



Pandemik grip

Pandemic flu

İlker İnanç Balkan

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 01/ 10 / 2011

Kabul tarihi : 22 / 01 / 2012

Yazışma Adresi:

İlker İnanç Balkan
İstanbul Üniversitesi ,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye.
e-posta:ilkerinancbalkan@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Pandemi
İnfluenza A
H1N1
Pnömoni
Grip aşısı
Post-pandemik dönem

Keywords:

Pandemic
Influenza A
H1N1
Pneumoniae
Influenza vaccine
Post-pandemic phase

ÖZET

Mart 2009'da Meksika'nın kuzeyinde ve Kaliforniya'da kümelenme gösteren grip benzeri olguların iki domuz, bir kuş ve bir insan orijinli influenza virüsü ile ortak genom segmentleri içeren dörtlü reassortant (çeşitlenmiş) yapıda "yeni" bir virüs ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İlerleyen haftalarda virüsün en az iki kıtada insandan insana bulaş yoluyla yayıldığına tesbit edilmesi üzerine 11 Haziran 2009'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi alarmı en yüksek düzey olan faz 6'ya yükseltilmiştir. Pandemi dünya genelinde 212'den fazla ülkede milyonlarca grip olgusuna ve en az 16 bin (resmi rakam 15921) teyid edilmiş ölüme yol açmıştır. DSÖ tarafından yapılan 10 Ağustos 2010 tarihli açıklama ile pandeminin sona erdiği ve dünya genelinde "post-pandemik dönem"e girildiği duyurulmuştur. Ülkemizde ilk yerli pandemik grip olgusu 16 Mayıs 2009'da teyid edilmiştir. Kasım 2009'da salgın hızı zirveye ulaşmış ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye genelinde yaklaşık 6,5 milyon kişinin enfekte olduğu salgında 13,111 olgu hastanelere yatırılmış, 2721 olgu yoğun bakım birimlerinde izlenmiş, 1161 olgu ventilatöre bağlanmış, 656 olgu hayatını kaybetmiştir. Kaybedilen olguların %59,1'ini kronik hastalığı bulunan olgular, %6,1'ini gebe veya lohusa olgular oluşturmuştur. Başlangıçta duyulan kaygıların aksine pandeminin hafif bir şekilde atlatıldığı söylenebilir. Virüs mutasyon geçirip ölümcül bir forma dönüşmemiş, oseltamivir direnci yaygınlaşmamış, üretilen aşı sirküle eden virüs kökenleri ile örtüşerek etkili olmuş ve son derece iyi bir güvenlik profili göstermiştir. 90 yıl önce yaşanan trajik H1N1 pandemisine dair ortak hafızanın ürettiği korku ve kaygılar yüksek iletişim teknolojisi ve yaygın sağlık altyapısının katkıları ile aşılmış ve 2009 pandemisi bir buçuk yıl içinde bilinen mevsimsel grip seyrine geri dönerek insanlık tecrübesine büyük ölçüde bir başarı öyküsü olarak kaydedilmiştir.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S193-S200

ABSTRACT

In March 2009, a cluster of influenza-like cases were reported from northern Mexico and California. These new cases were found to be associated with a "new" virus containing "quadruple reassortant" genome segments two of which originating from swine, one from bird and one from human flu viruses. After detection of cases due to human-human transmission in at least two separate continents, pandemic alert level was increased to phase 6 on 11th of June 2009 with the announcement of World Health Organisation (WHO). The flu pandemic caused millions of cases and at least 16 000 (officially confirmed data: 15921) deaths were reported from 212 countries around the world. It has been announced by the WHO on 10th of August 2010 that the pandemic was over and the post-pandemic period has begun all around the world. The first local flu case was confirmed in Turkey on 16th May 2009. The outbreak rate reached the peak on November 2009 and approximately 6.5 million people became infected during the epidemic while 13.111 cases were hospitalized, 2721 cases were followed up in ICUs, 1161 of them required mechanic ventilation and 656 patients were died according to the data of Ministry of Health. Of the patients who died 59.1% had chronic diseases and 6.1% were pregnant or post partum women. Contrary to the concerns about the severity of the pandemic at the initial phase, it has been overcome relatively milder. The virus did not turn into a lethal form, oseltamivir resistance did not disseminate, the rapidly produced vaccine managed to cover the circulating virus types and showed an excellent safety profile. Fears and concerns arose from the tragic flu pandemic experienced 90 years ago, were overcome with the support of high communication technology and extensive health infrastructure and being recorded as a

success story to the memory of humanity, the 2009 pandemic has returned to the normal seasonal course in one and a half year.
J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S193-S200

© 2012 OMU

1. Giriş ve tarihçe

İnfluenza; etimolojik olarak “yıldızların etkisi altına girme” anlamında mitolojik algılara yaslansa da Avrupa dillerindeki karşılığı (Grip=sımsıkı kavramak) ve Osmanlı lisanındaki tarifi (paçavra hastalığı) ile tarih boyunca insanoğlunu korkutan bir hastalık olagelmıştır. Korkunun gerekçesi ise her yıl kış aylarında sporadik olgular veya sınırlı genişlikte mevsimsel epidemilere yol açan ve hafif klinik tablolarla seyreden Influenza B ve C enfeksiyonları değil, mevsimsel epidemilerin yanı sıra düzensiz aralıklı pandemilerle seyreden ve gerek primer gerek sekonder ağır pnömoni tabloları sonucunda kitlesel ölümlere yol açabilen Influenza A virüsüdür.

