vücut ağırlığı bilindiğinde		
0-3	2 x 3 mg/kg	Önerilmez*
3-12	2 x 3 mg/kg	3 mg/kg, tek doz

Oseltamivir bir yaşından küçük bebeklerde tedavi veya profilaksi için kullanıldığında dozun vücut ağırlığına göre hesaplanması, yaşa göre tedavi ve profilaksi dozlarının bebeğin vücut ağırlığı bilinmediğinde uygulanması önerilmektedir (41,77). Vücut ağırlığına dayalı doz hesabına göre tedavi için günde iki kez 3 mg/kg oseltamivir uygulanmalıdır (41,77). Profilaksi için üç aylıktan büyük bebeklere günde bir kez 3 mg/kg oseltamivir verilmelidir (Tablo 7). Ancak hali hazırdaki vücut ağırlığına göre doz hesaplamaları matür bebekler esas alınarak yapılmıştır (41). Prematüre bebeklerde tedavide günde iki kez 1.7 mg/kg dozun uygulanabileceği belirtilmişse de prematüre bebekler için spesifik oseltamivir dozu önerilmesi için yeterli bilgi yoktur (41).

2.14.1.4. Kemoprofilaksi:

DSÖ ve CDC pandemik influenza 2009 A /H1N1 virüsü enfeksiyonunda endikasyon dahilinde temas sonrası profilaksi için oseltamivir veya zanamivirin kullanılmasını önermektedir (41,71). Antiviral kemoprofilaksi; influenza A/H1N1 hastalığı geçiren ve hastalığın bulaştırıcılık döneminde olan kişiler ile yakın teması olan influenza komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyanlara (çocuk ve erişkin) önerilmektedir (41). Oseltamivir üç aylıktan büyük bebeklerin, zanamivir ise beş yaş ve üzerindeki çocukların profilaksisinde kullanılmaktadır (41,73). Temas sonrası profilakside enfeksiyöz dönemin semptomların (ateşin) başlamasından bir gün önce başladığı ve ateşin düşmesinden 24 saat sonra bittiği göz önünde bulundurulmalıdır (40,41,42). Ayrıca bazı yayınlarda; influenza A'nın bulaştırıcılık döneminin semptomların başlamasından bir gün önce başladığı ve hastalığın başlangıcından sonraki yedinci güne kadar devam edebildiği bildirilmektedir. (35,40,41). Oseltamivir veya zanamivir ile profilaksi süresinin enfeksiyöz kişilerle en son temastan itibaren 10 gün olması önerilmektedir (41,42). Temas sonrası profilaksiye temastan sonra en kısa sürede olacak şekilde temastan sonraki 48 saat içinde başlanması önerilmektedir (42,71).

Kemoprofilaksi uygulanan kişiye profilaksiye rağmen influenza gelişebileceği anlatılmalı ve influenza benzeri semptomlar ortaya çıkarsa bir sağlık kurumuna başvurması önerilmelidir (42).

2.14.2. Aşılar:

2.14.2.1. İnaktive Virüs Aşıları:

Aşı formülasyonları:

Günümüzde, lisanslı inaktive influenza A ve B virüs aşıları mevcuttur ve insanlarda parenteral olarak uygulanmaktadır. Güney yarımküre için mayıs-haziran aylarında, kuzey yarımküre için ise kasım-aralık aylarında başlayan grip sezonu için yıllık aşı programı, her yıl aşıya girecek suşların seçimi ve kullanım önerileri, DSÖ tarafından yapılmaktadır. Aşının A ve B komponentlerinin hazırlanması için kullanılan suşlar, yüksek titrede replike olduğu embriyonlu tavuk yumurtasının allantoik boşluğunda üretilerek elde edilmektedir (19). Üretilen virüs saflaştırılır ve santrifüj işlemi uygulanarak veya kolon kromatografisi ile yoğunlaştırılır. Ardından, formalin veya β -propiolactone ile inaktive edilir. Bu saflaştırma işlemi, lokal ve sistemik reaksiyonların oranını büyük ölçüde azaltır. Her dozdaki immünoreaktif HA miktarı, İmmünizasyon Danışma Kurulu'nun önerdiği şekilde standardize edilir. Bu standardizasyon genellikle, yetişkinlerde ve büyük çocuklarda her komponent için 15 μ g, üç yaşından küçük çocuklarda ise 7,5 μ g'dır. NA miktarı, bu glikoprotein saflaştırma ve saklama işlemleri esnasında oldukça labil olduğu için, standardize edilememektedir. Her 0,5 ml doz aşı, yaklaşık 10 milyar virüs partikülü içermektedir. Bir yumurtadan elde edilen virüs miktarı, bir-üç aşı dozunu sağlamaktadır. Aşılar ayrıca az miktarda endotoksin, yumurta proteini, serbest formaldehit ve prezervatif içermektedir. Aşılama, kas içine uygulanmaktadır (17,19). Halen kullanımda olan son aşılar, tam virüs (Whole virüs-WV) veya virüs alt birimleri (subvirion-SV, split veya saflaştırılmış yüzey antijenleri) olarak düzenlenmiştir. SV aşıları kimyasal inaktivasyon sonrası, lipid içeren viral zarfı eriten deterjanlar ile muamele edilmiş saf virüs içermektedir (19). Son zamanlarda, embriyonlu tavuk yumurtası allantoik boşluğundan izole edilen insan influenza A ve B virüslerinin antijenik olarak değiştiği ve yumurtadan elde edilen HA' larda mutasyonlara rastlandığı gözlemlenmiştir (19).

Aşı reaksiyonu:

Aşılar monovalent (influenza 2009 A/H1N1) veya trivalent (influenza A H1N1, A H3N2 ve influenza B) içerikli olarak bulunmaktadır. Her defada aşı, HA miktarı açısından standardize edilir. Aşı reaksiyonları, çocuklarda ve yetişkinlerde plasebo kontrollü olan çalışmalar ile dört büyük skalada değerlendirilmektedir. Aşıyla oluşan klinik reaksiyonlar, genellikle ilk 24 saatte meydana gelir ve bir-iki güne kadar uzayabilir; bu klinik bulgular ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı gibi sistemik veya aşı yerinde eritem, ağrı, duyarlılık gibi lokal belirtiler olabilir. 6 ay-18 yaş çocuklarda, tam virüs aşı ve alt ünite aşı reaksiyonları farklılıklar

gösterir. Tam virüs aşısı, alt ünite aşılardan ciddi oranda daha fazla sistemik enfeksiyona sebep olur. Yapılan gözlemler sonucunda, 12 yaş altı çocuklarda sadece alt ünite aşılarının kullanılması uygun bulunmuş ve önerilmiştir (19). Aşı komponentlerine karşı lokal ve sistemik alerjik reaksiyonlar nadirdir ve bu reaksiyonların çoğunun, yumurta proteinine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (17,19).

Aşı immünitesi:

20-30 µg HA içeren bir doz SV veya WV aşısı, virüsle karşılaşmış yetişkinlerde gerekli antikor cevabın oluşması için yeterlidir. Daha önce virüsle karşılaşmamış kişilerde ise aynı immün cevabın oluşması için, iki veya üç doz aşı yapılması gereklidir (19). Trivalent aşılardaki her antijene karşı oluşan cevap, aynı antijenlerin tek tek verilmesinde alınan cevap kadar iyi bulunmuştur. Yaşlı kişilerde inaktive aşılarla karşı serum antikor cevabı genellikle değişkense de, genellikle gençlerinkinden daha düşük seviyede bulunmuştur. Altı aydan büyük çocuklarda antikor cevabı virüsle karşılaşmamış yetişkinlerdekiyle aynıdır, fakat iki doz SV aşısı sekiz yaş altı çocuklarda istenilen antikor cevabını oluşturmaktadır. Altı aydan küçük süt çocuklarında inaktive aşılar, daha büyük çocuklara oranla daha az immünojenik bulunmuştur (19). Aşının parenteral verilmesi, nazal yıkama suyunda %25-50 kadar antikor artışına neden olmaktadır. Serum ve nazal sekresyondaki antikor artışında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Nazal sekresyonda cevap, doza bağlı olarak değişiklik göstermektedir (19). İntradermal ve parenteral olarak aşı uygulanmasının karşılaştırıldığı çalışmalarda intradermal aşılanmanın, parenteral yoldan fazlaca bir üstünlüğü saptanmamıştır (19).

Aşı etkinliği:

İnfluenza A ve B virüslerle parenteral aşılama, hastalığa karşı direnci sağlamanın yanı sıra, bu virüslerle oluşan enfeksiyonun şiddetini de azaltmaktadır. Aşının etkinliği, homolog virüslerde daha yüksek ve antijenik drifte uğramış virüslerde daha düşük olmak üzere, %60-80 oranları arasında değişmektedir. Bir polivalent influenza A virüs aşısındaki antijenler, epidemik virüsün alttipinin antijenleri ile benzer değilse, direnç oluşturmazlar (17,19). Aşı, mortalite ve morbidite açısından risk grubunda bulunan yaşlılarda etkilidir, fakat etki seviyesi genellikle genç yetişkinlerden daha düşüktür. Aşının, aşılanmış kişileri korumasının yanı sıra, etkili bir aşılama programı uygulanması durumunda aşılanmamış kişiler de, toplumda bulunan epidemik virüsün yayılma hızı ve oranının düşmesinden dolayı, bu aşılama işleminden fayda görür (17,19). Aşılama sonrası immünite süresi henüz sistematik olarak değerlendirilmemiştir, fakat antikor seviyesindeki hızlı düşüş, koruyucu immünitenin kısa süreli olduğunu düşündürmektedir. İnaktive aşılar yetişkinlerde sitotoksik T hücrelerini (*Cytotoxic T cells-CTL*) arttırmaktadır (19).

65 yaş altı erişkinlerde: İnfluenza virüs aşısı, aşı içeriğindeki ve toplumda dolaşımda olan virüsler antijenik olarak benzer olduğunda, 65 yaş altı sağlıklı erişkinlerde, grip hastalığını yaklaşık %70-90 oranında önler.

65 yaş üstü erişkinlerde: Yaşlı ve bazı kronik hastalığı olan kişilerde aşı sonrası antikor titresi, genç ve sağlıklı kişilerde olduğundan daha düşük seviyede gelişebilir. Bu nedenle bu kişiler influenza virüs enfeksiyonlarına daha duyarlı kalabilirler. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, 60 yaş ve üstü kişilerde aşının, influenza virüsünün neden olduğu solunum yolu hastalıklarına karşı etkinliği %58 oranında bulunmakla beraber, bu oranın 70 yaş üstü kişilerde daha düşük olduğu belirtilmiştir. Aşı ayrıca ikincil komplikasyonları önlemede etkilidir ve gribe bağlı hastaneye yatış ve yüksek risk taşıyan kronik hastalığı olsun olmasın, 65 yaş ve üstü yetişkinlerdeki ölüm riskini azaltmada önem taşımaktadır. Bu yaş grubu arasında, aşının grip hastalığını önlemedeki etkinliği %30-40 arasında bulunmakla beraber, gribe bağlı hastaneye yatışı veya pnömونيye önlemede %50-60, gribe bağlı ölümleri önlemede ise %80 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (17).

Çocuklarda: Grip kaynaklı komplikasyonlar açısından yüksek risk grubundaki çocuklarda antikor cevabı, sağlıklı çocuklara oranla daha düşüktür. Bununla birlikte altı ay ve üstü çocuklarda aşı sonrası, koruyucu seviyede antikor oluşabilmektedir. 1-15 yaş arası rastgele seçilen çocuklarda yapılan bir çalışmada; inaktive influenza virüs aşılarının virüse bağlı solunum yolu hastalıklarından %77-91 oranında koruma sağladığı ve 1-5, 6-10, 11-15 yaş arası çocuklarda sırasıyla %44-49, %74-76 ve %70-81 oranlarında etkili serokonversiyon oluşturduğu gözlemlenmiştir (19). Sağlıklı erişkinlerin aşılınması iş günü kaybını azaltmasının yanı sıra, antibiyotik kullanımı gibi sağlık kaynaklarının kullanımını da en aza düşürmektedir (19).

2.14.2.2. Canlı Attenüe Virüs Aşıları:

2003 yılında, Amerika'da intranasal, üçlü, soğuğa adapte, canlı attenüe influenza aşısı üretilmiş ve lisans almıştır. Düşük ısılarda ardışık pasajları ısıya duyarlı, soğuğa adapte olmuş, atenue virüslerin gelişimi sağlanarak canlı aşılar üretilebilmiştir. Bundan sonra bu virüsler, bu özellikler zemininde dolaşımdaki virüslerin HA ve NA genlerine sahip virüslerin elde edilmesi için dolaşımdaki vahşi tip influenza virüsleriyle reasorte edilerek elde edilirler. Canlı atenue aşılar (LAIV) hem humoral hem de hücre sel bağışık yanıtları uyarırlar ve bu nedenle de inaktif aşılardan üstün olarak kabul edilmektedirler.

Canlı virüs aşılarna ilginin, iki önemli nedeni vardır. Birincisi, inaktive aşıların birincil olarak influenza virüs enfeksiyonununun yüksek risk kabul edildiği gruplara

uygulanmasının önerilmesine rağmen, bu gruplarda tam bir koruma sağlamamasıdır (17,19). Oysa canlı virüs aşılı, daha geniş bir aşı endikasyonunu sağlama anlamında yüksek potansiyele sahiptir, bu yüzden morbidite oranının düşürülmesinde ve hastalığın yayılmasının engellenmesinde, önemli bir etkisinin olacağı düşünülmektedir. İkinci neden ise; lokal immünitinin solunum yolu patojenlerinde, diğer virüslere göre daha önemli rol oynamasıdır. Canlı attenüe bir aşıyla solunum yolu enfeksiyonu oluşturulması, immüniteyi uyarma anlamında en etkili metod olarak bulunmuştur (17,19). Ayrıca seronegatif kişilerde de, yüksek immünojenik özelliğe sahip oldukları bulunmuştur. Yaşlılarda influenza A virüsü ile oluşan enfeksiyona karşı inaktive ve canlı aşıların birlikte verilmesinin, inaktive aşının tek başına verilmesinden daha etkili olabileceği vurgulanmıştır (19).

Canlı attenüe aşı yüksek riskli hastaların yakın temasta buldukları kişiler ve sağlıklı, gebe olmayan, enfeksiyon riskini azaltmak isteyen 5-49 yaş arası kişiler için önerilir. Canlı attenüe aşı özellikle ciddi derecede immünyetmezlikli hastalarla yakın temas içinde olmayacak sağlık personeline önerilir. Canlı attenüe aşının avantajları: Hem mukozal hem dolaşımdaki antikor üretiminin uyarılması, aşıda bulunmayan mutasyonlu influenza suşlarına karşı artmış koruma, aşı suşlarına karşı artmış etkinlik ve intramusküler uygulama gerekmemesidir (79). Canlı attenüe aşı ile aşılanan yetişkin ve çocuklar aşılama sonrası 10 günden daha az bir süre aşı virüsünü yayabilir, ancak doğal influenza enfeksiyonundan sonra oluşandan daha düşük titrelerde virüs atılır ve kişiden kişiye aşılama sonrası bulaşmaz. Ayrıca atılan virüs, aşı suşunun zayıflatılmış fenotipini bulundurur.

2.14.2.3. Prepandemik ve Pandemik İnfluenza Aşılı:

Prepandemik influenza virüs aşılı, tür engelini aşabilen hayvan influenza virüslerinin varlığı durumunda, DSÖ tarafından henüz faz 6 pandemi evresi uyarısı yapılmamış bir pandemi tehdidine karşı geliştirilmiş aşılı ifade ederken, pandemik aşılı pandemi oluşturan virüse karşı pandemi onaylandıktan sonra üretilen aşılı ifade eder (80). Prepandemik aşılı, influenza virüslerindeki genetik değişiklikler ve driftler nedeniyle sonuçta ortaya çıkabilecek pandemik suşla iyi bir şekilde örtüşüp örtüşmeyeceğini öngörmek olası değildir. Öte yandan, influenza virüsleriyle heterosubtipik bağışıklanma olanağı nedeniyle, böylesi prepandemik aşılı toplumların olası pandemilere hazırlanmasında (*priming*) faydalı olabileceği ileri sürülmektedir ve avian influenza H5N1 virüsü için prepandemik aşılı hazırlanmıştır (81). Bir pandemi durumunda, toplumların büyük çoğunluğunda daha önceden gelişmiş bir bağışıklık söz konusu olmayacağından büyük olasılıkla iki doz aşı uygulaması gerekecektir. Bu gereksinim H5N1 virüsü için ortaya

çıkıştır. Öte yandan, pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsünde olduğu gibi, tek doz aşının yeterli olduğu durumlarda bile dünyanın aşı gereksinimini kısa sürede karşılamak olanaklı değildir. İnfluenza aşıları başlıca embriyonlu yumurtaya dayalı yöntemlerle üretilmekte ve üretim süreci tohum suşların belirlenmesinden itibaren yaklaşık 20-24 haftalık bir süreyi kapsamaktadır. Bu bağlamda önemli bir sorun da dünya aşı üretim kapasitesidir. Büyük çoğunluğu gelişmiş ülkelerde olan aşı üretim firmaları yakın yıllara kadar yıllık 300 milyon doz üçlü aşı üretmekteydiler. Hem H5N1 tehdidi hem de pandemik influenza 2009 A/H1N1 salgını aşı üretim kapasitelerinin büyütülmesi baskısını doğurmuş, ayrıca kimi yeni üreticilerin de ortaya çıkmasına yol açmıştır. Haziran 2009 tarihi itibarıyla üçlü aşı üretim kapasitesinin yaklaşık 500 milyon doza ulaştığı öngörülmektedir (82). Fakat influenza aşısı üretimi birçok nedenden dolayı her zaman planlandığı gibi gerçekleşmemekte ve bu nedenle de, mevsimlik influenza taleplerinin karşılanmasında bile sıkıntılar yaşanmaktadır. DSÖ tarafından 2009 yılı Haziran ayında yapılan değerlendirmede, dünyadaki 33 aşı üreticisinin 37 üretim tesisinde 1 Aralık 2009 tarihine kadar 2 milyar 459 milyon doz monovalan pandemik influenza 2009 A/H1N1 aşısı üretimesi öngörülmüş, buna karşılık gerçekleştirilen monovalan aşı üretimi ancak 534 milyon olmuştur (83). ABD’de pandemik influenza için canlı attenüe influenza aşıları ve adjuvan içermeyen inaktif aşıların kullanımı da onay almıştır. Ülkemizde pandemik virüs aşılarından Pandemrix, Focetria ve Panenza aşıları kullanılmıştır. Pandemrix ve Focetria adjuvanlı, Panenza ise adjuvansız aşı olup sadece gebelerde kullanılmıştır (70).

Adjuvanlı ve adjuvansız aşılar; influenza A/California/7/2009(H1N1) suşu ve benzeri antijenler bulunmaktadır. Adjuvan ve katkı maddeleri bakımından aşılar arasında farklar vardır. Adjuvanlar aşılar da immün yanıtı artırmak amacı ile kullanılan maddelerdir. DSÖ pandemi döneminde artan aşı ihtiyacını karşılamak üzere daha az antijen kullanımına olanak vermesi nedeniyle pandemik aşılar da adjuvan kullanılmasını önermektedir. Pandemi aşılar da alüminyum ve skualen bazlı adjuvanlar kullanılmıştır. Alüminyum 60 yıldır birçok aşı içeriğinde yer alan bir maddedir, klinik deneyimler emniyetini kanıtlamıştır. Skualen bazlı adjuvanlar daha yenidir. Avrupa’da 45 milyon doz skualen içeren influenza aşısı deneyimi vardır. Skualen bitki, hayvan ve insanlarda doğal olarak bulunan bir maddedir. İnsan kolesterol metabolizmasının bir ara ürünü olduğu ve hücre membranında bulunduğu bildirilmektedir. Karaciğerde sentezlenerek dolaşıma verilmektedir. Yiyeceklerle alınan skualenin % 60-80’i barsaktan absorbe olmaktadır. Skualen balık yağından elde edilir. Farmasötik ürünler ve aşılar da kullanılan skualen köpek balığı karaciğer yağından hazırlanmaktadır. Kozmetik ürünler, ilaçlar ve pek çok sağlık destekleyici madde skualen içermektedir. Focetria aşısında

ek bir immünstimulan madde olarak alfa-tocopherol bulunmaktadır. Aşıların içindeki miktarı insanlarda kabul edilen düzeyler içindedir. Tiyomersal aşılar antimikrobiyal amaçlı katılan bir organik civa bileşiğidir. Çok dozlu pandemik influenza aşılarının bir dozunda koruyucu olarak 2.5-50 µg tiyomersal bulunmaktadır. Tiyomersal %49.6 oranında vücutta birikmeyen metil civa içerir. Aşılarla alınan civa miktarı kabul edilebilir düzeyin altındadır (60 kg ağırlığında bir kadın için haftada 96 µg metil civa). Tiyomersal içeren aşılarla otizm ilişkisini kanıtlayan bilimsel veri olmadığı bildirilmektedir (84).