2. Tanım

İnfluenza pandemileri, epidemik gripten farklı olarak hızla dünyanın her yanına yayılan şiddetli salgınlardır ve genel popülasyonun hiçbir bağışıklık taşımadığı yeni bir virüsün ortaya çıkması ile ilgilidir. Pandeminin karakteristik özellikleri arasında; çok hızlı yayılım, eşzamanlı farklı bölgelerde salgınlar, yaz ayları dahil olmak üzere mutad grip mevsimi dışında olguların görülmesi, tüm yaş gruplarında yüksek atak hızları, özellikle sağlıklı genç erişkin konaklarda yüksek mortalite oranları ve hastalığın asıl salgından hemen önce ve sonra çoklu olgu dalgaları şeklinde ortaya çıkması sayılabilir. Pandemilerin ne zaman ve nasıl başlayacağını önceden tahmin etmek çok mümkün olmadığı gibi iki pandeminin birbiri ile aynı özellikler göstermesi de mümkün değildir (Treanor, 2011).

Tarihçe

Bilinen ilk influenza pandemisi 1580 yılında kayıtlara geçmiş, en büyük pandemi ise 1918-1919 yıllarında yaşanmış ve 20 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmıştır (İspanyol Gribi-influenza A H1N1). 1957 Asya Gribinde (İnfluenza A H2N2) yaklaşık 700 bin-1 milyon, 1968 Hong Kong gribinde ise (İnfluenza A H3N2) 1-2 milyon kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (Mamelund, 2008). Mart 2009’da Meksika’nın Veracruz eyaletinin La Gloria kentinde, halkın %60’ını etkileyen, solunum yolunu tutan ve ölümlere yol açan, kaynağı belirsiz bir salgın ortaya çıkmıştır. 30 Mart 2009’da ABD’nin ilk domuz gribi olgusu Kaliforniya eyaletinin San Diego kentinde doğrulanmış ve yeni grip virüsü, A/California/05/2009 (H1N1) olarak sekanslanmıştır. 24 Nisan 2009’da Meksika’nın kuzeyinde ve Kaliforniya’da kümelenme gösteren grip benzeri olguların iki domuz, bir kuş ve bir insan orijinli influenza virüsü ile ortak genom segmentleri içeren dörtlü reassortant (çeşitlenmiş) yapıda “yeni” bir virüs ile ilişkili olduğunun saptanması üzerine DSÖ tarafından ilk kez salgın uyarısı yapılmıştır (WHO, 2009b).

İlerleyen haftalarda virüsün en az iki kıtada insandan insana bulaş yoluyla yayıldığının tesbit edilmesi üzerine 11 Haziran 2009’da DSÖ tarafından pandemi alarmı en yüksek düzey olan faz 6’ya yükseltilmiştir (WHO, 2009c). Pan-demi

dünya genelinde 212’den fazla ülkede milyonlarca grip olgusuna ve en az 16 bin (resmi rakam 15921) teyid edilmiş ölüme yol açmıştır (WHO, 2009b). DSÖ tarafından yapılan 10 Ağustos 2010 tarihli açıklama ile pandeminin sona erdiği ve dünya genelinde “post-pandemik dönem”e girildiği duyurulmuştur (WHO, 2010).

Ülkemizde ilk yerli pandemik grip olgusu 16 Mayıs 2009’da teyid edilmiştir. Kasım 2009’da salgın hızı zirveye ulaşmış ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye genelinde yaklaşık 6,5 milyon kişinin enfekte olduğu salgında 13,111 olgu hastanelere yatırılmış, 2721 olgu yoğun bakım birimlerinde izlenmiş, 1161 olgu ventilatöre bağlanmış, 656 olgu hayatını kaybetmiştir. Kaybedilen olguların %59,1’ini kronik hastalığı bulunanlar, %6,1’ini gebe veya lohusa olgular oluşturmuştur (www.grip.saglik.gov.tr). Başlangıçta duyulan kaygıların aksine pandeminin hafif bir şekilde atlatıldığı söylenebilir. Virüs mutasyon geçirip ölümcül bir forma dönüşmemiş, oseltamivir direnci yaygınlaşmamış, üretilen aşı sirküle eden virüs kökenleri ile örtüşerek etkili olmuş ve son derece iyi bir güvenlik profili göstermiştir.