Ülkemizde T.C Sağlık Bakanlığı 8.5 milyon doz pandemik influenza aşısı satın almıştır. Aşılama risk gruplarına göre T.C Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen takvime göre yapılmıştır. Ülkemizde ilk olarak 02.11.2009'da sağlık hizmetlerinin devamlılığının sağlanması için sağlık personeli aşılanmaya başlandı. Ülkemizde aşılama zorunlu olarak değil kişilerin isteğine bağlı olarak yapıldı. Türkiye'de toplam 1.960.774 kişiye aşı yapılabildi. Bu da genel nüfusun %2.7'sidir. En çok aşılanan grup %35 ile sağlık personelidir (70). Farklı ülkelerde değişen oranlarda aşılama başarılı olmuştur. Örneğin; İngilterede tüm toplumun %3'ü, Fransa'da %5'i, İtalya'da %1'i, İsveç'te %44'ü, ABD'de %26'sı, Kanada'da % 77'si aşılanmıştır (70). İzmir ilinde pandemik aşı uygulamasında toplam 152.908 kişiye aşı yapılmıştır. İlimizde çocuklarda aşılanma oranı: 6-11 ay %6.5, 1-4 yaş %3.8, 5-9 yaş %4.5 olmuştur. Sağlık personelinin ise %56'sı aşılanmıştır. İzmir'in toplam nüfusunun ise %4.2'si aşılanmıştır (70).

2009 İnfluenza A/H1N1 pandemisi sırasında kısa sürede bol miktarda aşı ihtiyacının olması nedeniyle; aşı kapasitesinin artırılmasında adjuvanlar yardımıyla antijen miktarının azaltılması, aşı virüslerinin hücre kültürlerinde üretilmesi gibi yeni yöntemlerin kullanılmaya başlanmasında da etkili olmuştur.

2.14.2.4. İnfluenza Virüs Aşısının Uygulanmasına Dair Öneriler:

Hastalık Önleme Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) belli gruplarda yer alan kişilerin yıllık influenza aşısını yaptırmalarını önerir (85).

Bu gruplar;

1. Yaş;
 - a. >65 yaş kişiler
 - b. 6-23 ay arası çocuklar
2. Komplikasyon açısından risk grubunda olan kişiler
 - a. Kronik akciğer hastalığı olanlar
 - b. Kronik kalp hastalığı olanlar
 - c. Kronik metabolik hastalığı olanlar
 - d. Renal hastalığı olanlar
 - e. Hematolojik hastalığı olanlar
 - f. İmmünyetmezliği olanlar
 - g. Nörolojik hastalığı olanlar
 - h. 6ay-18yaş arası kronik aspirin tedavisi alanlar
 - ı. İnfluenza sezonunda hamile olanlar
3. Sağlık çalışanları
3. Yüksek riskli kişilerle temas halinde olanlar
4. Gezinler
5. Enfeksiyon riskini azaltmak isteyen herhangi bir kişi
6. Sürekli bakımevi sakinleri ve çalışanları

3.YÖNTEM VE GEREÇLER:

Influenza virüs 2009 A/H1N1 pandemisinde Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne **grip benzeri hastalık** bulguları ile Eylül 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında başvuran 1 ay- 18 yaş arası hastaların demografik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri **retrospektif** olarak değerlendirilmiştir.

Grip benzeri hastalık klinik tanımlaması; CDC ve T.C Sağlık Bakanlığı vaka yönetim rehberleri kullanılarak yapılmıştır (41,67).

Grip Benzeri Hastalık (GBH): Başka bir nedenle açıklanamayan ve ani başlayan, koltuk altından ölçümle 38⁰C'nin üstünde ateş ve/veya kuru öksürük ve/veya boğaz ağrısı olmasıdır (41,67).

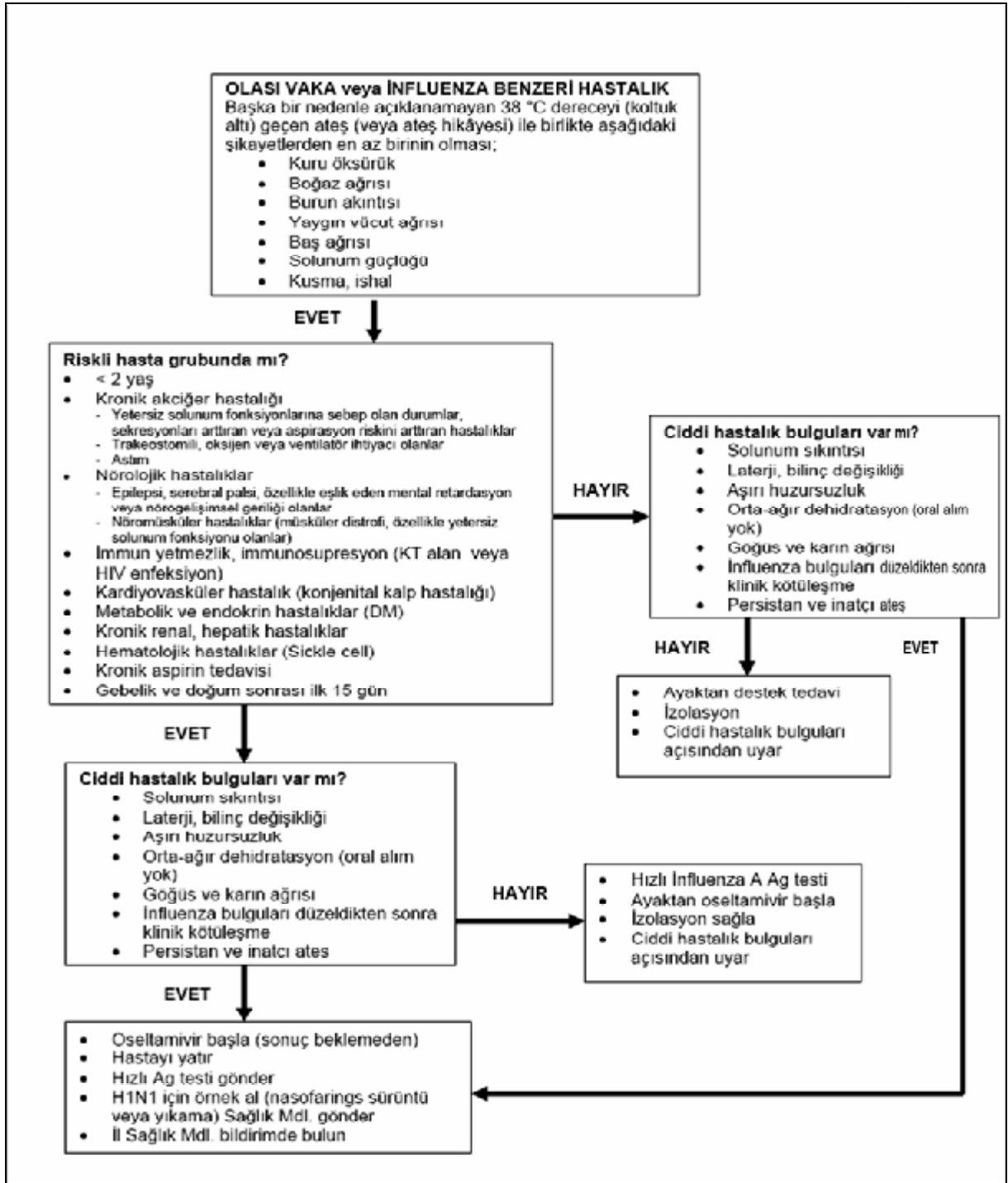
Olası pandemik (H1N1) 2009 gribi vakası (Olası vaka) : Başka bir nedenle açıklanamayan 38⁰C dereceyi (koltuk altı) geçen ateş ve/veya ateş öyküsü ile birlikte vücut ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, öksürük, solunum güçlüğü, kusma, ishal şikâyetlerden en az birinin varlığıdır (67). Pandemi döneminde "olası pandemik (H1N1) 2009 gribi vaka tanımı" grip benzeri hastalık tanımı olarak kullanılmıştır (67).

Doğrulanmış pandemik (H1N1) 2009 gribi vakası (Kesin vaka): Olası pandemik grip olgusundan alınan sekresyon örneğinde real time RT-PCR veya virüs kültürü ile T.C Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen laboratuvarlarda pandemik influenza 2009 A/H1N1 saptanan vakadır (67).

Pandemiye hazırlık döneminde Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi başhekimlik kriz masası oluşturuldu. Çocuk acil servisinde grip benzeri hastalık bulgusu olan hastalara yaklaşım algoritmaları, laboratuvar testleri, tedavi ve profilaksi endikasyonları belirlendi. Ayrıca hasta izlem formları ve ailelere yönelik bilgi formları hazırlandı. Acil servise maske, dezenfektan, koruyucu önlük temin edildi. Yatırılması gereken hastalar için servisler düzenlendi, önce kulak burun boğaz servisinde sonra enfeksiyon hastalıkları servisinde çocuk hastalar için oda ayrıldı.

Çocuk acil servisine grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran hastalara yaklaşım algoritması T.C Sağlık Bakanlığı ve CDC vaka yönetim şemaları kullanılarak oluşturulmuştur (Tablo 8) (41,67).

Tablo 8: Pandemik İnflüenza 2009 A/H1N1 hasta yaklaşım algoritması



Grip benzeri hastalık bulguları ile acil servise başvuran hastalardan pandemik influenza olası tanısı düşünülen hastalar 01.09.2009 tarihinden itibaren uluslararası ICD-10 kodlaması sistemine göre J-10 (influenza, belirlenmiş influenza virüsüne bağlı) ve J-11 (influenza , virüs belirlenmemiş) kodları ile günlük olarak hastanemiz arşivine iletilmiş ve

oradan da İzmir İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilmiştir. İl Sağlık Müdürlüğüne bildiri yapılan hastaların sayısı ve yaş dağılımı çalışmamızda pandeminin hastanemiz acil servisine olan hasta yükü artışının değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bildirimi yapılan hastalardan “Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisi Pandemik İnfluenza A/H1N1 İzlem Formu” doldurulan hastaların verileri kaydedilmiştir (Ek-1; Form). Çocuk Acil Servisinde doldurulan “Pandemik İnfluenza A/H1N1 İzlem Formu” ‘ndan hastaların demografik ve klinik özellikleri, risk grupları, muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, antiviral tedavi alıp-almadığı, aşılama durumu, hastaneye yatışları, mortalite ve morbidite verileri kaydedilmiştir. İzlem formu doldurulan ve verileri tam olan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Formlar hastane arşivindeki hasta dosyalarından elde edilmiştir.

3.1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi:

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisine grip benzeri hastalık belirtileri ile Eylül 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında başvuran hastaların cinsiyetleri ve yaşları değerlendirilmiştir.

3.2. Grip Benzeri Hastalık Bulguları Olan Hastaların Semptomlarının Değerlendirilmesi:

Grip benzeri hastalık bulguları; CDC ve T.C Sağlık Bakanlığı vaka yönetim rehberleri kullanılarak belirlenmiştir (41,67).

a. Ateş varlığı ve derecesi:

b. Öksürük

c. Burun akıntısı

d.Boğaz ağrısı

e.Vücut ağrısı

f.Baş ağrısı

g.Kusma-İshal

h.Solunum sıkıntısı

Hastaların acil servise başvuruncaya kadar olan toplam semptom süresi de çalışmada değerlendirilmiştir. Tüm hastaların ateş derecesi koltuk altından civalı termometre ile ölçülerek kaydedilmiştir. Çalışmamızda çocuk acil serviste ölçülen ateş derecesi 3 gruba ayrılarak incelenmiştir.

- a. Acil serviste ölçülen ateşi olmayanlar (Ateş $\leq 37.9^{\circ}\text{C}$)
 - I. Acil servise başvuru öncesi aile tarafından ifade edilen ateş yüksekliği olmayanlar
 - II. Acil servise başvuru öncesi aile tarafından ifade edilen ateş yüksekliği olanlar
- b. Acil serviste ölçülen ateşi $38-38.9^{\circ}\text{C}$ ateşi olanlar
- c. Acil serviste ölçülen ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateşi olanlar

Üç yaşından küçük çocuklarda boğaz ağrısı, myalji ve baş ağrısı semptomları değerlendirilmeye alınmamıştır.

3.3. İnfluenza ilişkili komplikasyonların gelişimine neden olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi:

İnfluenza hastalığı komplikasyonları gelişimi için risk gruplarının belirlenmesinde T.C Sağlık Bakanlığı ve CDC vaka yönetim rehberleri kullanılmıştır (41,67).

Pandemik influenza komplikasyonları gelişimi için risk grupları;

- a. < 2 yaş olan çocuklar
- b. Kronik akciğer hastalığı:
 - Astım
 - Yetersiz solunum fonksiyonuna sebep olan durumlar, sekresyonu veya aspirasyon riskini artıran hastalıklar
 - Trakeostomi, oksijen veya ventilatör ihtiyacı olanlar
- c. Nörolojik hastalıklar:
 - Konvülsiyon (Febril, Afebril)
 - Serebral palsi (özellikle eşlik eden mental retardasyon veya nörogelişimsel geriliği olanlar)
 - Nöromusküler Hastalıklar (Musküler Distrofi)
- d. Kardiyovasküler hastalıklar:
 - Konjenital kalp hastalığı olanlar

- e. Metabolik ve endokrin hastalıklar:
 - Diabetes Mellitus
 - Doğumsal Metabolik Hastalıklar
- f. Kronik renal-hepatik hastalıklar:
- g. Hematolojik hastalıklar
 - Orak hücreli anemisi olanlar
- h. Kronik aspirin tedavisi alanlar
- i. İmmünyetmezlik ve İmmünyesüpresyonu olan hastalar
 - Primer İmmünyetmezlik Hastaları
 - Sekonder İmmünyetmezlik Hastaları (Kemoterapi alanlar, HIV enfeksiyonu olanlar vb...)
- j. Obezite olarak belirlenmiştir.

3.4.İnfluenza Enfeksiyonunda Ciddi Hastalık Bulgularının Değerlendirilmesi:

Ciddi hastalık bulguları tanımlaması; T.C Sağlık Bakanlığı ve CDC vaka yönetim rehberleri kullanılarak yapılmıştır (41,67).

- a. Hastanın genel durumunun kötü olması
- b. Solunum sıkıntısı olması
- c. Bilinç değişikliği olması
- d. Konvülzyon geçirmesi
- e. Aşırı huzursuzluk olması
- f. Orta-ağır dehidratasyon olması
- g. Grip bulguları düzeldikten sonra klinik kötüleşme olması
- h. Persistan ve inatçı ateş olması

Çalışmada ciddi hastalık bulguları olarak değerlendirilmiştir.

3.5.Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi:

Tüm hastaların muayeneleri ve klinik değerlendirmeleri Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli doktorlar tarafından yapılmıştır. Hastaların doktorlar tarafından kaydedilmiş olan anamnez, muayene, laboratuvar ve tedavi bulguları çalışmada değerlendirilmiştir.

3.6.Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi:

Laboratuvar tetkiki yapılan hastaların;

- a. Tam kan sayımı
- b. C-reaktif protein (CRP)
- c. P/A Akciğer grafisi
- d. İnfluenza hızlı antijen testi
- e. Real Time PCR test sonuçları kaydedilmiştir.

Hastaların lökosit sayısı; hasta yaşına göre normal lökosit değerleri ile kıyaslanmıştır. Lökosit sayısı hasta yaşına göre normal değerlerin alt sınırının altında ise; lökopeni, hasta yaşına göre normal değerlerin üst sınırının üzerinde ise; lökositoz olarak değerlendirilmiştir (86).

CRP ölçümü için kullanılan kitin cut-off değeri 8,02mg/dL olmasından dolayı bu değer sınır olarak belirlenmiştir.

Pandemik influenza döneminde çocuk acil servise grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran influenza hastalığı komplikasyonları gelişimi için riskli gruplarda olan ve/veya influenza hastalığı ciddi hastalık bulgusu olanlardan nazal aspiratta influenza A/B hızlı antijen testi çalışılmıştır. Nazofarinks aspiratları; ince çaplı bir kataterin hasta burnuna yerleştirilerek vakum uygulanmasıyla alınmıştır. Alınan örnekler viral transport tüpünün içine yerleştirilerek laboratuvara gönderilmiştir. Laboratuvarda Becton Dickinson Directigen EZ Flu A+B influenza hızlı antijen kiti ile influenza A ve B antijen varlığı araştırılmıştır (Şekil 6). Hastaların hızlı antijen test sonuçları kaydedilmiştir. T.C Sağlık Bakanlığı'nın yasaklaması nedeniyle 11.11.2009 tarihinden itibaren hastanemizde influenza antijen saptamada kullanılan hızlı testlerin kullanılması durdurulmuştur.



Şekil 6: İnfluenza hızlı antijen kiti (Becton Dickinson Directigen EZ Flu A+B)

Ülkemizde Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 kesin tanısı Dünya Sağlık Örgütü tarafından grip referans laboratuvarı kabul edilen iki merkezde “real-time” RT-PCR testleri ile konmuştur. Bu iki merkez Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Laboratuvarı ve İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı’ndaki İnfluenza Laboratuvarıdır. DSÖ tarafından ulusal influenza merkezi olarak kabul edilen bu iki kuruluşa CDC tarafından gönderilen “real-time” RT-PCR reaktifleri ve protokolü kullanılarak pandemik influenza 2009 A/H1N1 virüs kesin tanısı konulmaktadır (87). İzmir ilinden gönderilen örnekler ayrıca T.C Sağlık Bakanlığı bünyesindeki İzmir Hıfzısıhha Enstitüsünde pandemik influenza 2009 A/H1N1 real-time RT-PCR tekniği ile çalışılmıştır (70).

Orofaringeal sürüntü örnekleri, sürüntü çubuğu orofarinksin dibine kadar sokularak, kolumnar epitelyum hücrelerinin iyice toplanmasını sağlayacak şekilde kuvvetle çevrilerek alınmıştır. Alınan örnekler viral transport besiyeri içine yerleştirilerek İzmir İl Sağlık Müdürlüğü’ne gönderilmiştir. Örnekler İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile pandemik influenza 2009 A/H1N1 RT-PCR testi çalışılan T.C Sağlık Bakanlığı bünyesindeki laboratuvarlara gönderilmiştir ve laboratuvarlardan gelen sonuçlar kaydedilmiştir. Pandemik influenza A/H1N1 RT-PCR testleri pandeminin başlarında ayaktan hastalara da yapılabilirken, hasta sayısının ve test talebinin çok artması nedeniyle RT-PCR testinin yapılması T.C Sağlık Bakanlığı tarafından sadece yatan hastalar ile sınırlandırılmıştır. Ayaktan hasta örnekleri 2009 Ekim ayından itibaren alınmamıştır, sadece yatan hastalardan örnek çalışılabilmiştir.

3.7.Antiviral Tedavi ve Profilaksi Uygulamasının Değerlendirilmesi:

Çocuk Acil Serviste tedavi ve profilaksi uygulaması T.C Sağlık Bakanlığı ve CDC’nin profilaksi ve tedavi rehberleri kullanılarak yapılmıştır (41,67).