3. Etiyoloji-antijenik varyasyon

İnfluenza A virüsü 11 gen kodlayan sekiz segmentli bir RNA genomu içerir. Virüsün en belirgin özelliği başlıca iki eksternal glikoprotein olan hemaglutinin (HA) ve nöraminidazın antijenik yapısında sıkça meydana gelen değişimlerdir. Bu değişimler/varyasyonlar küçük ise antijenik sürüklenme (drift), büyük ise antijenik kayma (shift) olarak adlandırılır.

Hemaglutinin konak hücre reseptörü siyalik asite bağlanmada, nöraminidaz ise tomurcuklanan virüsten siyalik asit rezidülerinin yıkılarak uzaklaştırılmasında rol alır.

HA’nın siyalik asit ile bağlanması enfeksiyonun başlangıcı için şarttır. HA’nın 16, NA’nın ise 9 alt tipi tanımlanmıştır. Bunlardan sadece H1, H2, H3 ile N1 ve N2 alt tiplerin oluşturduğu kombinasyonlar insanda hastalığa yol açar.

Bugün için H1N1 ve H3N2 suşları duyarlı popülasyonlarda dolaşımını sürdürmektedir. Diğerleri (ör. H5N1-kuş, H3N8-at gibi) farklı zoonotik enfeksiyonlarda tanımlanmıştır.

İnfluenza epidemileri sırasında süren viral replikasyon sırasında RNA polimeraz tarafından yürütülen kodlama sırasında meydana gelen insersiyonlar, delesyonlar ve değişiklikler HA ve NA yapılarında polimorfizm ile sonuçlanır. Bu polimorfizmler isimlendirmede değişikliğe yol açmayan antijenik sürüklenmelerdir. Ancak bazen daha büyük boyutta meydana gelen bu mutasyonlar antijenik kayma ile virüsün yeni bir yapıya bürünmesi ile sonuçlanabilir.

Söz konusu mutasyonlar farklı genetik yapıya sahip virüslerin bir arada bulunabildiği domuz üst solunum yolu mukoza hücreleri ve benzeri vasatlarda meydana geldiğinde farklı türler arasında genetik alış veriş mümkün hale gelir ve insandan insana bulaşmayı sağlayan antijenik değişim de bu sürece eklendiğinde pandemik potansiyeli oldukça yüksek yeni bir virüs ortaya çıkmış olur.

4. Olgu tanımları

Grip Benzeri Hastalık (GBH): 37,8°C veya üzeri ateşle birlikte öksürük veya boğaz ağrısı bulunan ve bu semptomları açıklayacak grip dışında bilinen bir nedenin bulunmadığı olgu.

Doğrulanmış Pandemi Grip Olgusu: GBH bulgularına ilave olarak RT-PZR veya kültür yöntemiyle Influenza A H1N1 virüsünün saptandığı olgu (CDC, 2009c).

Klinik ağırlık sınıflaması

Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) Pandemi grip olgularını klinik bulguların ağırlığına göre üç kategoriye ayırmıştır:

1- Hafif veya nonkomplike olgular

Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ağrısı, baş ağrısı, bitkinlik ve bazen ishal veya kusmanın bulunduğu ancak nefes darlığının eşlik etmediği, altta yatan hastalığın belirgin olarak ilerlemediği olgular.

2- İlerleyici hastalık

Tipik semptomlara ilaveten göğüs ağrısı, takipne, hipoksi, hipotansiyon gibi solunum ve kardiyak fonksiyon bozukluğu bulgularının veya konfüzyon, bilinç bulanıklığı gibi MSS bulgularının veya ağır sıvı kaybı, altta yatan hastalığın alevlenmesi gibi bulguların söz konusu olduğu olgular.

3- Ağır veya komplike olgular

Alt solunum yolu hastalığı bulguları (oksijen desteği gerektiren hipoksi, akciğer grafisinde patoloji, mekanik ventilator ihtiyacı) MSS bulguları (ensefalit, ensefalopati), hipotansiyona ait komplikasyonlar (şok, organ yetmezliği), miyokardit veya rabdomiyoliz, klinik (ateş ve diğer semptomların üç günden uzun persiste etmesi) veya laboratuvar kanıtli sekonder bakteriyel enfeksiyon bulguları saptanan olgular.

Bulaşma

Influenza virüsleri hapsirme veya öksürükle saçılan damlacık partikülleri ile kişiden kişiye bulaşabilir (CDC, 2009e). Bu damlacıklar, direkt solunum yolu ile alınabileceği gibi ortamdaki kapı kolu, masa, sandalye gibi cansız yüzeylerden eller vasıtasıyla da alınabilir. Virüs sağlam kişiye tokalaşma ile bulaşabileceği gibi ağız, burun ve göz yolu ile de bulaşabilmektedir. Solunum sekresyonları dışında ishallerin gaytası gibi diğer vücut sıvıları da potansiyel olarak bulaştırıcıdır (Yoo ve ark., 2010). Yatan hastalar arasında, sağlık çalışanları arasında ve hastalardan sağlık çalışanlarına nozokomiyal bulaş gözlenmiştir (Libster ve ark., 2010; Wise ve ark., 2011).

Bulaştırıcılık süresi klinik belirtilerin ortaya çıkmasından bir gün önce başlar ve beş-yedi gün sonrasında kadar devam edebilir (CDC, 2009e; Cao ve ark., 2009). Virüs atılımı hastalığın ilk üç gününde oseltamivir tedavisi başlanan olgularda, dördüncü günden itibaren başlanan olgulara göre daha kısa bulunmuştur (Santucho ve ark., 2010). Virüs atılımı küçük çocuklarda, ileri yaşlılarda, kronik hastalığı bulunanlarda ve immüdüşkün konaklarda daha uzun sürmektedir. Akut solunum güçlüğü gelişen veya fatal seyir gösteren olgularda virüsün nazofarinksten temizlenmesinin geciktiği saptanmıştır (To ve ark., 2010).

İnkübasyon süresi

Tahmin edilen ortalama inkübasyon süresi 1,5-3 gündür (Bautista ve ark., 2010).

Sekonder atak hızı

Bir bulaşıcı hastalığın bir kişiden diğer kişilere bulaşma hızına sekonder atak hızı denir. Pandemi gripte sekonder atak hızının mevsimsel gribe göre daha yüksek olduğuna dair çelişkili veriler bulunmaktadır (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 2009; Fraser ve ark., 2009; Lessler ve ark., 2009; Yang ve ark., 2009). Meksika'da yapılan bir çalışma pandemi gripte sekonder atak hızını %22-33 arasında bulurken mevsimsel gripte aynı oran %5-15 olarak tesbit edilmiştir. ABD, Kenya ve Hong Kong'da yapılan çalışmalarda ise sekonder atak hızının pandemi ve mevsimsel gripte benzer (Hong Kong: %8 ve %9) olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Cowling ve ark., 2010).

Mortalite

Mevsimsel grip verileri ile karşılaştırıldığında pandemi gribin 65 yaş altı olgularda daha yüksek, 65 yaş üstü olgularda ise daha düşük mortalite oranına sahip olduğu söylenebilir (Armstrong ve ark., 2011). ABD'de 2009-2010 pandemi grip mortalite hızı 0,12/100 bin olarak hesaplanmıştır (Fowlkes ve ark., 2011). Ülkemizden bildirilen ve 74 pandemi grip olgusunu kapsayan retrospektif bir çalışmada (Tütüncü ve ark., 2010) ağır hastalık tablosunun yaşlı, obez veya komorbid hastalığı bulunan olgularda görüldüğü ve başvuru sırasında dispne vb. alt solunum yolu semptomlarının bulunduğu saptanmıştır. ARDS gelişen veya ölen olgularda nazofaringeal virüs yükü daha geç azalmakta, serum proinflatuar sitokin düzeyleri daha yüksek seyretmekte, bakteriyel koenfeksiyon, miyokardit veya viremi gibi komplikasyonlar ARDS gelişmeyen olgulara göre daha sık görülmektedir (To ve ark., 2010). İstanbul'da sağlık bakanlığına bağlı eğitim araştırma hastaneleri ve üç üniversite hastanesine pandemi Influenza ön tanısı ile yatırılan 1093 olgudan 72'si (%6,5) yoğun bakım birimlerinde izlenmiş, 45'i (%4) kaybedilmiştir (Ergönül ve ark., 2011). Kaybedilen 45 olguda oseltamivir tedavisine başlama süresi (6 gün) ile iyileşen olgulardaki ortalama oseltamivir başlanma süresi (3 gün) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ergönül ve ark., 2011). New York çalışmasında da (Lee ve ark., 2010) hastaneye yatırılan olgulardan kaybedilenlerin hastaneye başvuru süresi (ortalama 3 güne karşı 2 gün) ve oseltamivir başlanma süresi (6,5 güne karşı 3 gün) hayatta kalanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

5. Klinik belirti ve bulgular

Pandemi süresince yayımlanan olgu serilerine bakıldığında en sık görülen klinik bulguların ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı ve kas ağrısı olduğu görülür (Cao ve ark., 2009; Crum-Cianflone ve ark., 2009; Dawood ve ark., 2009; CDC, 2009a; Louie ve ark., 2009; WHO, 2009a; Tang ve ark., 2010). Mevsimsel gripten farklı olarak kusma ve ishal de sık görülen semptomlar arasında yer almıştır. ABD'de hastaneye yatırılarak izlenen 268 olguda; ateş %93, öksürük %83, nefes darlığı %54, halsizlik-güçsüzlük %40, titreme %37, kas ağrısı %36, burun akıntısı %36, boğaz ağrısı %31, baş ağrısı %31, kusma %29, wheezing %24 ve diare %24 bulunmuştur (CDC, 2009a). Mayıs-Haziran 2009'da Hong