3.7.1.Profilaksi verilme endikasyonları;

Çocuk Acil Serviste; influenza komplikasyonları açısından risk grubunda olan, pandemik influenza tanısı kesin, olası veya şüpheli hasta ile enfeksiyon döneminde (klinik bulgular başlamadan bir gün öncesinden ateş düştükten sonraki 24 saate kadar) yakın temasta bulunan kişilere profilaksi başlanılmıştır. Okul, kamp ve diğer toplu alanlarda bulunma sonrası potansiyel temas düşünülerek sağlıklı çocuklara temas sonrası kemoprofilaksi başlanılmamıştır. Profilaksi; enfeksiyonlu bir kişi ile son temastan sonra 48 saat geçti ise başlanılmamıştır.

Ülkemizde ve ilimizde ilk vakalar saptandığında hastalıklı kişiyle temasta bulunanlara profilaktik tedavi verilmiştir. Çalışmamızda %0.5 hastaya profilaksi başlandığı görülmüştür.

Fakat Eylül 2009'dan itibaren hastalığın ülkemizde ve ilimizde yayılımının hızlı olması nedeniyle profilaksiden vazgeçilmiştir. Çocuk Acil Serviste de 2009 Eylül ayı itibari ile proflaksi uygulamasından vazgeçilmiştir. Şüpheli temas sonrası çocukların izlenerek erken tedavi başlanması kemoproflaksiye alternatif olarak daha çok uygulanmıştır.

3.7.2.Tedavi verilme endikasyonları:

- 1.Hastaneye yatış gerektiren şüpheli veya kesin influenzalı tüm hastalara
- 2.İnfluenza ilişkili komplikasyonlar için risk gurubunda olup ayaktan izlenecek hastalara
- 3.İnfluenza ilişkili komplikasyonlar için risk grubunda bulunmayan ancak ciddi hastalık bulguları taşıyan hastalara antiviral tedavi verilmiştir.

Tedavi kararı verilen hastalara, labaratuvar sonuçları beklenmeden ve mümkün olan en kısa zamanda (tercihen hastalık bulgularının ortaya çıktığı ilk 48 saat içinde) antiviral tedavi başlanılmıştır.

Acil serviste pandemik influenza A/H1N1 tedavi ve proflaksi ilaç dozları Tablo 9'da gösterilmiştir. T.C Sağlık Bakanlığı ve CDC vaka yönetim rehberleri kullanılarak oluşturulmuştur (41,67).

Tablo 9: Pandemik İnflueza 2009 A/H1N1 tedavi ve profilaksi ilaç dozları

Ajan, Grup		Tedavi (5 gün)	Profilaksi (10 gün)
Oseltamivir (Tamiflu 75 mg 10 kapsül; Tamiflu süsp. 60 mg/5 ml)			
Yetişkin		150 mg/gün, iki dozda	75 mg günde tek doz
Çocuk ≥ 12 ay	< 15 kg	60 mg/gün, iki dozda	30 mg günde tek doz
	16-23 kg	90 mg /gün, iki dozda	45 mg günde tek doz
	24-40 kg	120 mg/gün, iki dozda	60 mg günde tek doz
	> 40 kg	150 mg/gün, iki dozda	75 mg günde tek doz
Çocuk < 12 ay	< 3 ay	24 mg/gün, iki dozda	Kullanımı için öneri yok
	3-5 ay	40 mg/gün, iki dozda	20 mg günde tek doz
	6-11 ay	50 mg/gün, iki dozda	25 mg günde tek doz
Zanamivir (7 yaş üzeri)*			
Yetişkin		İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg) günde iki doz	İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg) günde tek doz
Çocuk (7 yaş ve üzeri için)		İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg) günde iki doz	İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg toplam) günde tek doz

* Astım ve kronik opstrüktif akciğer hastalığı olan çocuk ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir

3.8.Yatırılan Hastaların Değerlendirilmesi:

Hastaneye yatırılan hastaların yatırılma nedenleri, laboratuvar tetkikleri, uygulanan tedaviler, gelişen komplikasyonlar, yatış süreleri, mortalite ve morbiditeleri değerlendirilmiştir.

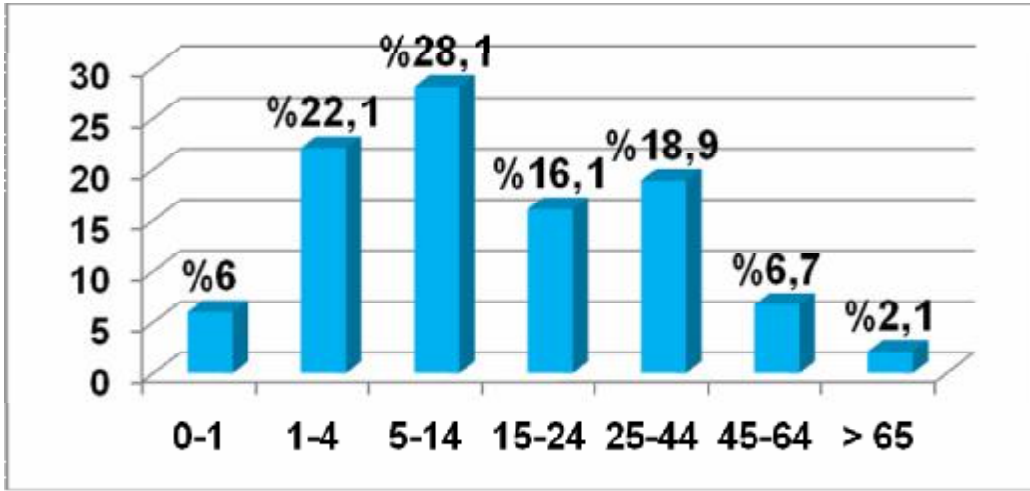
3.9.İstatistiksel Analiz:

İstatistik değerlendirme SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve yüzde olarak ifade edildi. İnfluenza hızlı antijen testinin, RT-PCR testine göre geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik verilerin analizi için Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR:

4.1.Grip Benzeri Hastalık Tanısı ile Bildirimi Yapılan Olguların Değerlendirilmesi:

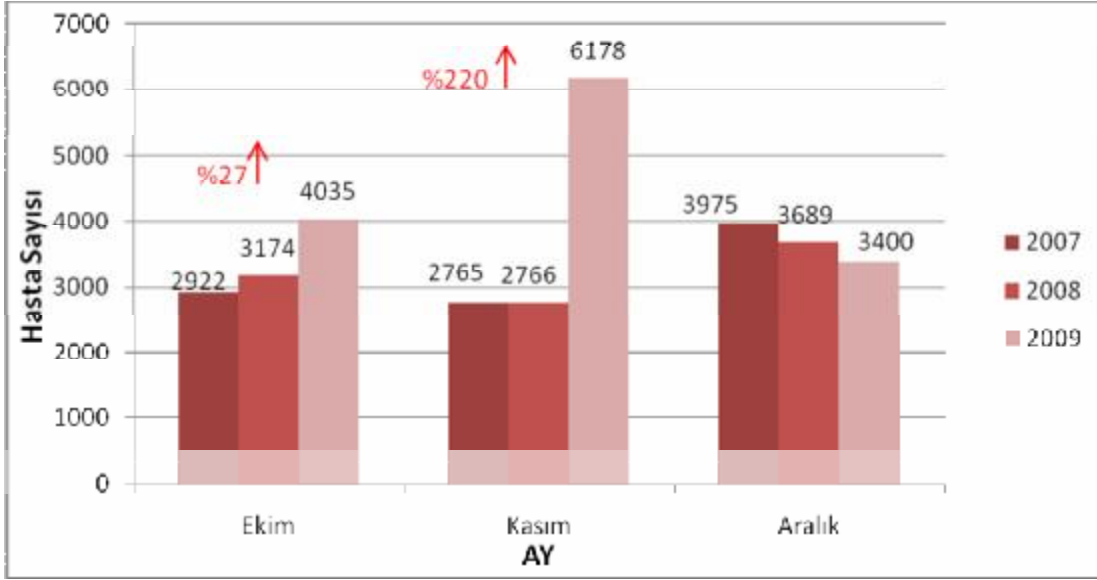
Eylül 2009- Mart 2010 tarihleri arasında grip benzeri hastalık olarak değerlendirilerek, ICD-10 kodlanması ile İzmir İl Sağlık Müdürlüğü'ne toplam 5507 olgu bildirim yapılmıştır. Bu hastaların yüzde %66'sının (n=3646) çocuk hasta olduğu saptanmıştır. Hasta sayısının yaşa göre dağılımı (erişkin dahil) grafik-1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Grip benzeri benzeri hastalık tanısı ile bildirim yapılan hastaların yaş dağılımı (Erişkin dahil)

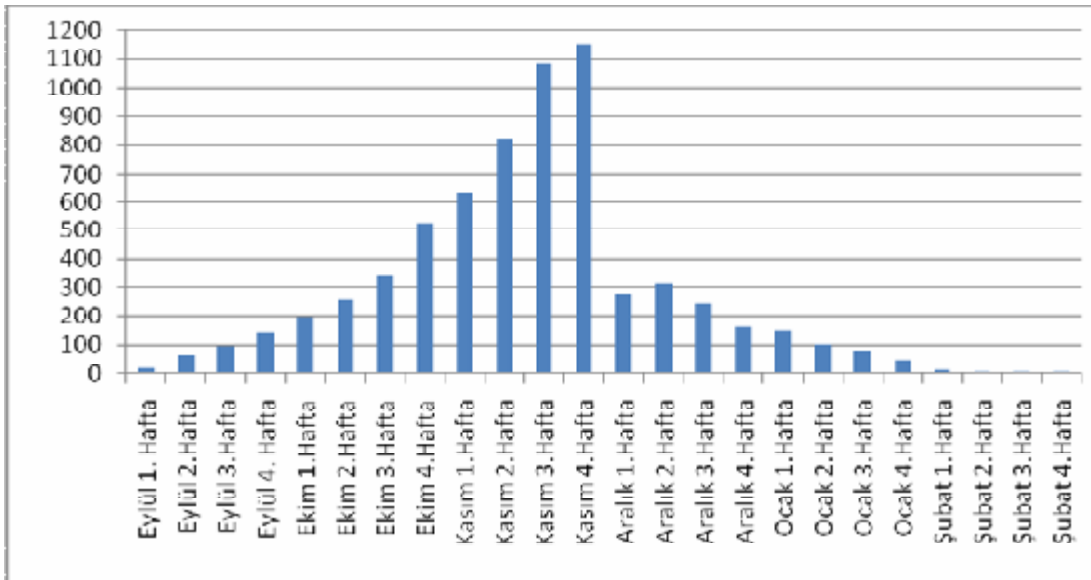
Pandemiden en fazla etkilenen yaş grubunun okul çocukları ve genç erişkinler (5-44 yaş arası) olduğu görülmüştür.

Önceki yıllarda aynı dönemlere göre; Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne başvuran hasta sayısının pandemi döneminde %220 oranında arttığı görülmüştür (Grafik 2).



Grafik 2: Pandemik İnflüzanın acil servis hasta yükü üzerine etkisi

Çalışmamızda pandemi döneminde Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisi'nden grip benzeri hastalık tanısı ile İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapılan haftalık hasta sayısı incelenmiştir. Hasta sayısının 2009 eylül ayının ilk haftasından itibaren artmaya başladığı, kasım ayının 3 ve 4. haftasında en yüksek seviye ulaştığı ve aralık ayı ile beraber hızla azaldığı görülmüştür (Grafik 3).



Grafik 3: Grip benzeri hastalık (GBH) tanısı ile görülen hastaların haftalık dağılımı

4.2.Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi:

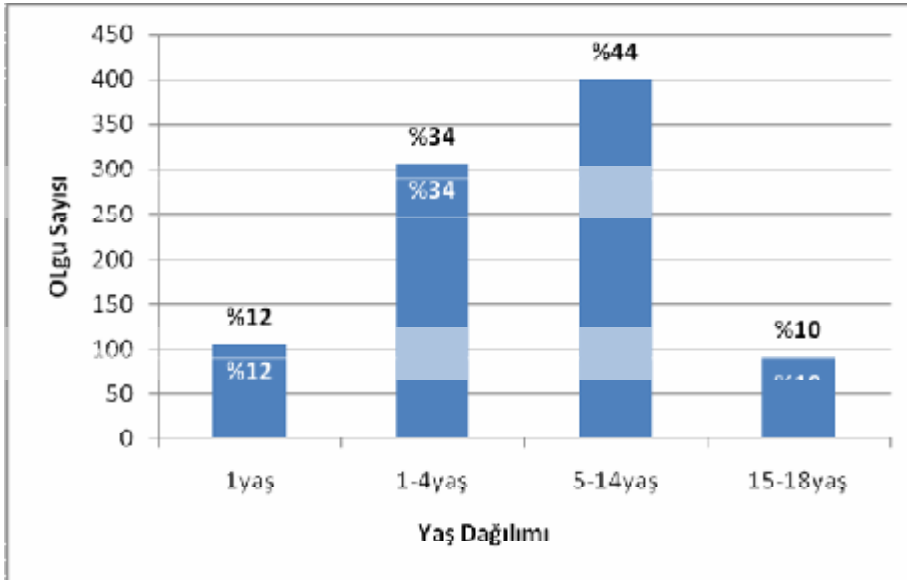
Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisine grip benzeri hastalık kliniği ile Eylül 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında başvuran ve ICD-10 kodlaması ile İzmir İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapılan olgulardan izlem formu doldurulan ve verileri tam olan 902 hastanın demografik ve klinik özellikleri, risk grupları, muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, antiviral tedavileri, aşılanma durumu, hastane yatışları, mortalite ve morbiditeleri değerlendirilmiştir.

4.2.1.Hastaların cinsiyeti:

İncelediğimiz olguların 501'i (%55) erkek, 401'i (%45) kız olarak saptanmıştır.

4.2.2.Hastaların Yaşı:

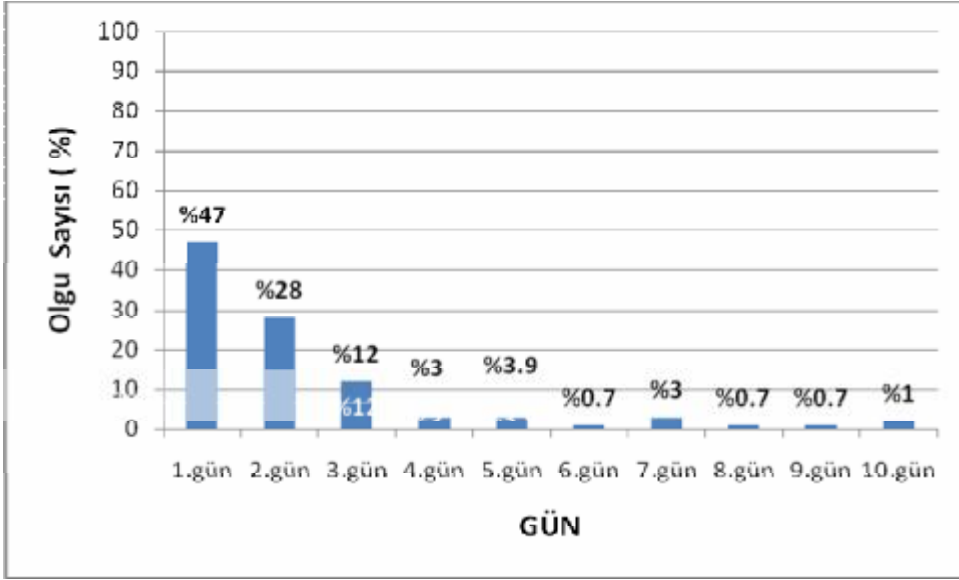
Çalışmamızda değerlendirilen 902 hastanın yaş ortalaması 73.4 ± 56.1 ay (median: 60.0 ay) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı grafik 4'de gösterilmiştir. En fazla 5-14 yaş arası hastaların pandemiden etkilendiği görülmüştür.



Grafik 4 : Olguların yaş dağılımı

4.2.3.Hastaların Semptom Süresi:

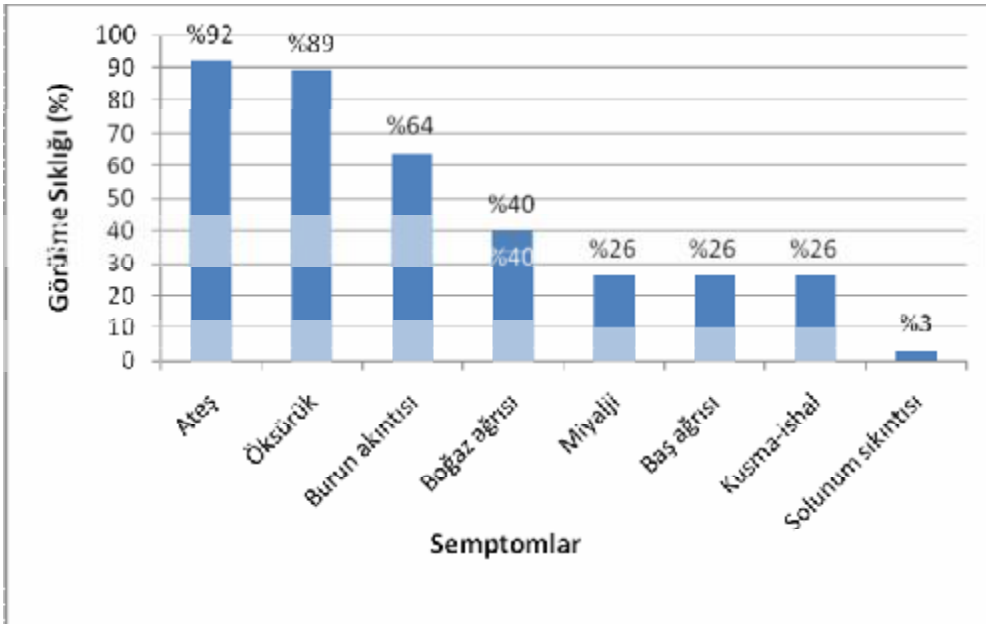
Hastaların çocuk acil servise başvurmadan önce geçen semptom süresi 1 ile 10 gün arasında değişmekte olup, ortalama semptom süresi 2.03 ± 1.55 gün olarak saptanmıştır. Olguların %75'inin bulguların başlamasından sonraki ilk 2 günü içinde acil servise başvurduğu görülmüştür (Grafik 5).



Grafik5: Olguların semptom süreleri

4.2.4.Acil servise başvuru semptomları:

Değerlendirdiğimiz olguların tamamında influenza hastalığının klinik tanımlaması olan ateş ve / veya ateş öyküsü ile birlikte öksürük, yaygın vücut ağrısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kusma, ishal bulgularından birisinin varlığı mevcuttu. Acil servise GBH kliniği ile başvuran hastalarda en sık görülen bulgu ateş (%92) olarak saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla öksürük (%89), burun akıntısı (%64), boğaz ağrısı (%40), miyalji (%26), baş ağrısı (%26), kusma-ishal (%26), solunum sıkıntısı (%3) olduğu görülmüştür (Grafik 6).