Tablo 1. CTF Pandemik H1N1 grip olgularında semptom ve bulgular (N=34)

Semptom / Bulgu	Sayı	Oran (%)
Ateş (aksiller >38°C)	29	85,3
Ortalama Ateş (*C)	38,6	
Ortalama Ateş Süresi (1-25 gün)	4	
Hipotermi	1	2,94
Öksürük	32	94,1
Dispne	18	52,9
Pnömoni (Radyolojik Bulgular ile)	17	50
Ventilatör Gereksinimi	5	14,7
Boğaz Ağrısı	15	44,1
Boğazda Yanma (n*=28)	7	25
Burun Akıntısı (n=27)	9	33,3
Halsizlik (n=28)	22	78,5
Baş Ağrısı (n=26)	14	53,8
Kas Ağrısı (n=28)	21	75
Eklem Ağrısı (n=28)	9	32,1
Bulantı (n=28)	10	35,7
Kusma (n=28)	5	17,8
İshal (n=28)	5	17,8

Kong'da 61 hastanede yatırılarak izlenen 426 pandemik grip olgusunda ise ateş %67,4, öksürük %69,5, diare %2,8, bulantı ve kusma %1,9 oranında saptanmıştır. İstanbul'da izlenen konfirme 354 erişkin H1N1 pandemik grip olgusunda (Ergönül ve ark., 2011) ateş %89, öksürük %87, baş ağrısı %59, boğaz ağrısı %54, kas ağrısı %53, nefes darlığı %44, diare %9 oranında saptanmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde 29 Ekim 2009-29 Ocak 2010 tarihleri arasında 34 erişkin olgu doğrulanmış pandemik grip tanısı ile hastaneye yatırılarak izlenmiştir (Saltoğlu ve Balkan, 2010). Olgulara ait klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Gebe olgularda klinik seyir

Pandemik grip gebelerde genel popülasyona göre daha yüksek fatalite hızı göstermiştir. Her hangi bir zamanda gebelerin genel nüfusa oranı %1-2 iken H1N1 nedeniyle kaybedilen olguların %6 ila 10'unu gebeler oluşturmuştur. Nisan-Ağustos 2009 arasında CDC'ye bildirilen 788 gebe olgudan 509'u hastaneye yatırılmış, 115'i (%23) yoğun bakım ihtiyacı göstermiş ve 30'u kaybedilmiştir (%3,8) (Domínguez-Cherit ve ark., 2009; Louie ve ark., 2009; CDC, 2010). T.C. Sağlık Bakanlığı ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması genel müdürlüğü ve ulusal pandemi koordinasyon merkezi tarafından yayınlanan rapora göre gebelerde ve postpartum kadınlarda pandemik grip ilişkili fatalite hızı diğer popülasyondan yaklaşık dört kat daha yüksektir. Spesifik sebebe bağlı anne ölüm hızındaki artış nedeniyle, pandemik gripin 2009 yılı maternal mortalite oranlarını bir miktar yükselttiği söylenebilir (Dede ve ark., 2011).

Fetüs ve yenidoğanlar

Pandemik Influenza A H1N1 geçiren özellikle de ağır klinik seyirli gebelere ait fetüs ve yeni doğanlarda ciddi sorunlar gözlenmiştir (Creanga ve ark., 2010; Siston ve ark., 2010; CDC, 2009g). Anneleri gebeliğin son trimesterinde pandemik grip geçiren 169 yenidoğanın %30'u prematür (<37 hafta)

dünyaya gelmiştir (Siston ve ark., 2010). Yenidoğan yoğun bakım birimine yatış veya ölüm ciddi hastalık geçiren altı annenin beşinde (%83) görülürken hastalığı orta ağırlıkta geçiren 16 anneden sadece 2'sinde (%23) görülmüştür (Creanga ve ark., 2010).

Yaşlı nüfusta pandemik grip

Kaliforniya'da yürütülen ve hastaneye yatış veya ölümle sonuçlanmış 1088 olası veya doğrulanmış Influenza A H1N1 olgusunu kapsayan bir sörveyans çalışmasında en yüksek mortalite hızı 50 yaş ve üzeri popülasyonda saptanmıştır. Bu yaş grubundaki hastaların %80'inde komorbid hastalıklar bulunduğundan yüksek mortalite hızını yalnızca gribe atfetmek doğru olmayacaktır (Louie ve ark., 2009).

Çocuk olgularda klinik seyir

Küçük çocuklarda influenza ateş, öksürük, iritabilite ve/veya bulantı-kusma ile karakterize olabilir (CDC, 2009f). Ülkemizden bildirilen ve doğrulanmış Influenza A H1N1 tanısı ile izlenen 821 pediatrik olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada fatalite hızı maligniteli, kronik nörolojik hastalığı bulunan, immünsüpresif tedavi alan, en az bir altta yatan hastalığı bulunan ve solunumsal komplikasyon ile seyreden olgularda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. En sık ölüm sebebi pnömoni ve sepsis olarak kaydedilmiştir (Çiftçi ve ark., 2011). Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde pediatrik hematoloji onkoloji biriminde izlenen pandemik grip olgularının irdelendiği bir çalışmada olguların genelinde grip belirti ve bulgularının hafif-orta şiddette geçtiği ancak altta yatan hastalıklara yönelik antikanser tedavilerin gecikmesi sonucunda hastanede yatış sürelerinin uzadığı ve antibiyotik kullanımının arttığı bildirilmiştir (Özdemir ve ark., 2011).

Pandemik grip komplikasyonları

Altta yatan hastalığı bulunanlar, uç yaşlardakiler, immüdüştükün konaklar ve gebeler influenza komplikasyonları açısından artmış risk grubunda yer alırlar. En sık görülen komplikasyonlar solunum sistemi ile ilgilidir ve ölümlerin büyük çoğunluğundan sorumludur. Hızlı ilerleyici pnömoni, solunum yetmezliği, ARDS ve multiorgan yetmezliği görülebilmektedir. Solunum sistemi dışında ensefalit, myokardit, böbrek yetmezliği, rabdomyoliz, hemofagositik sendrom gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir (Ayala ve ark., 2009; De la Rosa-Zamboni ve ark., 2009; Kumar ve ark. 2009; Tan ve ark., 2010; Beutel ve ark., 2011; Kumar ve ark. 2011; Martin-Loeches ve ark., 2011; Özkan ve ark., 2011).

Bakteriyel süperenfeksiyon

Pandemik grip olgularının %4-29'unda alt solunum yolunda bakteriyel süperenfeksiyon gelişmektedir (CDC, 2009a; Palacios ve ark., 2009; Jean ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Martín-Loeches ve ark., 2011). Sekonder bakteriyel pnömoni tanısında; ateşin düştükten sonra tekrar yükselmesi, balgam Gram boya veya kültüründe tipik bir solunum patojeninin baskın olarak saptanması, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon bulguları, lökositoz, solunumun 4-7. günler arasında bozulması gibi bulgular oldukça anlamlıdır (Thorner, 2011). ABD'de fatal pandemik grip olgularında sekonder bakteriyel enfeksiyon etkeni olarak izole edilen etkenler; *S. Pneumonia*, *S.pyogenes*, *S.aureus*, *S.mitis* ve *H.influenza* olarak kaydedilmiştir. İstanbul'da izlenen pandemik grip

olgularında sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ölen olgularda %35, hayatta kalan olgularda ise %4 oranında saptanmıştır (Ergönül ve ark., 2011). Kaybedilen olgularda bakteremi (%9), MRSA enfeksiyonu (%9) ve Acinetobacter enfeksiyonu (%9) oranları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Laboratuvar bulguları

ABD’de pandemik Influenza A H1N1 tanısı ile yatırılan 272 hastanın laboratuvar bulgularında; yüksek ALT ve AST (%45), lökopeni (%20), lökositoz (%18), anemi (%37), trombositopeni (%14), trombositoz (%9), total bilirubinde artış (%5) kaydedilmiştir (Jain ve ark., 2009). Lenfopeni, influenza olgularında en dikkat çekici bulgulardandır. Çin’den bildirilen 426 pandemik grip olgusunda lenfopeni erişkinlerde %68 çocuklarda %92 oranında saptanmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde izlenen erişkin H1N1 olgularında lenfopeni oranı %44 bulunmuştur (Saltoğlu ve Balkan, 2010). Ağır olgularda daha sık olmak üzere myozit ve rabdomyolizin sonucu olarak CK ve LDH değerlerinde anlamlı yükseklik görülmektedir (Perez-Padilla ve ark., 2009; Örnek ve ark., 2011).

Akciğer radyolojisi

833 hospitalize olgunun derlendiği bir çalışmada (Louie ve ark., 2009) olguların %66’sında PA akciğer grafisinde pnömoni veya ARDS ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Ülkemizden bildirilen ve pandemik Influenza A H1N1 olgularına ait klinik ve radyolojik bulguların değerlendirildiği iki çalışmadan ilkinde (Karadeli ve ark., 2010) 52 olgunun %80’inde bilateral anormal radyolojik bulgular saptanmış, en sık görünüm buzlu cam opasiteleri ve hava bronkogramı içeren yamalı infiltratlar olarak belirlenmiştir. En sık tutulum olguların %80’inde periferik ve santral perihiler alanlarda ve orta-alt akciğer alanlarında görülmüştür. Diğer çalışmada benzer şekilde 33 olgunun %58’inde bilateral infiltrasyon saptanmıştır (Örnek ve ark., 2011). Yoğun bakım ve mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç gösteren olgularda üç veya daha fazla loba yayılan akciğer tutulumu veya ARDS ile uyumlu hızlı ilerleyici bilateral yamalı infiltrasyon görünümleri bildirilmiştir (Agarwal ve ark., 2009).