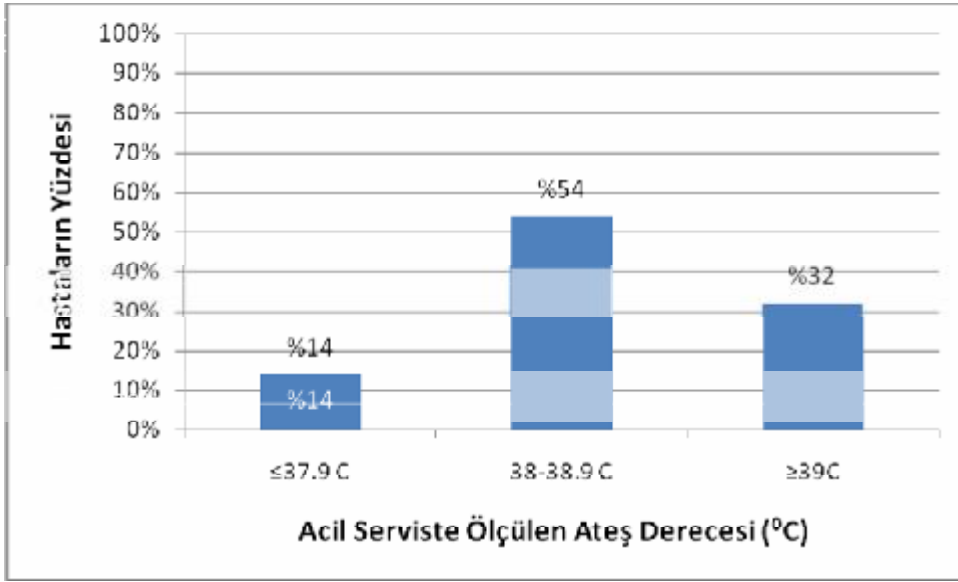


Grafik 6: Hastaların başvuru semptomları

Hastalardan 132 (%14) tanesinin acil serviste ölçülen ateşi ≤ 37.9 °C olarak bulunmuştur. Bu hastalardan 67 (%7,1) tanesinin acil servise başvuru öncesi aile tarafından ifade edilen ateş yüksekliği olduğu, geri kalan 65 (%6,9) hastanın ise acil servise başvuru öncesi aile tarafından ifade edilen ateş yüksekliği olmadığı görülmüştür.

Hastaların 486 (%54) tanesinde çocuk acil serviste ölçülen ateşin 38 -38.9 °C arası olduğu görülmüştür.

Hastaların 284 (%32) tanesinde çocuk acil serviste ölçülen ateş ≥ 39 °C olduğu bulunmuştur (Grafik 7).



Grafik7: Olguların Acil Serviste Ölçülen Ateş Derecesi

4.2.5. İnfluenza ilişkili komplikasyon gelişimi açısından hastaların taşıdığı risk faktörlerinin analizi:

Çalışmada incelediğimiz 902 hastanın yarısı (%50) influenza ilişkili komplikasyonlar için risk faktörü taşımaktaydı. Hastalarımızın sahip olduğu risk faktörleri; en sık hasta yaşının ikiden küçük olması (%50,1), ikinci sıklıkta kronik akciğer hastalığı (%35,5) ve üçüncü sıklıkta nörolojik hastalık (%5,1) olarak saptanmıştır. Risk faktörü olan hastaların % 85'ine tedavi verildiği görülmüştür (Tablo 10).

Tablo 10: İnfluenza ilişkili komplikasyonlar için hastaların risk faktörleri:

Risk Faktörü	n, (%)
< 2yaş	226 (50,1)
Kronik Akciğer Hastalığı	160 (35,5)
Nörolojik Hastalık	23 (5,1)
İmmunyetmezlik	6 (1,3)
Kalp Hastalığı	12 (2,7)
Metabolizma ve Endokrin Hastalıkları	10 (2,2)
Renal-Hepatik Hastalık	8 (1,8)
Hematolojik Hastalık	4 (0,9)
Aspirin Kullanımı	2 (0,4)
TOPLAM	451 (100)

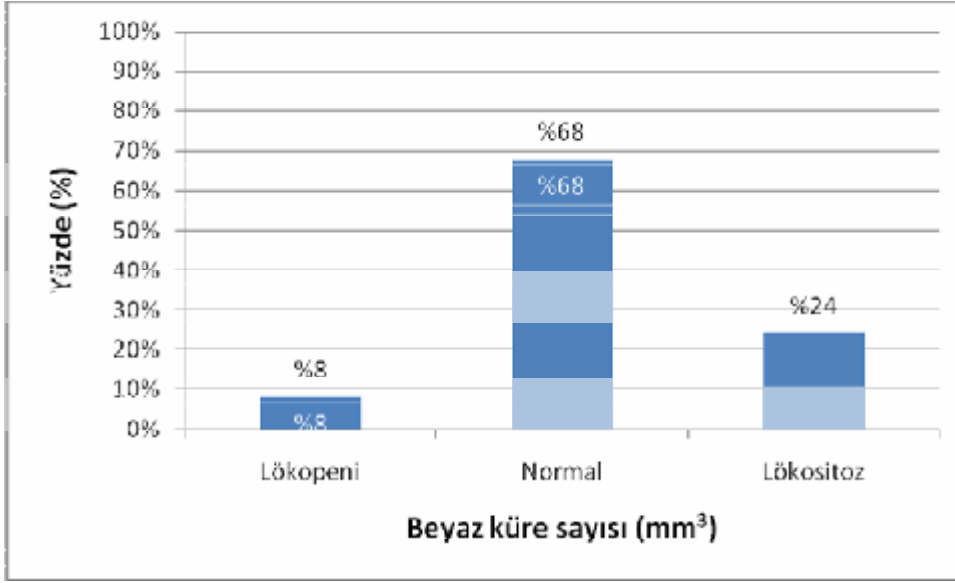
4.2.6.Ciddi hastalık bulguları olan hastalar:

Değerlendirdiğimiz hastaların 27 (%3) tanesinde influenza enfeksiyonuyla ilişkili ciddi hastalık bulgusu saptanmıştır. En sık ciddi hastalık bulgusu olarak 24 (%89) hastada solunum sıkıntısı tespit edilmiştir. Diğer üç hastadan birinde orta-ağır dehidratasyon ve oral alım bozukluğu, bir hastada bilinç değişikliği ve bir hastada da febril konvülsyon saptanmıştır. İnfluenza enfeksiyonu ilişkili ciddi hastalık bulgusu saptananların % 77'sinde influenza ilişkili komplikasyonların gelişimi için risk faktörü mevcuttu. Ciddi hastalık bulgusu olan tüm hastaların hastaneye yatırıldığı ve hepsine antiviral tedavi verildiği saptanmıştır.

4.2.7.Hastaların laboratuvar bulguları:

4.2.7.1.Hastaların lökosit değerleri :

Değerlendirilen hastaların 111 (%12) tanesinden tam kan sayımı yapıldığı görüldü. Lökosit sayısı ortalama 10000 ± 5000 ($1700-22400$) mm^3 saptandı. Hastaların %8'inde lökopeni, %24'ünde lökositoz olduğu görüldü. Hastaların büyük çoğunluğunda lökosit sayısının yaşa göre normal sınırlar içinde olduğu görüldü (Grafik 8).



Grafik 8: Hastaların beyaz küre değerleri

4.2.7.2.Hastaların CRP değerleri:

Çalışmaya alınan 902 hastaların 111 (%12) tanesinden CRP tetkiki yapıldığı görüldü. CRP düzeyi ortalama 16.5 ± 26.4 mg/dL (0.2-193) olarak saptandı. 61 (%55) hastanın CRP' değeri normal, 50 (%45) hastanın CRP değeri yüksek saptandı.

4.2.7.3.Hastaların P/A Akciğer grafileri:

Solunum sistemi muayene bulgusu saptanan 58 (%6.4) hastanın tamamına akciğer grafisi çekildiği saptanmıştır. Çekilen akciğer grafilerinin 44 (%75) tanesinde radyolojik bulgu saptandığı, radyolojik bulgu olarak da 23 (%52) hastada konsolidasyon, 21 (%48) hastada peribronşial belirginleşme ve havalanma artışı olduğu görülmüştür.

Solunum sistemi muayene bulgusu olan 58 hastadan 24 (%41) tanesinin hastaneye yatırıldığı görüldü. Diğer 34 (%59) hastanın çocuk acil serviste takip ve tedavi edildiği saptandı. Akciğer grafisinde radyolojik bulgu olan ve influenza hastalığı ciddi hastalık bulguları olmadığı için yatırılmayan hastaların tamamında muayenede ekspiryum uzunluğu, sibilan veya ronflan ronküs olduğu görülmüştür. Çocuk acil serviste solunum sistemi muayene bulgusu olması nedeniyle takip edilen hiçbir hastada ciddi hastalık bulguları gelişmediği görülmüştür. Solunum sistemi muayene bulgusu olan 58 hastanın tamamına antiviral tedavi başlandığı tesbit edilmiştir.

4.2.7.4. İnfluenza hızlı antijen ve RT-PCR sonuçları:

Çalışmada 487 (%54) hastaya hızlı antijen testi yapıldığı ve 203 (%42) hastanın hızlı antijen testi sonucunun pozitif olduğu görüldü.

Ateşi ≤ 37.9 °C olan 132 hastanın 59'una influenza hızlı antijen testi yapıldığı, 57 (%97) hastanın influenza hızlı antijen testi negatif, 2 (%3) hastanın ise pozitif saptandığı görüldü. İnfluenza hızlı antijen testi pozitif olan iki hastanın da acil servise başvuru öncesi aile tarafından ifade edilen ateş yüksekliği olduğu saptandı.

Ateşi 38 -38.9 °C arası olan 486 (%54) hastanın 257'sine influenza hızlı test yapıldığı ve 82 (%32) tanesinin pozitif, 175 (%68) tanesinin negatif saptandığı görüldü.

Ateşi ≥ 39 °C olan 284 (%32) hastanın 171'ine influenza hızlı antijen testi yapıldığı. 119 (%70) hastada pozitif, 52 (%30) hastada negatif saptandığı görüldü.

Hastalarda ölçülen ateş derecesi arttıkça, influenza hızlı antijen testi pozitifliğinin de arttığı saptanmıştır (p<0.001).

Değerlendirilen hastalardan 24 (%3) tanesine pandemik influenza A /H1N1 RT-PCR testi yapıldığı ve RT-PCR testi yapılan hastaların 16 (%67) tanesinin pozitif, 8 (%33) tanesinin negatif saptandığı görüldü

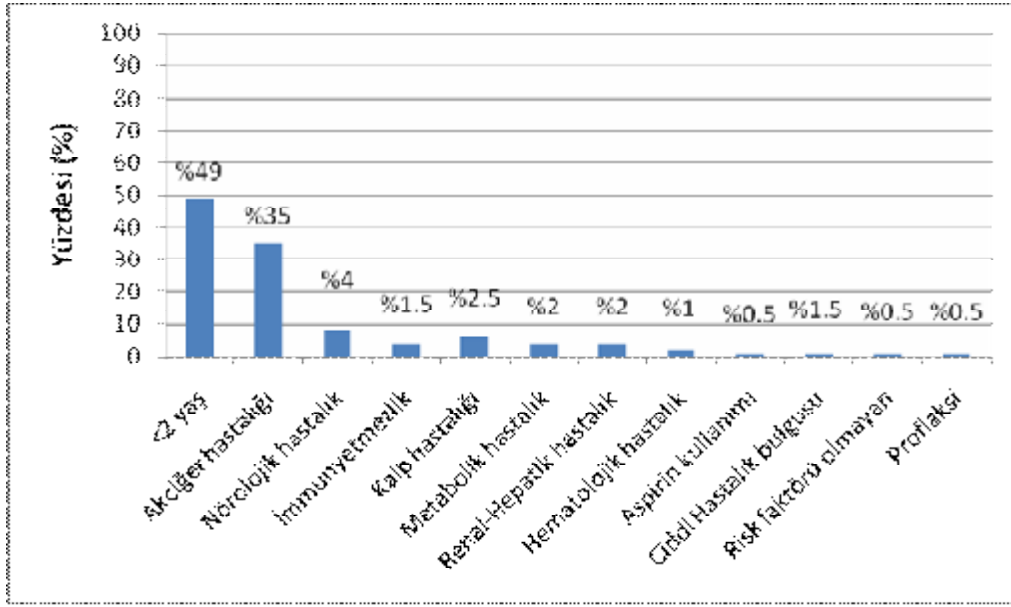
Çalışmada kullanılan hızlı antijen testinin duyarlılık ve özgüllüğü Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 tanısında altın standart test olan RT-PCR testi ile kıyaslandı. RT-PCR pozitif saptanan 16 hastanın 15 (%93)'inde influenza hızlı antijen testi pozitif saptanmıştır. Testin duyarlılığı %93, pozitif prediktif değeri %83 olarak hesaplanmıştır. Pandemik influenza RT-PCR testi negatif olan 8 hastanın 5 (%63)'inde influenza hızlı antijen testinin negatif olduğu saptanmıştır. Testin özgüllüğü %63, negatif prediktif değeri %83 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: RT-PCR ile influenza hızlı antijen test sonuçlarının kıyaslanması

Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 RT-PCR testi (n:24)	İnfluenza Hızlı Antijen Testi (n:24)	
	Pozitif (n:18)	Negatif (n:6)
Pozitif (n:16)	15	1
Negatif (n:8)	3	5

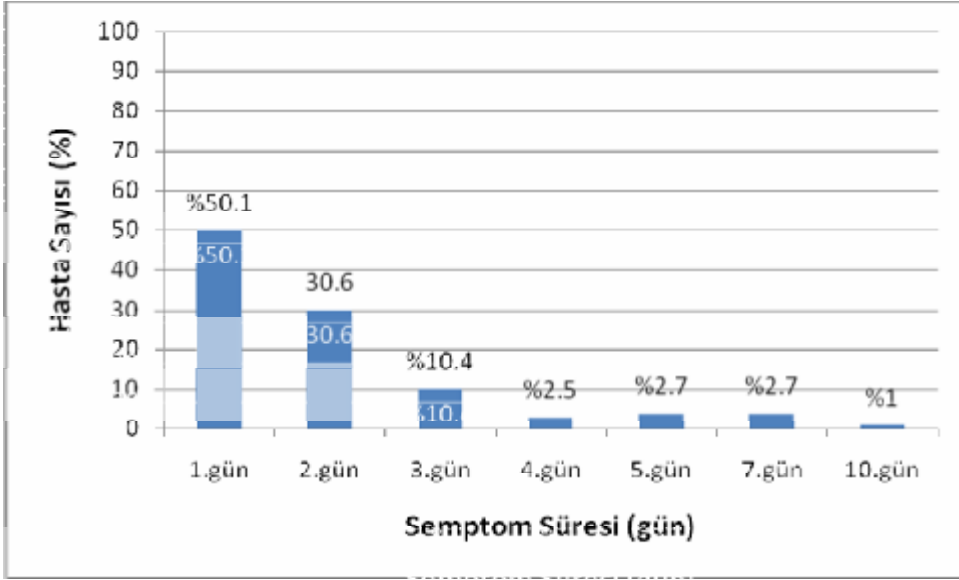
4.2.8. Antiviral Tedavi Verilen Hastalar:

Çalışmada incelenen 902 hastadan 395 (%44) hastaya antiviral tedavi verildiği görüldü. Tedavi verilen 384 (%97,5) hastada risk faktörü mevcuttu. 11(%2,5) hastaya ise influenza komplikasyonları gelişimi için risk faktörü olmadan antiviral tedavi verildiği görüldü. 11 hastanın 6 (%1.6) tanesine risk faktörü olmadan ciddi hastalık bulgusu nedeniyle tedavi verildiği, diğer 5 (%1.4) hastaya ise ülkemizde pandemik virüs enfeksiyonu yaygınlaşmadan önceki dönemde (Eylül 2009 öncesi) virüs yayılımının önlenmesi için risk faktörü ve ciddi hastalık bulgusu olmadan tedavi verildiği görülmüştür (Grafik 9).



Grafik 9: Antiviral tedavi başlanma endikasyonları

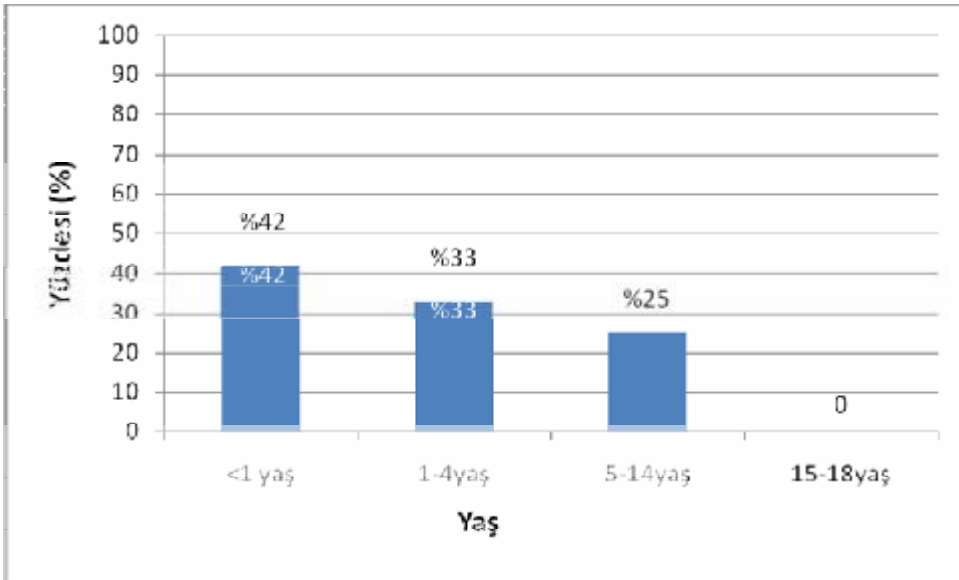
Çalışmada antiviral tedavi başlanan hastalara semptomlarının kaçınıcı gününde tedavi başlandığı değerlendirilmiştir. Grip benzeri hastalık olarak değerlendirilen ve tedavi başlanan 395 hastanın 198 (%50.1) tanesine semptomların birinci gününde, 121 (%30.6) tanesine de semptomların ikinci gününde antiviral tedavi başlandığı görüldü. Yani antiviral tedavi başlanan hastaların %80.7'sine semptomların ilk 48 saati içinde tedavi başlanmıştır (Grafik10).



Grafik 10: Klinik bulguların süresi ile antiviral tedavi başlanma zamanı arasındaki ilişki

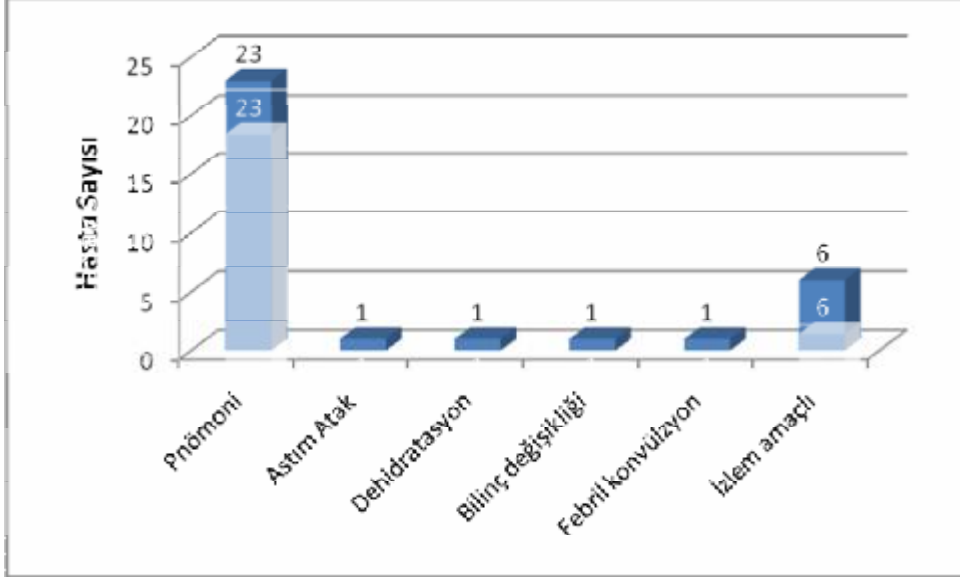
4.2.9.Pandemik İnfluenza Tanısı ile Yatırılan Hastalar:

GBH olarak değerlendirilen 33 hastanın yatırıldığı görülmüştür. Yatan hastaların 13 (%40) tanesinin erkek, 20 (%60) tanesinin kız olduğu saptanmıştır. Yatırılan hastaların yaşı 2 ay ile 144 ay arasındadır, yaş ortalaması 34.9 ± 41.4 (median: 18) aydır. Yatırılan hastaların %42'sinin bir yaşından, %75'inin ise beş yaşından küçük hastalar olduğu görülmüştür (Grafik 11). Yatan hastaların semptom süresi 1-10 gün arasındadır, ortalama semptom süresi 2.8 ± 2.3 gün olarak saptanmıştır.



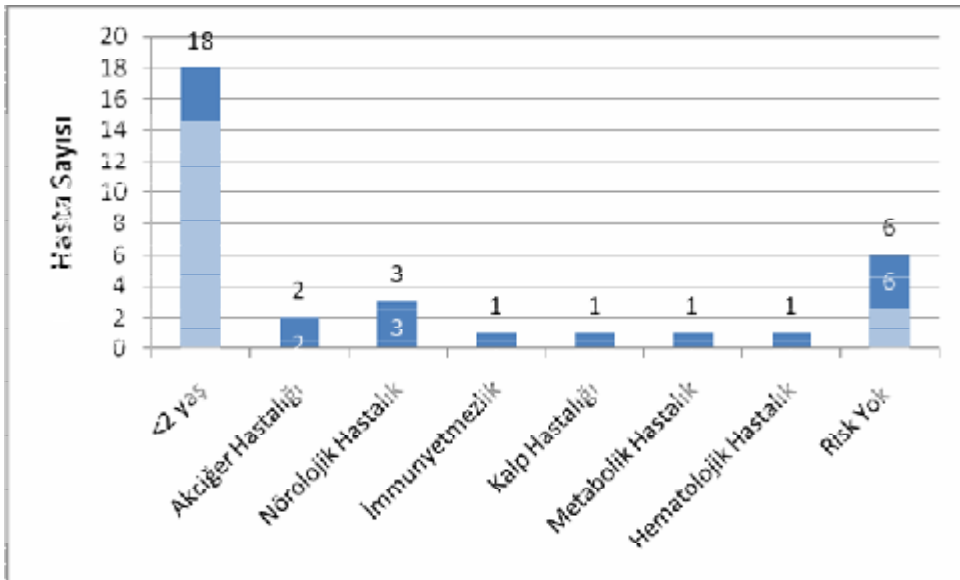
Grafik 11: GBH nedeniyle yatırılan hastaların yaş dağılımı

Yatırılan hastaların 27 (% 82) tanesinde ciddi hastalık bulgusu olduğu, 6 (%18) hastanın ise izlem amaçlı yatırıldı görüldü. Yirmi üç hastanın pnömoni, 1 hastanın astım atak, 1 hastanın febril konvüzyon, 1 hastanın dehidratasyon, 1 hastanın bilinç değişikliği nedeniyle yatırıldığı saptandı (Grafik 12).



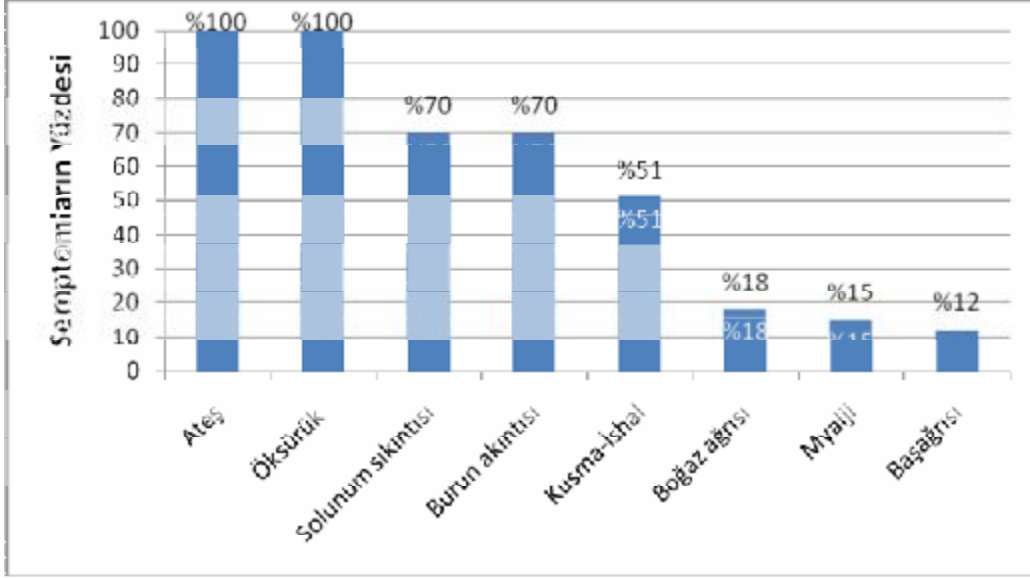
Grafik 12: GBH nedeniyle izlenen hastaların yatırılma endikasyonları

Yatırılan hastaların 27 (%82) tanesinde influenza ilişkili komplikasyonlar için risk faktörü mevcuttu, 6 (%18) hastanın ise risk faktörü olmadan ciddi hastalık bulguları olması nedeniyle yatırıldığı görüldü. Yatırılan hastalarda en sık görülen risk faktörü hasta yaşının ikiden küçük olması olarak bulundu (Grafik 13).



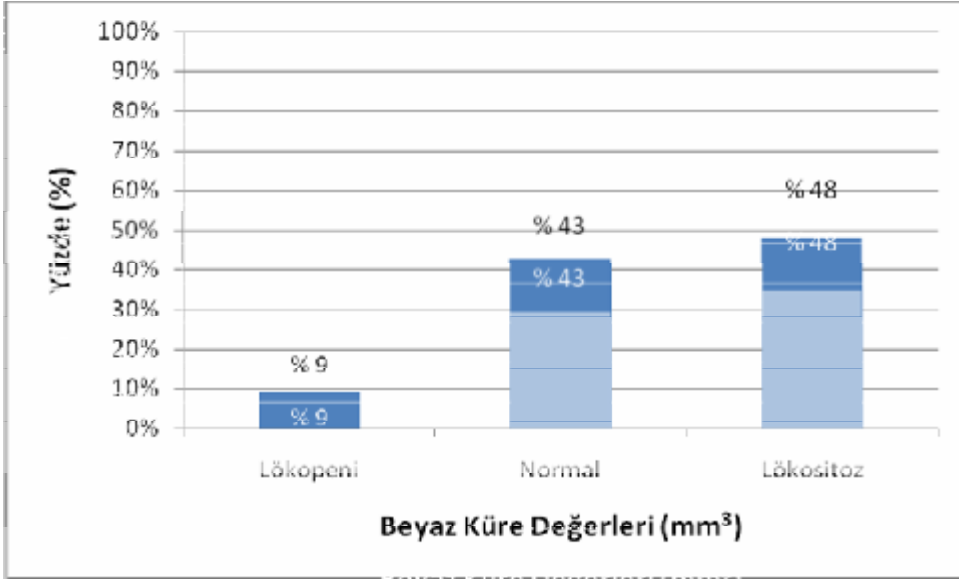
Grafik 13: GBH nedeniyle yatırılan hastalarda olan risk faktörleri

Yatırılan hastaların tamamında (%100) ateş ve öksürük, %70'inde solunum sıkıntısı, %70'inde burun akıntısı, %51'inde kusma-ışhal, %18'inde boğaz ağrısı, %15'inde vücut ağrısı, %12'sinde başağrısı olduğu görüldü (Grafik 14). Yatan hastaların ortalama ateşi 38.7 ± 0.6 °C saptandı. İnfluenza enfeksiyonu nedeniyle yatırılan hasta ve ayaktan izlenen hastaların ateş ortalaması kıyaslandığında istatistiksel olarak yatan hastaların ateşi derecesi ortalaması daha yüksek saptanmıştır. (p=0.008)



Grafik 14: GBH nedeniyle ile yatırılan hastaların semptomları

Yatırılan hastaların tamamının tam kan sayımı, CRP, ve akciğer grafisi tetkiklerinin yapıldığı saptandı. Yatırılan hastaların %9'unda lökopeni, %48'inde lökositoz olduğu görüldü. Yatırılan hastaların %43'ünde ise lökosit sayısının yaşa göre normal sınırlarda olduğu saptandı (Grafik 15).

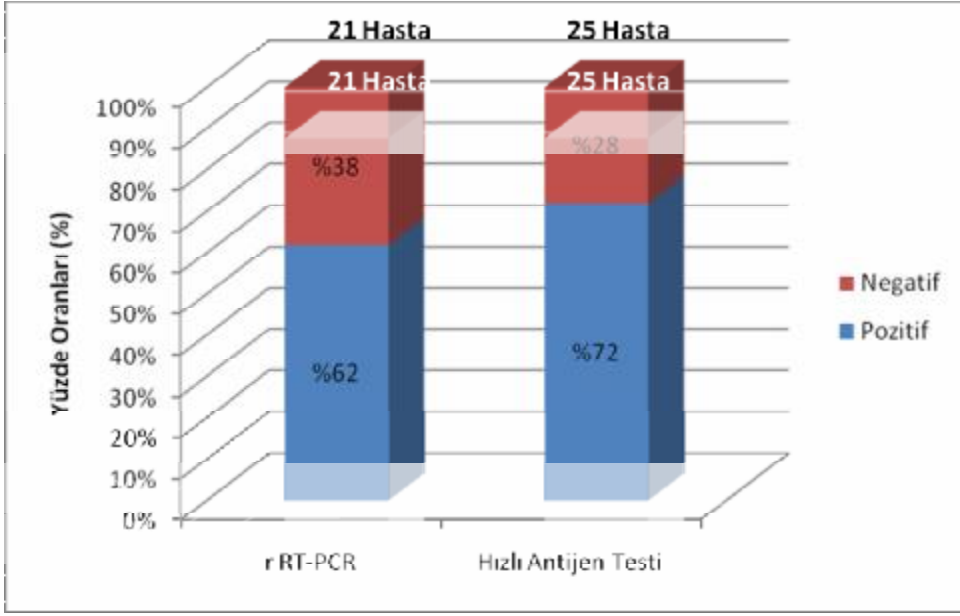


Grafik 15: GBH nedeniyle ile yatırılan hastaların beyaz küre sayıları

Yatan hastaların CRP değeri ortalama 22.9 ± 39.5 mg/dL (0.37-193) saptanmıştır. 17 tanesinin CRP değeri normal, 16 tanesinin yüksek saptanmıştır.

Yatırılan hastaların tamamının akciğer grafisi çekildiği ve 24 hastada akciğer grafisinde radyolojik bulgu saptandığı görülmüştür.. Akciğer grafi bulgusu olanlardan 23 hastanın pnömoni, 1 hastanın da astım atak nedeniyle yatırıldığı görüldü. Pnömoni saptanan 23 hastanın 21 tanesinde intertisyel pnömoni, 2 tanesinde lobar pnömoni olduğunu görüldü. 1 hastanın solunum sıkıntısı ve bilinç değişikliği nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilasyon desteği aldığı saptandı.

Yatırılan 33 hastanın 25 tanesine influenza hızlı antijen testi yapıldığı, 18 (%72) hastanın test sonucunun pozitif, 7 (%28) hastanın test sonucunun ise negatif saptandığı görüldü. Yatan hastaların 21 tanesine influenza RT-PCR bakıldığı, 13 (%62) hastanın pozitif, 8 (%38) hastanın negatif saptandığı görüldü (Grafik 16).



Grafik 16: Yatırılan hastaların influenza hızlı antijen testi ve RT-PCR test sonuçları

Yatırılan hastaların tamamına tedavi verildiği saptandı. Bilinç değişikliği nedeniyle 1 hastanın çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldığı, solunum yetmezliği ve bilinç değişikliği nedeniyle mekanik ventilatör desteği verildiği ve 58 gün entübe olarak izlendiği görüldü.

Hastaların ortalama yatış süresi 8.5 ± 10 (3-58) gün olarak tesbit edilmiştir. Yatırılan hastaların 12 tanesine (%36'sına) sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülerek antibiyoterapi başlandığı görülmüştür.

4.2.10.Mortalite:

Pandemik influenza A/H1N1 nedeniyle kaybedilen çocuk olgu olmamıştır.

4.2.11.İnfluenza aşısı yaptırma oranları:

Çalışmamızdaki 902 hastanın 15 (%1,7) tanesinin mevsimsel grip aşısı ve pandemik influenza aşısını birlikte olduğu, 22 (%2,4) hastanın ise sadece mevsimsel grip aşısı olduğu saptandı. Pandemik virüs aşısı yapılan hastaların üç tanesinin aşı yapıldıktan sonraki 48 saat içinde acil servise başvurduğu saptandı. Bu hastaların bir tanesinde ateş yüksekliği ($>37.9^{\circ}\text{C}$) olduğu, diğer iki hastada ise aşı yapılan kolda kızarıklık, ağrı reaksiyonu geliştiği görülmüştür. Diğer 12 hastanın ise aşı olduktan sonraki iki-yedi gün arasında değişen süreler içinde GBH bulguları ile acil servise başvurduğu saptanmıştır.

5.TARTIŞMA:

Pandemik influenza A/H1N1 virüsü ilk kez 2009 yılı Şubat ayında Meksika’da ortaya çıkmış ve tüm dünyaya hızla yayılmıştır (35,40,41) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009 tarihinde influenza pandemi alarm düzeyini faz 6 seviyesine çıkarmış ve bu salgının 21.yüzyılın ilk pandemisi olduğunu ilan etmiştir (12,13). Yeni pandemik virüs enfeksiyonunun atak hızı %20 olarak saptanmıştır (39). İzmir ilinde ilk vaka 31 Mayıs 2009’da tespit edilmiştir (70). Hastanemizdeki laboratuvar kanıtlı ilk çocuk olgu ise 31 Temmuz 2009 tarihinde İngiltere’den gelen 15 yaşındaki bir kız hastadır. O tarihten sonra hastanemiz acil servisine grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran hasta sayısı gittikçe artmıştır. Pandemi döneminde ‘DSÖ global pandemi planında’ öngörüldüğü gibi hastanelere başvuran hasta sayısında çok fazla artış olduğu görülmüştür. Ülkemizde de 2009-2010 eğitim döneminin başlaması ve havaların soğuması ile Ekim ayının sonlarına doğru vaka sayılarında ciddi oranda artma başlamıştır. Kuzey yarım kürenin genelinde olduğu gibi Kasım ayının üç ve dördüncü haftasında ise pandemik virüsten etkilenen ve acil servise başvuran hasta sayısı en yüksek seviye ulaşmıştır (88). Hastanemiz çocuk acil servisine Kasım 2009’da başvuran hasta sayısının önceki yılların aynı döneminde başvuran hasta sayısına göre %220 oranında arttığı görülmüştür. Bu da acil servis iş yükündeki artmayı açıkça göstermektedir. Yapılan başka bir çalışmada da pandeminin yoğun yaşandığı dönemlerde çocuk acil servislerindeki hasta yükünün %150-200 oranında arttığı gösterilmiştir (89). Medyanın pandemiye aşırı ilgi göstermesinin, bu dönemde acil servis hasta yükünün artışında etkili olduğu düşünülmüştür. Yazılı ve görsel basında konunun uzmanlarının birbirleri ile çelişen açıklamaları, pandeminin erken dönemlerinde T.C Sağlık Bakanlığı tarafından pandemik influenzaya bağlı ölümlerin günlük olarak açıklanması toplumdaki korku ve paniği artırmış ve bunun sonucu olarak grip benzeri hastalık bulguları olan hastaların hastanelerin acil servislerine artan oranda başvurusuna neden olmuştur. Bu artış önceden öngörüldüğü için çocuk acil servisinde pandeminin ilk dönemlerinden itibaren gerekli hazırlıklar yapılmıştır. Bu hazırlıklar, çocuk acil servisinde grip benzeri hastalık bulgusu olan hastalara yaklaşım algoritmalarının hazırlanması, kimlerden hangi tetkiklerin isteneceği, tedavi ve profilaksi endikasyonları, hasta izlem ve ailelere yönelik bilgi formlarını içermektedir. Ayrıca, acil servise maske, dezenfektan, koruyucu önlük temin edilmiştir. Yatırılması gereken hastaların izole edilmesi başhekimlikle görüşülerek, hastaların yatırılacağı servisler ve odalar belirlendi. Yapılan hazırlıklar sayesinde pandeminin yoğun yaşandığı dönemlerde bile hastalara hızlı ve uygun şekilde sağlık hizmeti kesintisiz olarak verilmiştir. Pandeminin yoğun yaşandığı dönemlerde

önceden hazır olan pandemi faaliyet planlarının hastalığın kontrolü, tedavisi ve acil servislerdeki artmış hasta yükünü hafifletmesi açısından ne kadar önemli olduğu görülmüştür

Çalışmamızda acil servise grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran ve İzmir İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapılan hastalardan en çok 5-44 yaş arası okul çocukları ve genç erişkinlerde hastalık görüldüğü saptanmıştır. Bildirilen diğer çalışmalarda da pandemik influenza enfeksiyonunun en sık 5-24 yaş grubundaki çocuk ve genç erişkinlerde görüldüğü bildirilmiştir (35,40,44). Epidemiyolojik veriler çocukların ve genç erişkinlerin pandemik influenza enfeksiyonuna ileri yaştaki kişilere göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir (35,40,90). Newyork'ta geniş sürveyans çalışmalarında en riskli grubun 5-19 yaş arası çocuklar olduğu gösterilmiştir. Pandemiden çocuk ve genç erişkinlerin yaşı 65'den büyük kişilere göre daha fazla etkilendiği görülmüştür. Bunun nedeni yaşlı kişilerin hayatlarının bir döneminde pandemik virüsün ataları ile karşılaşmış olmaları ve bu virüslere karşı oluşan koruyucu antikorların pandemik virüse karşı çapraz reaksiyon vermesi olarak açıklanmıştır (91,92). Acil servise başvuran hastaların %2.1'inin 65 yaş üzeri olan hastalar olduğu saptanmıştır. Pandemik influenza enfeksiyonunun ileri yaştaki hastalarda daha az görülmesi 1957'deki influenza pandemisinde enfeksiyon geçirenlerde oluşan antikorların 2009 pandemik influenza virüsüne çapraz reaksiyon vermesi ile ilişkilendirilmiştir (68). Çalışma grubuna aldığımız çocuk olgular arasında da en çok 5-14 (%44) yaş arası okul çocuklarının pandemiden etkilendiği saptanmıştır. İnfluenza hastalığının toplumda yayılımında okul salgınlarının ne kadar önemli olduğu bilinmektedir. Pandemi döneminde dünyada okul salgınlarının ortalama 3 hafta sürdüğü gösterilmiştir (92). Bursal ve ark. salgınların okulların açık olduğu dönemde ortaya çıktığını ve en sık maruz kalmanın okul çağındaki çocuklarda olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada pandemik hastalığın yayılım hızı okul çocuklarında en yüksek (%36) bulunmuştur (93). İzmir ilinde olmamakla beraber birçok ilimizde okullara pandemi nedeniyle ara verilmiştir. ABD dahil dünyanın birçok ülkesinde pandemik virüsün yayılım hızını azaltmak için okulların tatil edildiği görülmüştür (89).

Çalışmamızda hastaların %55'i erkek, %45'i kız olarak saptanmıştır. Birçok çalışmada hastalığın görülme sıklığında cinsiyet farkı gözlenmediği bildirilmiştir (90,94,95,96). Fakat bazı erişkin çalışmalarında erkek hastaların işleri gereği dışarı ile temasının fazla olması nedeniyle pandemiden daha çok etkilendiği savunulmuştur (97).

Grip benzeri hastalık bulguları ile değerlendirilen olgularda en sık başvuru semptomu olarak ateş yüksekliği (%92) ve öksürük (%89) saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da

pandemik influenza enfeksiyonunda görülen en sık semptomlar ateş yüksekliği (%94) ve öksürük (%92) olarak bildirilmiştir (98,99). Çalışmamızda da hastaların %26'sında kusma-ışhal şikayeti görüldüğü saptanmıştır. Mevsimsel ve pandemik influenza'nın klinik özellikleri genel olarak benzerdir, yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamız da saptadığımız şekilde ışhal ve kusma şikayetlerinin pandemik influenzada (özellikle çocuklarda) (yaklaşık %25), mevsimsel influenzadan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (35,40,43,71).