Tanı

Pandemik Influenza A virüsü enfeksiyonu tanısında real time reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PZR) yöntemi, alınan örnekte canlılığını yitirmiş virüslere ait nükleik asiti de saptayabilen, altı saat gibi kısa sürede sonuç verebilen, %98 duyarlılık, %100 pozitif prediktif ve %98 negatif prediktif değerine sahip oldukça avantajlı bir tanı yöntemi olarak altın standart haline gelmiştir (CDC, 2009d; Treanor, 2011). Nazal sürüntü, nazofaringeal sürüntü, boğaz yıkantı sıvısı, ağır olgularda bronşiyal veya bronkoalveolar yıkantı sıvısı, endotrakeal aspirat örneği gibi alt solunum yolu örnekleri tanıda kullanılabilir. Bir çalışmada De la Tabla ve ark. (2010) boğaz ve burun sürüntü örneklerinin kombine kullanımının alınması güç olan nazofaringeal aspirat örneğinden daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır. Hızlı tanı testleri düşük duyarlılık ve özgüllük sorunu nedeniyle kesin tanı için kullanılmamaktadır. Viral kültür ise referans laboratuvarlarda epidemiyolojik araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. Pandemik grip olgu tanımlarına uyan, tipik bulgularla başvuran ve hafif klinik seyirli olgularda kesin tanı için moleküler yöntemlerin kullanılması gerekli değildir.

Pandemi sırasında izlenecek tanısal algoritma dünya sağlık örgütü önerileri doğrultusunda ulusal ve yerel sağlık otoriteleri tarafından belirlenmekte, klinik örneklere ait moleküler incelemeler sağlık bakanlığınca belirlenen referans laboratuvarlarında yapılmaktadır.

Tedavi

Antiviral tedavi

Pandemik influenza A H1N1 tedavisi için onaylanmış dört ilaç bulunmaktadır. Nöraminidaz inhibitörleri: Oseltamivir (oral) ve Zanamivir (inhaler, intravenöz); M2 inhibitörleri: Amantadin ve Rimantadin. Son ikisi, artan direnç nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Üçüncü nöraminidaz inhibitörü olarak geliştirilen ve intravenöz olarak kullanılan Peramivir’e ise FDA tarafından henüz sadece acil kullanım için izin verilmiştir. Pandemi süresince dünyada ve ülkemizde suspansiyon ve tablet formları ile Oseltamivir yaygın olarak kullanılmıştır. CDC tarafından hazırlanan ve ülkemizde de yerel tedavi algoritmalarında esas alınan rehber göre (CDC, 2009b) gripte antiviral kullanım endikasyonları şöyle tanımlanmıştır:

- Progresif, ağır veya komplike hastalık tablosunda olup hastaneye yatışı gereken hastalar
- Komplikasyonlar açısından yüksek risk grubunda olan hastalar; beş yaş altı çocuklar, 65 yaş ve üzeri yaşlılar, gebeler ve lohusalar

Hastalığın ilk iki gününde antiviral tedavi başlanması ile klinik bulguların daha hızlı düzeldiğine dair klasik bilgiyi doğrulayan (Jain ve ark., 2009) çalışmaların yanı sıra pandemik grip olgularında oseltamivir tedavisinin hastalık belirtilerinin ikinci gününden sonra başlanması ile de pnömoni gelişme riskinin azaldığını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Gripte antiviral yalnızca ilk iki gün başlanması koşulu ile önerilirken pnömoni bulguları ile başvuran olgularda ilk 48 saat geçirilmiş olsa bile ilk fırsatta antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir. Antiviral tedavinin yanı sıra ciddi influenza olgularında solunum fonksiyonlarının yakın takibi ve erken mekanik ventilatör desteği son derece önemlidir.

İlaç direnci

Pandemik influenza A H1N1 kökenlerinin %99’undan fazlası nöraminidaz inhibitörlerine duyarlıdır. Pandemi süresince Japonya, Çin, ABD, Hong Kong, Singapur, Vietnam, Danimarka ve Kanada gibi birkaç ülkeden bildirilen çok az sayıda (DSÖ kayıtlarına göre 168) oseltamivir dirençli köken dışında antiviral direnç sorunu yaşanmamıştır. Dirençli kökenlerle enfekte olan olguların %89’unda önceden oseltamivir kullanma öyküsü belirlenmiştir (Graitcer ve ark., 2011). Pandemik influenza A H1N1 olgularındaki oseltamivir direncinin, tıpkı 2007 yılındaki mevsimsel H1N1 influenza A kökenlerinde olduğu gibi, H274Y nöraminidaz mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dirençli olgularda zanamivir kullanılabilir. Çok ilaca dirençli kökenler henüz olgu bildiri mi düzeyindedir.