Değerlendirdiğimiz olguların %77'si semptomların ilk iki günü içinde acil servise başvurmuştur. Hastaların acil servise şikayetlerinin erken döneminde başvurmada medyanın konuya aşırı ilgisinin ve T.C Sağlık Bakanlığı uyarılarının etkili olduğu düşünülmüştür. Bu sayede ciddi hastalık bulgusu olan ve/veya influenza ilişkili komplikasyonlar için risk grubunda olan hastalara erken dönemde antiviral tedavi başlanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların yarısında (%50) influenza ilişkili komplikasyonların gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirilen nedenlerden en az biri mevcuttu. Çalışmada saptanan en sık risk faktörü hasta yaşının ikiden küçük (%50,1) olmasıdır. Diğer risk faktörleri sırasıyla ek akciğer hastalığı (%35,5), nörolojik hastalık (%5,1), kalp hastalığı (%2,7), metabolizma hastalıkları (%2,2), renal-hepatik hastalık, immnyetmezlik (%1,3), hematolojik hastalık (%0,9) ve kronik aspirin kullanımı olmasıdır. Yapılan çalışmalarda influenza ilişkili komplikasyonlar için risk faktörü olan hastalarda influenza enfeksiyonunun daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir (40,41,67,71). Olgularımızdan influenza enfeksiyonu ilişkili ciddi hastalık bulgusu saptanan olguların da % 77'sinde komplikasyonların gelişimine neden olan risk faktörü mevcuttu. Hastalık Kontrol Merkezi pandemik influenza nedeniyle hastaneye yatırılan kişilerin yaklaşık %70'inin influenza komplikasyonları gelişimi için en az bir risk grubunda olduğunu bildirmiştir (41).

Çalışmamızda 111 hastanın tam kan sayımı ve CRP düzeyi bakılmıştır. Hastaların %68'inin lökosit sayısının normal, %32'sinde ise lökositoz veya lökopeni olduğu görülmüştür. Hastaların CRP değerleri ortalama 16.5 ± 26.4 mg/dL (0.2-193.0) ve 50 (%45) hastanın CRP'si normal, 61(%55) hastanın CRP'si yüksek saptanmıştır. Literatürde pandemik influenzalı çocukların beyaz küre sayılarının ve CRP düzeylerinin genellikle hasta yaşına göre normal sınırlar içinde bulunduğu bildirilmiştir (100).

Değerlendirilen olguların %6.4'ünde solunum sistemi muayene bulgusu olduğu ve bu hastaların tümünün akciğer grafisi çekildiği görülmüştür. Çekilen akciğer grafilerinin %75'inde radyolojik bulgu saptanmıştır. Radyolojik bulgu olarak %52 hastada intertisyel

pnömoni, %48 hastada ise peribronşial belirginleşme ve havalanma artışı olduğu görülmüştür. Akciğer grafisinde intertisyel konsolidasyon saptanan hastalarının tamamı hastaneye yatırılarak tedavileri planlanırken, akciğer grafisinde peribronşial belirginleşme ve havalanma artışı olan hastaların %95'inin ayaktan çocuk acil serviste takip ve tedavilerinin yapıldığı görülmüştür. Çalışmamızda saptanan bulgulara benzer şekilde literatürde de hafif ve kendiliğinden düzelen pandemik influenzalı çocukların ilk akciğer grafilerinin sıklıkla normal olduğu, hastalığı hafif olanların küçük bir bölümünde anormal radyolojik bulguların saptandığı ve bunlar arasında en sık görülenlerin peribronşiyal belirginleşme ile birlikte akciğerlerde havalanma fazlalığı olduğu rapor edilmiştir (101). Yapılan çalışmalarda influenza ilişkili ciddi hastalık bulgusu nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların akciğer grafilerinde ise en sık saptanan bulguların bilateral, simetrik ve multifokal konsolidasyon alanları ve bunlara sıklıkla eşlik eden buzlu cam opasitelerinin olduğu bildirilmiştir (101).

İnfluenza virüs enfeksiyonunun laboratuvar tanısı; hasta bireylerin tedavisi ve salgınlara kontrolünde önemlidir. Ayrıca enfeksiyonun sebep olduğu mortalite ve morbiditenin saptanması açısından da önem taşır (16). İnflüzanın inkübasyon süresinin kısa olması, hızlı yayılması, pandemi döneminde antiviral ajanlara ilk 48 saat içinde başlanması gerekliliği ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi gibi nedenlerle tanıya kullanılacak testlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve hızı çok önemlidir. İnfluenza virüs enfeksiyonlarının tanısı için antijen saptamaya yönelik hızlı testlerden, virüsün üretimine dayanan hücre kültürü uygulamalarından ve RNA araştırmasını hedefleyen nükleik asit amplifikasyon testlerinden yararlanılabilir (102). Test seçimi ve farklı tanı yöntem stratejilerinin uygulanması, söz konusu laboratuvarın işlevi ve edinilmek istenen bilgiye bağlıdır (15). Hücre kültürü yöntemleri virüs izolasyonu için güvenilir bir teknik olmasına rağmen uygulamadaki zorluklar ve geç sonuç alınması nedeni ile pandemik influenza enfeksiyonları tanısında rutin ve hızlı tanı için uygun değildir. Hücre kültür yöntemleri influenza virüs sürveyansının gerçekleştirildiği bir referans laboratuvarında virüs izolasyonu ve detaylı antijenik bilgi için kullanılabilir (16). İnfluenza hızlı antijen testleri ise, ilaç kullanımı ve enfeksiyon kontrolünün söz konusu olduğu, bu yüzden de hızlı tanının önem taşıdığı sağlık kurumlarında, kullanım kolaylığı ve 15-30 dakika gibi kısa sürede sonuç vermeleri nedeniyle tanı testi olarak kullanılmaktadır (16,48). Yapılan çalışmalarda mevsimsel influenza virüsü antijenlerini saptamak amacıyla hazırlanmış influenza hızlı antijen testlerinin, pandemik influenza virüsünü saptamadaki duyarlıklarının, mevsimsel grip etkenlerini saptamadaki oranı ile eşdeğer olduğunu gösterilmiştir (103).

Çalışmamızda olguların %54'üne influenza hızlı antijen testi yapıldığı ve bunların %42'sinin hızlı antijen testi sonucunun pozitif olduğu, %58'inin sonucunun negatif olduğu görülmüştür. Çalışmamızda pandemi döneminde influenza hızlı antijen test sonucu negatif saptansa bile influenza komplikasyonları için risk faktörü olan hastalara antiviral tedavi verildiği saptanmıştır. Hızlı antijen tesiti negatif vakaların %23'üne antiviral tedavi verildiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda hızlı antijen testinin yanlış negatiflik oranının yüksek olduğunun bildirilmesi nedeniyle test sonucunun negatif bulunmasının pandemik influenza enfeksiyonunu ekarte ettirmediği belirtilmiştir. (104,105).

Çocuk acil servisinde pandemi döneminde hızlı antijen testi pozitif; hastaların izole edilmesinde, tedavi ve hastane yatışların planlanmasında kullanılmıştır. İnfluenza hızlı antijen testlerinin özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle saptanan pozitif sonuçlar tanı için önem taşımaktadır (104,105). Hastalık Kontrol Merkezi pandemi döneminde (2009 Nisan- 2010 Ocak ayları arasında) 81.179 üst solunum yolu örneğinde saptadığı influenza virüslerin %99.7'sinin İnfluenza A ve bunlarında %99.4'ünün pandemik influenza 2009 A/H1N1, < %0.1'inin mevsimsel influenza A (H1N1), < % 0.1'inin mevsimsel influenza A (H3N2) olarak bildirilmiştir (106). Hızlı antijen testleriyle influenza A alt tipi belirlenemese de, pandemi döneminde dolaşımda olan influenza A alt tipinin %99.4 oranında pandemik influenza olduğu göz önüne alındığında, saptanan pozitifliğin pandemik influenza olarak kabul edilebileceği DSÖ tarafından açıklanmıştır (107). Pandemi döneminde ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. İstanbul'da GBH bulguları ile yatırılan 68 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada RT-PCR testi ile İnfluenza A saptanan olguların %97'sinde pandemik H1N1 virüs saptanırken %3'ünde mevsimsel influenza virüsü (H3N2) saptandığı gösterilmiştir (108). Bu nedenle pandemi süresince acil serviste influenza hızlı antijen testi pozitif olan olgular pandemik influenza olarak kabul edilip tedavileri ve izlemleri buna göre yapılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan influenza hızlı antijen testinin duyarlılığı ve özgüllüğü influenza tanısı için altın standart olarak kabul edilen RT-PCR sonuçları ile karşılaştırılarak hesaplandığında, testinin duyarlılığı %93, spesifitesi %63, pozitif prediktif değeri %83, negatif prediktif değeri %83 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hızlı antijen testinin duyarlılığı literatürde bildirilenlere göre yüksek olarak saptanmıştır. Testin duyarlılığının yüksek saptanmasının nedeni olarak, influenza tanı testlerinin hastaneye yatırılan seçilmiş olgularda yapılmış olması ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda hızlı antijen testlerinin pandemik influenza tanısındaki duyarlıklarının %40-70 oranında olduğu, bildirilmiştir (109). Yapılan bir başka çalışmada da influenza hızlı antijen testinin pozitif

prediktif değeri %88.6, negatif prediktif değeri %77.3 olarak saptandığı bildirilmiştir (110). Hızlı antijen testlerinin negatif bulunmasının pandemik influenza enfeksiyonunu ekarte ettirmediği ve influenza alt tiplerini belirlemediği bilinmektedir. Bu nedenle özellikle influenza ilişkili komplikasyonların gelişimi için risk taşıyan hastalarda hızlı antijen testi negatif bile olsa kesin tanı ve alt tiplendirme için mutlaka RT-PCR yapılması gerekmektedir (41,42).

Çalışmamızda çocuk acil serviste hızlı antijen testinin daha çok risk grubundaki ve yatış planlanan kritik hastalarda yapılarak, bu hastaların tedavi planlamasında ve hastane içi izolasyon kararı vermede kullanıldığı anlaşılmıştır.

Çalışmamızda hastaların ateş yüksekliği derecesi ile influenza hızlı antijen testi pozitif saptanması arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Acil serviste ölçülen ateşi ≤ 37.9 °C olanların %3'ünde, ateşi 38-38.9 °C arası olanların %32'sinde, ateşi ≥ 39 °C olanların ise %70'nde influenza hızlı antijen testi sonucu pozitif olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastalarda ateş derecesi arttıkça influenza hızlı antijen testini pozitif bulma olasılığının artığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda solunum yolu sekresyonları ile atılan virüs miktarının hastalığın ilk iki-üç gününde en fazla olduğu ve ateş yüksekliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (41). Çalışmaya aldığımız olguların yaklaşık yüzde sekseni bulguların başlamasından sonraki ilk 48 saat içinde değerlendirilmiştir. Bu nedenle hastalığın erken ve ateşin yüksek olduğu dönemde sekresyonlarda virüs yükünün fazla olmasının hızlı antijen testinin pozitif saptanma olasılığını artırdığı düşünölmüştür.

İnfluenza enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında özgülük ve duyarlılığı çok yüksek olan ve 6 saatte sonuç verebilen RT-PCR yönteminin kullanılması CDC tarafından önerilmektedir (111). İnfluenza virüslerinin ayrıntılı dizi analizleri ve alttipleri RT-PCR tekniği ile saptanabilmektedir. Pandemik influenza enfeksiyonunun kesin tanısı RT-PCR testi ile konulabilmektedir (41,42). Fakat maliyetinin yüksek olması nedeniyle her hastaya yapılamamaktadır. RT-PCR testinin sonuç verme süresi ortalama altı saat olmakla birlikte, maliyet-etkinlik yönünden belirli sayıda hasta örneğinin biriktirilerek çalışılması gerekliliği, bu sürenin birkaç gün uzamasına neden olmaktadır (112). Bu nedenlerle RT-PCR testleri pandeminin başlarında ayaktan izlenen hastalara yapılabilirken, hasta sayısının ve test talebinin çok artması nedeniyle T.C Sağlık Bakanlığı tarafından testin yapılması sadece yatan hastalar ile sınırlandırılmıştır. Ayaktan hasta örneklerinde RT-PCR testi Ekim 2009 ayından itibaren yapılamamıştır.

Çalışmamızda 24 (%3) hastada RT-PCR testi yapılmış ve bunların 16 (%67)'si pozitif, 8 (%33)'i negatif saptanmıştır. İnfluenza RT-PCR testi yapılan hasta sayısının düşük olmasının nedeni T.C Sağlık Bakanlığı'nın influenza RT-PCR testi yapılmasını sadece yatan hastalarla sınırlandırmasıdır. Çalışmamızda RT-PCR testi yapılarak GBH bulgusu olan ve hastaneye yatırılan 8 (%33) hastanın pandemik influenza RT-PCR test sonucunun negatif olduğu görülmüştür. RT-PCR testi sonucunun negatif saptanmasında; nazal sürüntü örneklerinin uygun teknikle alınmaması, eküvyonlu tüplerin geç temin edilmesi, hafta sonu örnek gönderilememesi ve uygun transport şartlarının sağlanmamasının etkili olduğu düşünülmüştür. Özellikle eküvyonlu tüplerin geç temin edilmesi ve hafta sonu örnek gönderilememesi nedeniyle semptomların başlangıcında sekresyonlardaki virüs atılımının fazla olduğu dönemde test yapılamamasının sonuçların negatif bulunmasında etkili olduğu düşünülmüştür. RT-PCR yöntemiyle test edilen örneğin kalitesi oldukça önemlidir. Uygun dönemde ve uygun bölgeden alınarak, uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılmayan örneklerde “yanlış negatif” sonuç alma riski artmaktadır. Pandemik influenza tanısı için örneklerin viral atılımın en yoğun olduğu hastalık semptomlarının başlangıcından sonraki ilk üç gün içinde alınması gereklidir. Yapılan çalışmalarda ağır olgulardan alınan burun sürüntüsü ve nazofaringeal sürüntü örnekleri negatif sonuç verirken, aynı hastaların akciğer otopsi örneklerinde pandemik A/H1N1 saptandığı bildirilmiştir (113). Singh ve ark. farklı yaşlardaki üç hastanın nazofaringeal sürüntü örneklerinden yapılan RT-PCR testinin sonucunu negatif, aynı hastaların bronkoalveolar lavaj örneklerinden yapılan RT-PCR testi sonuçlarını pozitif olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (114).

Araştırmamızda hastaların 395'ine (%44) antiviral tedavi verildiği görülmüştür. Çalışmadaki hastalara yüksek oranda antiviral tedavi başlanmış olması, hastaların yarısının influenza ilişkili komplikasyon gelişimi için risk faktörüne sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi başlanan hastaların tamamına yakınının (%97.5) ciddi hastalık bulgusu olan ve/veya influenza ilişkili komplikasyon gelişimi için risk faktörü olan hastalar olduğu saptanmıştır. Solunum sistemi muayene bulgusu ve ciddi hastalık bulguları olan tüm vakalara antiviral tedavi başlandığı görülmüştür. Benzer şekilde DSÖ, CDC ve T.C Sağlık Bakanlığı tarafından olası veya kanıtlanmış influenza 2009 A /H1N1 virüsü enfeksiyonu olan kişilerden yalnızca hastalığın komplikasyon ve mortalite riski yüksek olanlara, klinik bulguları hafif şiddette ve hastalık seyri komplikasyonsuz olsa bile ayaktan antiviral tedavi uygulanması önerilmiştir (40,41,42,67,71). Grip benzeri hastalık olarak değerlendirilen ve tedavi başlanan 395 olgunun 198 (%50.1)'ine semptomların birinci gününde, 121 (%30.6)'ine de semptomların ikinci gününde antiviral tedavi başlandığı görülmüştür. Sonuç olarak olguların %80.7'sine

semptomların ilk 48 saati içinde antiviral tedavi başlanmıştır. DSÖ ve CDC antiviral tedavi endikasyonu olduğunda tedaviye influenza semptomları başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmasını önermektedir (41,71). Özellikle hastalığın ilk 48 saati içinde antiviral tedaviye başlanırsa, tedavi yararının en fazla olacağı bildirilmiştir (41,42). Ancak antiviral tedaviye 48. saatten sonra başlanıldığında da tedavinin mortalite ve hastanede yatış süresini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (41,42,67). Değerlendirdiğimiz olguların sadece %19,3'üne GBH semptomlarının başladığı ilk 48 saatten sonra da antiviral tedavi başlandığı saptanmıştır. Olgulara hastalığın erken döneminde uygun tedavi başlanmasının hastalarda komplikasyon gelişiminin az olması ve hiçbir olgunun kayb edilmemesi sonucu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda 27 (%3) hastaya influenza ilişkili ciddi hastalık bulguları olması nedeniyle hastaneye yatırılarak antiviral tedavi verildiği saptanmıştır. Çalışmamızda antiviral tedavi başlanan tüm hastalara nöraminidaz inhibitörü oseltamavirin verildiği görülmüştür. DSÖ ve CDC erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da pandemik influenza A/H1N1 tedavisinde nöraminidaz inhibitörlerinin (oseltamivir veya zanamivir) kullanılmasını önermiştir (40,41,42,71,72,75). Oseltamavir tedavisi başlanan olgularımızın %22'sinin bir yaşının altında olduğu saptanmıştır. Oseltamivir tedavisinin ilk bir yaşta etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamasıyla birlikte, 2009 H1N1 pandemisi sırasında FDA bir yaş altına da klinik kullanımı acil şartlar nedeni ile onaylamıştır (41,67,77,115). Antiviral tedavi başlanan 395 hastanın 22 tanesinde (%5.5) ilaç alımı sonrası bulantı ve kusma şeklinde ilaç yan etkisi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda oseltamivirin başlıca yan etkilerinin bulantı ve kusma olduğu, oseltamivir kullanan çocukların yaklaşık %15'inde kusma görüldüğü bildirilmiştir (41,72,73).

Çalışmamızda olguların %0,5'ine T.C Sağlık Bakanlığı ve CDC'nin önerilerine göre profilaktik tedavi uygulandığı görülmüştür. Profilaktik ilaç tedavisi sadece Türkiye'de ilk pandemik influenza vakalarının görülmeye başladığı erken dönemde hastanemizde saptanan vakaların yakınlarına verilmiştir (41,67). Fakat hastalığın toplumda görülme sıklığının artması ile profilaksi uygulamasından 2009 Eylül ayında T.C Sağlık Bakanlığı önerisi ile vazgeçilmiştir (67).

Değerlendirilen hastaların 15 (%1,7) tanesinin hem mevsimsel grip aşısı hem de pandemik influenza aşısı olduğu, 22 (%2,4) hastanın ise sadece mevsimsel grip aşısı olduğu görülmüştür. Türkiye'de tüm nüfusun %2.7 si pandemik influenza aşısı ile aşılanmıştır. İzmir

ili aşılama oranı ise % 4.2 olmuştur (70). Tespit edilen aşılama oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür. Oysa pandemik virüsten korunmanın en etkili yolu aşılamadır. Ayrıca aşı olanlar sadece kendilerini değil enfeksiyonun yayılım hızını azaltarak aşı olmayanları da korumaktadırlar. Yapılan birçok çalışmada tüm dünyada aşılama kabul edenlerin beklenenin altında olduğu bildirilmiştir (116,117,118). ABD’de yapılan bir çalışmada toplumun aşı olmama nedenleri olarak aşya güven duymamak, pandemik influenzaya yakalanmayacağını düşünmek, hastalığın hafif ve önemsiz olduğuna inanmak ve aşılama için risk grubunda olmamak gibi gerekçeler bildirilmiştir (116). Sağlık çalışanlarının pandemik influenza aşısını yaptırmama nedenleri de bir ölçüde toplumu yansıtmaktadır (116). Yunanistan’da yapılan 441 sağlık çalışanını kapsayan bir çalışmada pandemik influenza aşısı % 17 ve mevsimsel influenza aşısı % 28,7 oranında uygulanabilmiştir. Çalışmaya katılanların % 97’si aşılamanın toplum sağlığı ve sağlık çalışanlarının sağlığı açısından önemli olduğunu kabul etmektedirler. Bu genel görüşe karşın aşı olmama nedeni olarak başta Guillain-Barre sendromu olmak üzere aşının güvenilirliği konusunda kuşkularını (% 75,3) belirtmişlerdir. Aşı hakkında bilgi kaynağı olarak televizyon-radyo (% 51,2), internet (% 40,4), enfeksiyon kontrol komitesi (% 31,3), gazete-dergi (% 28,3) bildirilmiştir. Bu çalışmada; günümüzde görsel ve yazılı yayın organlarının insanları yönlendirmede ne kadar etkili olduğu gösterilmiştir (117). Ülkemizde de benzer endişeler nedeniyle birçok kişinin aşılama olmadığı düşünülmüştür. Çalışmamızda pandemik influenza aşısı olan tüm hastaların aynı zamanda mevsimsel grip aşısı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda daha önce mevsimsel influenza aşısı olanlarda pandemik influenza aşısı yaptırmama oranının anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (117,118). Acil serviste çalışmak ve pandemi pratiğinde yer almanın da aşı yaptırmama kararını olumlu etkilediği bildirilmiştir (118).

Çalışmamızda pandemik virüs aşısı yapılan üç hastada aşı yan etkisi görüldüğü saptanmıştır. Aşı yapılan hastaların üç tanesinin aşı yapıldıktan sonraki ilk 48 saat içinde acil servise başvurduğu saptanmıştır. Bu hastaların bir tanesinde ateş yüksekliği (>37,9⁰C), iki hastada ise pandemik virüs aşısı yapılan yerde kızarıklık ve ağrı geliştiği görülmüştür. Pandemi aşısı sonrası lokal reaksiyon ve ateş yakınmasının ilk 48 saat içinde geliştiği ve bir-iki günde geçtiği bildirilmiştir (119). Acil servise başvuran diğer 12 hastanın ise aşı olduktan sonraki iki-yedi gün arası süre içinde GBH bulguları ile acil servise başvurduğu saptanmıştır. Bu durum aşı yapıldıktan sonraki ilk iki hafta içinde tam koruyuculuk gelişmemesine veya yapılan aşının koruyuculuğunun %100 olmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Aşı olan hiçbir hastada ciddi reaksiyon gelişmemiştir. Grip aşılarının koruyuculuğunun %100 olmadığı bilinmektedir (120). Pandemi aşısı sonrası infant ve çocuklarda oluşan koruyucu antikor

titresinin değerlendirildiği bir çalışmada aşının çocuklarda %85'in üzerinde koruyucu olduğu gösterilmiştir (121). Yapılan çalışmalarda aşının koruyucu etkisinin aşı uygulandıktan sonraki 14 gün içinde başladığı ve aşılardan sonraki 14 gün içinde enfeksiyon geçirilebileceği bildirilmiştir (99). Pandemi döneminde tüm dünya üzerinde yaklaşık 200 milyon kişi pandemik influenza aşısı olmuştur. Bu aşılar için yan etki izlemi yakından takip edilmiştir. DSÖ ve CDC aşılar için beklenmeyen bir yan etki görülmediğini, bilinen yan etkilerin sıklığının ise beklenen düzeyde hatta bunun biraz daha altında seyrettiğini belirtmektedirler (122,123). Ülkemizde aşı sonrası yan etki bildirim hızı: 3,62 (100,000) olarak saptanmıştır (124). Pandemi influenza virüsü aşılarının kısa dönem yan etkilerinin mevsimsel influenza aşılarından daha fazla risk taşımadığı bildirilmesine rağmen uzun dönem yan etkileri yönünden izlemlerin sürdürülmesi gerekmektedir (125).

Dünya Sağlık Örgütü, Kuzey ve Güney yarımküre için 2010-2011 dönemi trivalent influenza aşı kompozisyonunu ilan etmiştir ve bu aşıda pandemik influenza A/California/7/2009(H1N1) suşu yer almaktadır (126). Pandemi virüs suşunda içinde bulunduğu 2010-2011 dönemi mevsimsel grip aşısının kabulünün nasıl olacağını zaman gösterecektir. Bu pandemi için aşı reddine yol açan nedenlerin irdelenmesi kitle aşılamasında yeni iletişim tekniklerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Çocuk acil serviste Eylül 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında grip benzeri hastalık olarak değerlendirilen ve İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilen tüm çocuk hastaların (n=3646) %0.9'unun hastaneye yatırıldığı saptanmıştır. İnfluenza pandemisi ilişkili yatış oranı çocuk hastalarda %0.9'dur. T.C Sağlık Bakanlığı verilerine göre grip benzeri hastalık tanısı ile sağlık kurumlarına başvuran hastaların % 1.1'inde yatış endikasyonu saptanarak hastaneye yatırıldıkları bildirilmiştir (127).

Çalışmamızda influenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaş ortalaması 34.9±41.4 (median: 18) ay olarak saptanmıştır. Yatırılan olguların % 42'sinin yaşının bir yaşından küçük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda pandemik influenza nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaş ortalaması 6 yaş olarak saptanmıştır (95,96). Mevsimsel influenzadan hastaneye yatırılan çocuk hastaların yaş ortalaması 3.3 yıl olarak bilinmektedir (95). Çalışmalarda pandemik influenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların yaş ortalaması mevsimsel influenza nedeniyle yatırılan çocukların yaş ortalamasından daha yüksek bulunmuştur (95,96). Araştırmamızda hastaneye yatırılan olguların yaş ortalaması literatürde belirtilen yaş ortalamasından daha düşük saptanmıştır.

Fakat çalışmamıza benzer şekilde 2 yaş altındaki çocuklarda hastaneye yatışın daha fazla olduğu gösteren çalışmalarda mevcuttur (128).

İnfluenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarımızın %100'ünde ateş ve öksürük, %70'inde solunum sıkıntısı ve burun akıntısı, %51'inde kusma-ışhal, %18'inde boğaz ağrısı, %15'inde myalji ve %12'sinde baş ağrısı olduğu saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada influenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda ateş %90-100, öksürük %80-93, burun akıntısı %32-62, ışhal ve kusma %36-42, ensefalopati %7-10, hışıltı %16-25 ve solunum sıkıntısı %37-45 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (95,96,100,129,130). Çalışmamızda influenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarımızın %82'sinde influenza komplikasyonlarına neden olan bir risk faktörü varlığı saptanmıştır. Çeşitli ülkelerin verileri incelendiğinde pandemik influenza 2009 A/H1N1 virüsü infeksiyonundan her yaştaki çocukların etkilenecek hastaneye yatırıldığı ve bu çocukların önemli bir kısmında (%34-79) influenza komplikasyonlarının riskini artıran bir veya daha fazla kronik hastalığın veya tıbbi problemin olduğu görülmüştür (95,96,100,129,130). CDC; pandemik influenza nedeniyle hastaneye yatırılan kişilerin yaklaşık %70'inin influenza ilişkili komplikasyon gelişimi için en az bir risk faktörü içerdiğini bildirmiştir (41). Çalışmamızda influenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda en sık rastlanan risk faktörü %54.5 oranla hasta yaşının ikiden küçük olması olarak bulunmuştur. İkinci sırada %9 oranında nöromusküler hastalıklar ve üçüncü sırada %6 oranında kronik akciğer hastalıkları olarak saptanmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada yatırılan çocukların %60'ının altta yatan bir hastalığı olduğu, bunlar arasında astımın %29'luk oranla ilk sırada yer aldığı, daha sonra ise gelişme gerilikleri ve epilepsi hastalarını da içeren nörolojik veya nöromusküler hastalıkların %20 oranında görüldüğü bildirilmiştir (130). Astım pandemik influenzada ağır hastalık açısından önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (95). Yapılan çalışmalarda astımın önemli bir risk faktörü olduğunun bildirilmesine rağmen çalışmamızda sadece 1 (%0.1) hastanın astım atak nedeniyle hastaneye yatırıldığı görülmüştür.

İnfluenza enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan olguların %70'inin klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı aldığı görülmüştür. Bu olguların %91'inde interstisyel pnömoni, %9'unda lobar pnömoni varlığı radyolojik olarak görülmüştür. Fakat daha geniş çalışmalarda yatırılan hastalarda pnömoni oranı %30-45 olarak bildirilmiştir (95,129). Pandemik İnfluenza A/H1N1 virüsünün neden olduğu, ağır seyreden erişkin hastaların akciğer

grafilerinde bilateral konsolidasyon alanları, lobar pnömoni ve buzlu cam opasitelerinin varlığı bildirilmiştir (100,101).

Kliniğimize grip benzeri hastalık tanısı ile yatırılan hastaların tamamına oseltamivir tedavisi verildiği ve ek olarak sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiği düşünülen 12 (%36) hastaya antibiyotik tedavisi başlandığı görülmüştür. CDC tarafından pandemik influenza enfeksiyonu sırasında veya sonrasında bakteriyel enfeksiyon geliştiği düşünülen olgulara tedavide oseltamivir ve antibakteriyel ilaçların birlikte verilmesi önerilmektedir (41). Hastalık Kontrol Merkezi'nin bildirimlerinde ise H1N1 nedeniyle yatırılan hastaların %31.5'inde ikincil bakteriyel koenfeksiyon varlığı gösterilmiştir (41). En sık saptanan etken ise Staphylococcus aureus olarak belirlenmiştir (94). ABD'de pandemik influenza nedeniyle ölen kan, beyin omurilik sıvısı, endotrakeal aspirasyon örneği veya postmortem akciğer nekropsisi kültür sonuçları rapor edilen çocuklardan %43'ünün kanıtlanmış invaziv bakteriyel (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus constellatus*) enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (94). Bizim çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulgusu olarak sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiği düşünülen hiçbir olguda kültürlerde üreme olduğu saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama yatış süresi 8.5 ± 10 gün (3-58) bulunmuştur. İstanbul'dan yapılan bir çalışmada da yatış süresi çalışmamıza benzer saptanmıştır (108).

Çalışmamızda pandemik influenza enfeksiyonu nedeniyle hiçbir olgunun kaybedilmediği belirlenmiştir. Hiçbir olgunun kaybedilmemesinde, hastaların erken dönemde başvurmalarının, influenza komplikasyonları gelişimi için risk faktörü olan hastalara erken dönemde antiviral tedavi başlanmasının, pandemi öncesinde acil servis hasta izlem ve tedavi yaklaşım planlarının uygun şekilde hazırlanıp uygulanmasının etkili olduğu düşünülmüştür.

T.C Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre pandemi başlangıcından itibaren 656 ölüm olgusu olduğu belirtilmiştir (131). En çok ölüm 25-44 yaş arası genç erişkinlerde olmuştur. Ölenlerin % 66'sının eşlik eden kronik bir hastalığı olduğu, 163 tanesinin (%25) çocuk olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de laboratuvar tanı kanıtlanmış mortalite milyonda 9.11 olarak hesaplanmıştır (70). Ülkemizde son ölüm 6 Mart 2010 tarihinde olmuştur (131). Bazı yayınlarda İnfluenza A/H1N1 pandemisinde yaşanan süreç sonunda elde edilen epidemiyolojik verilere baktığımızda fatalite oranı ise % 0.300 olarak bildirilmiştir (132). Fatalite oranını % 0.26-0.048 arasında bildiren çalışmalar da mevcuttur (133,134). Mortalite oranlarında bu farklılıkların nedeni olarak, incelenen hasta gruplarının erken ya da geç dönemde sağlık kuruluşlarına başvurmaları ya da tedaviye zamanında başlanıp başlanmaması

sonucu olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular pandemik influenza virüsünün, mevsimsel influenza virüslerinden daha ağır hastalığa veya ölüme neden olmadığını göstermektedir (35,42,94). Sonuç olarak 21. Yüzyılın ilk pandemisi 2009 yılı Şubat ayında başlamış ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Bu süreçte pandemi hazırlıklarının yararı ve pandemi dönemindeki aksaklıklar yaşanarak görülmüştür. İnfluenza ile ilgili tüm çalışmalarda 1918-1919 yılında görülen ölüm oranı yüksek pandemiye atıf yapılarak olası pandemi hazırlıklarının en kötü olasılık senaryosuna göre yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Tarihsel kayıtlar göre 20-30 yılda bir kıtalararası salgın yaşanacağı öngörülmektedir. Bu bakımdan uluslararası sağlık örgütleri pandemiye hazırlıklı olunması gerekliliğini vurgulamaktaydı. Aşı, antiviraller ve yoğun bakım tekniklerinin gelişmesi nedeniyle hastalıktan ölümlerin az olacağı, hızlı hava trafiği nedeniyle hastalığın daha hızlı yayılacağı, metropollerde hastalığın daha ciddi boyutta yaşanacağı gibi pandemi planlarında öngörülen noktaların çoğu bu süreçte gerçekleşmiştir.

Pandemi döneminde bir takım aksaklıklar yaşanmasına rağmen genel olarak ülkemiz pandemiye hazırlıklıydı. Gün geçtikçe globalleşen dünyada yeni ortaya çıkacak pandeminin özellikle seyahat eden kişiler aracılığı ile tüm dünyaya çok hızlı şekilde yayılacağı bilinmekteydi. Bu nedenle uluslararası havalimanları, limanlar ve kara hudut kapılarında gerekli önlemler (sağlık kontrolü, termal kamera vb..) T.C Sağlık Bakanlığı tarafından alınmıştır. Bu sayede pandemik etkenin ülkemize girişi ve yayılışı geciktirilmiştir. Böylece pandemik influenza aşısının hazırlanıp ülkemize gelmesi için zaman kazanılmıştır. İnfluenza ilaçları ve koruyucu malzemeler olası pandemi riski için bakanlıkça stoklanmıştı. Bu sayede ülkemizde malzeme ve ilaç sorunu yaşanmamıştır.

Pandemiye hazırlık döneminde alınabilecek başlıca önlem; uluslararası işbirliği ve özellikle önceden hazır olan pandemi planının etkin olarak uygulanmasıdır. Bu nedenle, dünya çapında sürdürülebilir bir işbirliği ve uluslararası bilgi paylaşımı büyük önem taşımaktadır. Bu salgına dünya önemli ölçüde hazırlanmış, ülkemizin de içinde olduğu pek çok ülke DSÖ önerisi ile pandemi faaliyet planlarını oluşturmuştu. Pandeminin sonlandığı bu dönemde önceden hazırlanmış pandemi planlarının hastalığın kontrolü, yayılımının önlenmesi ve sağlık kuruluşlarına başvuracak hasta yükünü hafifletmesi açısından çok önemli olduğu yaşanarak görülmüştür. Pandemi sonrası dönemde pandemi planlarının etkinlikleri gözden geçirilecek ve eksik yönleri tamamlanacaktır.

Pandemi döneminde acil servislere başvuran hasta sayısında önemli oranda artma olduğu bu nedenle pandemiden önce yapılan hazırlıkların önemi anlaşılmıştır. Hastanemiz

çocuk acil servisinde pandemi öncesi dönemde yapılan hazırlıkların pandeminin yönlendirilmesinde oldukça etkili olduğu, hastalara erken dönemde uygun tedavi başlanmasının hem komplikasyon gelişimi, hemde hastaneye yatış oranlarının az olmasını sağladığı görülmüştür. Bu dönem içinde hastanemizde pandemik influenzaya bağlı hiçbir çocuk hasta kaybedilmemiştir.

Grip benzeri hastalık bulguları ile başvuran hastalarda en sık saptanan semptomlar ateş ve öksürük olarak saptanmıştır. Pandemik influenzada mevsimsel influenzadan farklı olarak kusma-ishal şikayetinin daha sık görüldüğü bulunmuştur. Pandemik influenzadan en çok 5-14 yaş arası çocukların etkilendiği tesbit edilmiştir. Değerlendirilen hastalarda pandemik influenza aşısı yaptırma oranı oldukça düşük bulunmuştur. Pandemi dönemindeki en büyük eksiklik tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de aşı ve medyanın olumlu kullanımı konusunda olmuştur. Bu pandemiden çıkarılacak en önemli ders kitle iletişim araçları ve medyanın doğru yönlendirilmesinin planlanması olmalıdır.

SONUÇLAR:

1. İnfluenza A/(H1N1) 2009 pandemisinde hastanemizde ilk çocuk vaka Temmuz 2009'da görülmüştür.
2. Pandemi sırasında çocuk acil servis hasta yükünde çok yüksek oranda (%220) artma olduğu saptanmıştır
3. Pandemiden en çok etkilenen yaş grubunun 5-14 yaş arası okul çocukları olduğu saptanmıştır.
4. Hastalarda en sık saptanan semptomlar ateş ve öksürüktür. Pandemik influenza olgularında kusma ve ishal şikayeti %26 olarak saptanmıştır.
5. Değerlendirilen hastaların %50'sinde influenza ilişkili komplikasyonlar için en az bir risk faktörü mevcuttu.
6. İnfluenza enfeksiyonu sırasında ciddi hastalık bulgusu olanlara ve/veya influenza ilişkili risk grubunda bulunan hastalara erken dönemde uygun tedavi başlanmasının komplikasyon gelişimi ve mortalite üzerine etili olduğu düşünülmüştür.
7. Hastaneye pandemik influenza A/(H1N1) enfeksiyonu nedeniyle yatış oranı %0.9 olarak saptanmıştır.
8. Hastalardaki en sık ciddi hastalık bulgusu solunum sıkıntısı (%89) olarak saptanmıştır.
9. Sadece bir hastamızda yoğun bakım ihtiyacı olmuştur.
10. Pandemik influenza nedeniyle kaybedilen hastamız olmamıştır.
11. Pandemiye hazırlık döneminde alınabilecek başlıca önlem; uluslararası işbirliği ve özellikle önceden hazır olan pandemi planının etkin olarak uygulanmasıdır. Bu nedenle, dünya çapında sürdürülebilir bir işbirliği ve uluslararası bilgi paylaşımı büyük önem taşımaktadır. Önceden hazırlanan pandemi faaliyet planları sayesinde hastalığın kontrolü, yayılımının önlenmesi ve sağlık kuruluşlarına başvuracak hasta yükünü hafifletmesi açısından çok önemli olduğu yaşanarak görülmüştür.
12. Hastanelerde ve acil servislerde pandemi öncesi hazırlıkların yeterli yapılmasının pandeminin uygun şekilde yönetilmesinde etili olduğu görülmüştür.
13. Bu pandemiden çıkarılacak en önemli ders kitle iletişim teknikleri ve medyanın doğru kullanımının planlanması olmalıdır.

7.KAYNAKLAR:

1. Simonsen L. The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine* 1999; 17: 3-10.
2. Sur H. Türkiye’de toplumun sağlığı yönünden influenza enfeksiyonları, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, 1996.
3. Nguyen-van-Tam JS. Epidemiology of İnfluenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of İnfluenza* . Blackwell Science, Oxford, 1998; 181-206.
4. Neuzil CM, Reed GW, Mitchel EF, et al. İnfluenza-associated morbidity and mortality in young and middle aged women. *JAMA* 1999; 281: 181-206.
5. Scuffham PA, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. *Vaccine* 2002; 20: 2562-2578.
6. Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 659-671.
7. Liu C. İnfluenza. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald RA (eds). *Infectious diseases*. New York: JB Lippincott Company, 1994: 388-393.
8. Betts RF. İnfluenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995; 1546-1567.
9. Christie AB. *Infectious diseases*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1987; 413.
10. Hampson AW. Surveillance for pandemic influenza: *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 8-13.
11. Ridiough MA, Sisk JE, Bell JC. İnfluenza vaccination. Cost effectiveness and public policy. *JAMA* 1993; 249:3189-3195.
12. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. (Erişimtarihi:18.06.2009)(http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6/en/index.html)
13. Thorner AR. Treatment and Prevention of pandemic H1N1 influenza (swine influenza),Uptodate2010.(Erişimtarihi:16.06.2010)(http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pulm_inf/19054&view=p)
14. Cox NJ, Subbarao K. İnfluenza. *Lancet*. 1999; 354: 1277-1282.
15. Aslan SS. İnfluenza Virüsünün Tanısında Hücre Kültürü, Hızlı Test, Real Time PCR Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve İzole Edilen Virüslerin Tiplendirilmesi, İstanbul

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, 2006.
16. Zambon M. Laboratory Diagnosis of Influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell 1998; 291-313.
 17. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), MMWR Recomm Rep 2004; 53: 1-40. (Erişimtarihi:20.08.2010)(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr54e713a1.htm>)
 18. Wood JM. Standardization of Inactivated Influenza Vaccine. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell. 1998; 333-345.
 19. Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (eds): Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2001; 1533-1579.
 20. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 1651-1656.
 21. Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol. 2001; 91: 572-579.
 22. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997; 275: 1793-1796.
 23. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Safety and antigenicity of whole virus and subunit influenza A/Hong Kong/1073/99 (H9N2) vaccine in healthy adults: phase I randomised trial. Lancet 2003; 362: 959-966.
 24. Cox NJ, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses: Influenza. In: Mahy BWJ, Collier L (eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. New York: Oxford University Press. 1998; 385-433.
 25. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. J Virol 2005; 79: 2814-2822.
 26. Webby RJ, Webster RG. Emergence of influenza A viruses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356: 1817-1828.
 27. Cox NJ, Ziegler T. Influenza Viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press. 2003; 1360-1367.

28. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (eds) Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2001; 1487-1532.
29. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza. Review. Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. Nat Rev Microbiol 2005; 3: 591-600.
30. Doğan G. İnfluenza A ve B virus RNA'sının RT-PZT yöntemiyle saptanması. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir,2006.
31. Replication.(Erişimtarihi:10.03.2010)(www.stanford.edu/group/virus/1999/rahul23/replication.html)
32. Reina J, Fernandez-Baca V, Blanco I, et al. Comparison of Madin-Darby canine kidney cells (MDCK) with a green monkey continuous cell line (vero) and human lung embryonated cells (MRC-5) in the isolation of influenza A virus from nasopharyngeal aspirates by shell vial culture. J Clin Microbiol 1997; 35: 1900-1901.
33. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children. Relationship to other respiratory agents. JAMA 1980; 243: 1345-1349.
34. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus, Nature 2009; 459: 931-939.
35. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360: 2605-2615.
36. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in United States 2005-2009, N Engl J Med 2009; 360: 2616-2625.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update:Novel İnfluenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March- May, 2009. MMWR 2009; 58: 585-589. (Erişim tarihi: 13.10.2009)(www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5821a2.htm)
38. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS: What is pandemic? J Infect Dis 2009; 200: 1018-1021.
39. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, et al. The epidemic intelligence team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. Euro Surveill 2009; 14: 19366. (Erişim tarihi: 22.10.2009) (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19366>)
40. Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1). Clinical presentation, diagnosis, and management. Pediatr Emer Care 2009; 25: 791-796.

41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA: 2009. (Erişim tarihi:16.01.2010) (www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm)
42. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 64-76.
43. Novel Swine-Origin İnfluenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a novel swine-origin İnfluenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361: 1-10.
44. Novel influenza A(H1N1) investigation team. Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany, 27 April-16 June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19295.(Erişimtarihi:06.08.2009)(<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19295>)
45. Minor PD. Vaccines against seasonal and pandemic influenza and the implications of changes in substrates for virus production. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 560-565.
46. Russel CA, Jones TC, Barr IG, et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26: 31-34.
47. Minor PD, Engelhardt OG, Wood JM, et al. Current challenges in implementing cell-derived influenza vaccines: implications for production and regulation, July 2007, NIBSC, Potters Bar, UK. *Vaccine* 2009; 27: 2907-2913.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Role of Laboratory Diagnosis. Centers for Disease Control and Prevention Influenza FluHomepage. (Erişim tarihi 01.08.2009) (<http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/labrole.htm>)
49. Ling AE, Doraisingham S. Comparison of tube cultures of Madin Darby canine kidney cells with shell-vial cultures after low-speed centrifugation for influenza virus isolation. *Pathology* 1988; 20: 346-348.
50. Liolios L, Jenney A, Spelman D, et al. Comparison of a multiplex reverse transcription-PCR enzyme hybridization assay with conventional viral culture and immunofluorescence techniques for the detection of seven viral respiratory pathogens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2779-2783.
51. Doller G, Schuy W, Tjhen KY, et al. Direct detection of influenza virus antigen in nasopharyngeal specimens by direct enzyme immunoassay in comparison with quantitating virus shedding. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 866-869.

52. Alexander R, Hurt AC, Lamb D, et al. A comparison of a rapid test for influenza with laboratory-based diagnosis in a paediatric population. *Commun Dis Intell* 2005; 29: 272-276.
53. Boivin G, Hardy I, Kress A. Evaluation of a rapid optical immunoassay for influenza viruses (FLU OIA test) in comparison with cell culture and reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 730-732.
54. Booth S, Baleriola C, Rawlinson WD. Comparison of two rapid influenza A/B test kits with reference methods showing high specificity and sensitivity for influenza A infection. *J Med Virol* 2006; 78: 619-622.
55. Cazacu AC, Chung SE, Greer J, et al. Comparison of the Directigen Flu A+B membrane enzyme immunoassay with viral culture for rapid detection of Influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3707-3710.
56. Ellis JS, Zambon MC. Molecular diagnosis of influenza. *Rev Med Virol* 2002; 12: 375-389.
57. Zhu RN, Qian Y, Wang F, et al. Application of molecular biological techniques in the surveillance of influenza viruses in infants and young children. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003; 24: 9-14 (abstract).
58. Ellis JS, Fleming DM, Zambon MC. Multiplex reverse transcription-PCR for surveillance of influenza A and B viruses in England and Wales in 1995 and 1996. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2076-2082.
59. Fouchier RA, Bestebroer TM, Herfst S, et al. Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4096-4101.
60. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1552-1558.
61. Real-Time PCR Vs. Traditional PCR. (Erişim 18.08.2009) (www.appliedbiosystems.com/support/tutorials/pdf/rtPCR_vs_tradPCR.pdf)
62. Van Elden LJ, Nijhuis M, Schipper P, et al. Simultaneous detection of influenza viruses A and B using real-time quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 196-200.
63. Habib-Bein NF, Beckwith WH, Mayo D, et al. Comparison of Smart Cycler real-time reverse transcription-PCR assay in a public health laboratory with direct

- immunofluorescence and cell culture assays in a medical center for detection of influenza A virus. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3597-3601.
64. Stone B, Burrows J, Schepetiuk S, et al. Rapid detection and simultaneous subtype differentiation of influenza A viruses by real time PCR. *J Virol Methods* 2004; 117: 103-112.
65. Templeton KE, Scheltinga SA, Beersma MF, et al. Rapid and sensitive method using multiplex real-time PCR for diagnosis of infections by influenza a and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1564-1569.
66. American Academy of Pediatrics (AAP). Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2009; 400-412.
67. T.C. Sağlık Bakanlığı: Pandemik (H1N1) 2009 Gribi Klinik Vaka Yönetimi (Erişim tarihi:25Kasım2009)(<http://www.grip.gov.tr/images/stories/pdf/vakayonetimirehber.pdf>)
68. Wright PF, Kirkland KB, Modlin JF. When to consider the use of antibiotics in the treatment of 2009 H1N1 İnfluenza-Associated Pneumonia. *N Eng J Med.* 2009; 361: 112.
69. TC Sağlık Bakanlığı: Pandemik influenza faaliyet planı, TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Nisan (2006). (Erişim tarihi: 29.09.2009) (<http://www.bsm.gov.tr/docs/UPP.pdf>)
70. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü-Pandemik Koordinasyon Birimi: Dokuz Eylül Üniversitesi 11.Pediatric Günleri Sunumu, İzmir, 4 Mart 2010.
71. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. Geneva, Switz:2009.(Erişimtarihi:16.01.2010)(<http://www.who.int/csr/resources/publications/wineflu/h1n1useantivirals20090820/en/index.html>)
72. Jamieson B, Jain R, Carleton B, et al. Use of oseltamivir in children. *Can Fam Physician* 2009; 55: 1199-1201.
73. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 2007; 119:852-860.
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of İnfluenza Recommendations of the Advisory Commite on İmmunization Practices

- (ACIP). MMWR 2005; 54: 1-40. (Erişim tarihi: 25.04.2010) (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5408.pdf>)
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. MMWR 2009;58: 433-435. (Erişimtarihi:28.10.2009)(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm>)
76. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Review. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 2000; 355: 827-835.
77. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency Use Authorization (EUA) review: oseltamivir phosphate for swine influenza A. (Erişim tarihi: 16.01.2010).(www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM-153547.pdf).
78. World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009-update 81, weekly virologicalsurveillanceupdate.(Erişimtarihi:05.01.2010)(www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory30_12_2009/en/index.html)
79. Zangwell KM, Belshe RB. Safety and efficacy of trivalent inactivated influenza vaccine in young children: a summary for the new era of routine vaccination. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 189-200.
80. Jennings LC, Monto AS, Chan PKS, et al. Stockpiling prepandemic influenza vaccines: a new cornerstone of pandemic preparedness plans. Lancet Infect Dis 2008; 8: 650-658.
81. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G. Current status and progress of prepandemic and pandemic influenza vaccine development. Expert Rev Vaccines 2009; 8: 401-423.
82. Collin N, de Radigues X, the WHO H1N1 Vaccine Task Force. Vaccine production capacity for seasonal and pandemic (H1N1) 2009 influenza. Vaccine 2009; 27: 5184-5186.
83. Patridge J, Kieny MP, World Health Organization H1N1 influenza vaccine Task Force. Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action plan targets. Vaccine 2010; 28: 4709-4712.
84. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Health Information: Q&A for health professionals vaccines and vaccination in relation to the 2009 influenza A (H1N1) pandemic. Vaccines against 2009 pandemic influenza A (H1N1), (Erişim tarihi:18.12.2009) (<http://www.ema.europa.eu/influenza/home.htm>)

85. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and Control of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 1-42. (Erişim tarihi: 16.06.2010). (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5510a1.htm>)
86. Lanzkowsky P (ed); Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. San Diego: Elsevier Academic Press 2005; 786-787.
87. World Health Organization (WHO). Countries with PCR Capacity in Place to Diagnose Influenza A(H1N1) Virus Infection in Humans. Genova: (Erişimtarihi: 01.12.2009)(http://www.who.int/csr/resources/publications/swinflu/influenzaLabsWithPCRCapacityToDetectInfluenzaA_20090513.pdf)
88. World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009-update88, Weekly virological surveillance update. (Erişim tarihi:19.02.2010) (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory19_02_2010/en/index.html)
89. Cooper MC, Walz K, Brown MG, et al. Boston Medical Center Pediatric Emergency Response to H1N1. J Emerg Nurs 2009; 35: 580-583.
90. Lister P, Reynolds F, Parslow R, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. Lancet 2009; 374: 605-607.
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): United States, May–August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1071–1074. (Erişimtarihi:29.10.2009)(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58e0929a1.htm>)
92. Van't Klooster TM, Wielders CC, Donker T, et al. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June – 31 December 2009. Euro Surveill. 2010; 15: 19461. (Erişimtarihi:14.01.2010) (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19461>)
93. Bansal S, Pourbohloul B, Hupert N, Grenfell B, et al. The shifting demographic landscape of pandemic influenza. 2010; 26 ; 5: 9360.
94. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection-United States, April-August 2009. MMWR 2009; 58: 941-947. (Erişim tarihi: 04.09.2009) (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5834a1.htm>)
95. O’Riordan S, Barton M, Yau Y, et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ 2010; 182: 39-44.

96. Hackett S, Hill L, Patel J, et al. Clinical characteristics of paediatric H1N1 admissions in Birmingham, UK. *Lancet* 2009; 374: 605.
97. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Critical Care* 2009; 13: 148.
98. [Chang LY](#), [Shih SR](#), [Shao PL](#), et al. Novel Swine-origin Influenza Virus A (H1N1): The First Pandemic of the 21st Century, *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 526–532.
99. Patel M, Dennis A, Flutter C, et al. Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *Br J Anaesth* 2010; 104: 128–142.
100. Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362: 45-55.
101. Lee EY, McAdam AJ, Chaudry G, Fishman MP, et al. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection in children: initial chest radiographic findings. *Radiology* 2010; 254: 934-941.
102. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006; 194: 98-110.
103. Chan KH, Lai ST, Poon LLM, et al. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine-origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol* 2009; 45: 205-207.
104. World Health Organization (WHO). CDC Realtime RT-PCR protocol for detection and characterization of swine influenza (version 2009). (Erişim tarihi: 30.12.2009) (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCrealtimeRTPCRprotocol_20090428.pdf)
105. Kaore NM, Kaore SN, Sharma P, et al. Laboratory diagnosis of novel H1N1 virus. *JK Science* 2009; 11: 172-174.
106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Update: Influenza Activity in United States August 30, 2009--January 9, 2010, 2010; 59: 38-43. (Erişimtarihi:22.01.2010)(<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5902a3.htm>)
107. World Health Organization (WHO). Information for laboratory diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 virus in humans. (Erişim tarihi: 21.09.2009) (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/WHO_Diagnostic_RecommendationsH1N1_20090521.pdf.)

108. Hançerli S, Somer A, Salman N, et al. Pandemik İnfluenza; İstanbul'da bir üniversite hastanesine yatan çocuk vakaların klinik ve epidemiyolojik değerlendirmesi. Çocuk Enf Derg 2010; 4: 104-149.
109. CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus. United States, 2009. MMWR 2009; 58: 826-829. (Erişim tarihi: 07.12.2009) (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5830a2.htm>)
110. [Karre T](#), [Maguire HF](#), [Butcher D](#), et al. Comparison of Becton Dickinson Directigen EZ Flu A+B test against the CDC real-time PCR assay for detection of 2009 pandemic influenza A/H1N1 virus. [J Clin Microbiol](#). 2010; 48: 343-344.
111. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season. (Erişim tarihi: 29.12.2009) (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm)
112. Us AD. Pandemik influenza enfeksiyonunda etyopatogenez ve laboratuvar tanı yöntemleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41: 13-27.
113. Ciblak MA, Bozkaya E. Pandemik İnfluenza A/H1N1 Laboratuvar Tanısı. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 73; 27-33.
114. Singh K, Vasoo S, Stevens J, et al. Pitfalls in the diagnosis of Pandemic (Novel) A/H1N1 2009 İnfluenza. [J Clin Microbiol](#) 2010; 48: 1501-1503.
115. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. [BMJ](#) 2009; 10: 339.
116. Centers for Disease Control and Prevention: Intent to receive influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccines-two countries, North Carolina, August 2009, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:1401-1405. (Erişim tarihi:25.12.2009) (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5850a1.htm>)
117. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J, et al. Low acceptance vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece, Euro Surveill 2010; 15: 19486. (Erişim tarihi:11.02.2010) (<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N06/art19486.pdf>)
118. Schwarzinger M, Verger P, Guerville MA, et al: Positive attitudes of French general practitioners towards A/H1N1 influenza-pandemic vaccination: A missed opportunity to increase vaccination uptakes in the general public? [Vaccine](#) 2010; 28: 2743-2748.

119. World Health Organization (WHO). Safety of pandemic vaccines; Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 16. (Erişim tarihi: 19.11.2009) (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/en/index.html)
120. Aktaş F. H1N1 aşısı: Yapılsın mı? Yapılmasın mı ? *ANKEM Derg* 2010; 24: 201-205.
121. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, et al. Immunogenicity of a Monovalent 2009 Influenza A(H1N1) Vaccine in Infants and Children. *JAMA*. 2010; 303: 37-46.
122. World Health Organization (WHO). Statement from WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety about the safety profile of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines. (Erişim tarihi: 18.12.2009) (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/cp164_2009_1612_gacvs_h1n1_vaccine_safety.pdf)
123. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Safety (Erişim tarihi 04.01.2010) (http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/vaccine_safety.htm)
124. Parlakay AÖ, Ceyhan M. Pandemik İnfluenza aşısı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2010; 41: 58-61.
125. Kara A. Domuz Gribi (Pandemik İnfluenza 2009, İnfluenza 2009 H1N1). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010; 53: 42-58.
126. World Health Organization (WHO). Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. (Erişim tarihi:18.02.2010)(http://www.who.int/csr/disease/influenza/201002_Recommendation.pdf)
127. TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Pandemik Koordinasyon Birimi: Pandemi Bilim Kurulu toplantısı sunumu, Ankara, 24 Aralık 2009.
128. Lockman JL, Fischer WA, Perl TM, et al. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: a case series. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11: 173-178.
129. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: A clinical spectrum in the general paediatric population. *Arch Dis Child*. (Erişim tarihi: 10.11.2009) (<http://adc.bmj.com/content/early/2010/05/31/adc.2009.176859.long>)
130. 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: 1935-1944.

131. TC Sağlık Bakanlığı, Basın duyurusu: 12/08/2010 tarihli açıklama. (Erişim tarihi: 12.08.2010)(http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=868:12082010-tarihli-acklama&catid=113:basin-duyurulari&Itemid=540)
132. Tuite AR, Greer AL, Whelan M, et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza, CMAJ 2010; 182: 131-136.
133. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study, Brit Med J 2009; 339: 5213.
134. Presanis AM, Lipsitch M, Angelis DD, The New York City Swine Flu Investigation Team: The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, April-July 2009, Plos Med 2009; 6: 1000207.

Ek-1 DEU Çocuk Acil Pandemi İnflüenza 2009A/(H1N1) hasta izlem formu:

DEÜ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ACİL İNFLUENZA A H1N1 İZLEM FORMU				
AD SOYAD:		YAŞ :	BAŞVURU TARİHİ:.....	
CİNSİYET: Kız Erkek		DOSYA NO:		
BAŞVURU SEMPTOMLARI / SÜRE:				
Ateş (°C)		Yaygın vücut ağrısı		
Kuru öksürük		Baş ağrısı		
Boğaz ağrısı		Solunum güçlüğü		
Burun akıntısı		Kusma..... ishal.....		
AŞILANMA: Mevsimsel grip aşısı: HAYIR		EVET		Tarih:.....
H1N1 aşısı: HAYIR		EVET		Tarih:.....
RİSK GRUBUNDA MI? EVET		HAYIR		
< 2 yaş Kronik akciğer hastalığı <ul style="list-style-type: none">o Astımo Yetersiz solunum fonksiyonlarına sebep olan durumlar, sekresyonları arttıran veya aspirasyon riskini arttıran hastalıklaro Trakeostomi, oksijen veya ventilatör ihtiyacı olanlar Nörolojik hastalıklar <ul style="list-style-type: none">o Epilepsi, serebral palsi, özellikle eşlik eden mental retardasyon veya nörogelişimsel geriliği olanlaro Nöromusküler hastalıklar (musküler distrofi, özellikle yetersiz solunum fonksiyonu olanlar)		Kardiyovasküler hastalık (konjenital kalp hastalığı) Metabolik ve endokrin hastalıklar (DM) Kronik renal, hepatik hastalıklar Hematolojik hastalıklar (Sickle cell) Kronik aspirin tedavisi Gebelik ve doğum sonrası ilk 15 gün İmmun yetmezlik, immunosupresyon (KT alan veya HIV enfeksiyon)		
CİDDİ HASTALIK BULGULARI VAR MI? VAR		YOK		
Solunum sıkıntısı Laterji, bilinç değişikliği Aşırı huzursuzluk Orta-ağır dehidratasyon (oral alım yok)		Çöğüs ve karın ağrısı İnfluenza bulguları düzeldikten sonra klinik kötüleşme Persistan ve inatçı ateş		
FİZİK MUAYENE:				
Ateş:..... Solunum Sayısı:..... Nabız:.....				
Genel Durum: İyi: Orta: Kötü:				
Solunum Sıkıntısı Bulguları: YOK Takipne, interkostal ve suprasternal retraksiyon				
Dinleme Bulguları:.....				
LABORATUVAR				
Hızlı Antijen Testi: İnfluenza A+B: Pozitif Negatif RSV: Pozitif Negatif				
H1N1 PCR Testi: Pozitif Negatif Gönderilmedi				
CBC: WBC:....., PNL(%):....., Lenfo (%):....., Hb:....., Plt:....., CRP:.....				
PA Akc. Grafisi: Çekilmedi Çekildi Sonuç:.....				
TEDAVİ: Antiviral tedavi (Oseltamivir): Başlanmadı Başlandı Ayaktan Yatırılarak				
Bildirilen İlaç Yan etkisi: Bulantı Kusma İshal Karın Ağrısı Diğer:.....				
Klinik: Genel durumu iyi Hafif bulgular Genel durumu kötü, ilerlemiş solunum bulguları				
SONUÇ: Taburcu Yatırıldı				