Grip aşısı

İnaktive grip aşısı mevsimsel gripten korunmanın en etkin yoludur ve her yıl güz ortasında (15 Ekim-15 Kasım) i.m. yolla uygulanır. Aşı içeriği, DSÖ tarafından yürütülen sürveyans ile birçok ülkeden toplanan veriler sonucu saptanan bir önceki yıla ait virüs kökenlerini içerecek şekilde her yıl yeniden belirlenir. Pandemik gribe karşı ilk aşı monovalan

olarak üretilerek mevsimsel grip aşısı (H3N2 ve influenza B) ile eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Daha sonra pandemik influenza A H1N1 kökeni 2010-2011 mevsimsel grip aşısı içeriğine alınmış ve aynı içerik, geçen süre içinde kayda değer antijenik değişiklik saptanmadığından, 2011-2012 sezonu için üretilen aşılar da geçerliliğini korumuştur. DSÖ tarafından 2011-2012 sezonu için önerilen trivalan aşı içeriği şöyledir:

1. A/California/7/2009 (H1N1)-benzeri virüs,
2. A/Perth/16/2009 (H3N2)-benzeri virüs,
3. B/Brisbane/60/2008-benzeri virüs.

CDC grip aşısını 6 aylıktan büyük tüm bireyler için önermektedir. Dokuz yaş altı çocuklara en az üç hafta ara ile iki doz aşı uygulanmalıdır. Aşı stoklarının sınırlı olduğu 2009 güzünde aşı uygulaması için bir öncelik listesi oluşturulmuştur. Sözkonusu listeye göre öncelikli olarak gebeler, altı aylıktan küçük çocuklarla ev içi teması olanlar, sağlık personeli, 6 ay ile 24 yaş arasındaki kişiler, 25-64 yaş arasında bulunan ve influenza komplikasyonları açısından risk grubunda bulunan kişiler aşılanmıştır. Kitlesel aşı uygulamaları sonrasında bilinen yan etkiler dışında veya beklenenin üzerinde ciddi yan etki gözlenmemiştir (Haiatullah ve ark., 2010).

Postpandemik dönem

Dünya sağlık örgütü 10 Ağustos 2010 tarihli açıklamasında pandeminin sona erdiğini ve dünya genelinde post-pandemik faza girildiğini ilan etmiştir. Postpandemik döneme

girilmiş olmak H1N1 virüsünden kurtulduğumuz anlamına gelmemektedir. Post-pandemik dönemde farklı şiddetlerde yerel salgınlara görülmeye devam etmesi H1N1 yayılımının anlamlı düzeyde sürdüğünün bir işaretidir. Pandemi sırasında H1N1 virüsü diğer influenza virüslerinin önüne geçerek dominant virüs konumuna gelmişti. Bu artık söz konusu değildir. Birçok ülke tipik mevsimsel epidemilerde olduğu gibi influenza virüslerinden bir karışımın dolaşımında olduğunu bildirmektedir. Influenza salgınları, H1N1 virüsünün yol açtığı dahil olmak üzere mevsimsel epidemiler ile benzer şiddette seyretmektedir. Sezon dışı salgınlar ise artık ne kuzey ne de güney yarıkürede bildirilmektedir. Eldeki kanıtlara ve edinilmiş tecrübelerle göre virüsün en azından erken post-pandemik dönemde küçük yaş gruplarında ciddi hastalık tablosuna yol açmaya devam edeceği ön görülmektedir. Pandemi sırasında ağır hastalık ve fatalite açısından artmış risk altında olarak tanımlanan gruplar, olgu sayıları azalmakla birlikte artmış risk altında kalmaya devam edecektir. Ayrıca pandemi sırasında enfekte olan insanların küçük bir kısmı, genç ve sağlıklı insanlar dahil, mevsimsel epidemilerde pek rastlanmayan ağır bir primer viral pnömoni geçirmiştir. Bu ağır hastalık paterninin post-pandemik dönemde devam edip etmeyeceğinin kestirilememesi bu konuda uyanık olmayı gerekli kılmaktadır. Aşı önerilerine tam uyumun sağlanması ve hızlı tanı-tedavi olanaklarının korunması, uyanıklık adına sürdürülmesi gereken önlemlerdendir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, P.P., Cinti, S., Kazerooni, E.A., 2009. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *A.J.R.* 193, 1488.
- Armstrong, G.L., Brammer, L., Finelli, L., 2011. Timely assessment of the severity of the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Clin. Infect. Dis.* 52, 83.
- Ayala, E., Kagawa, F.T., Wehner, J.H., Tam, J., Upadhyay, D., 2009. Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). *JAMA.* 302, 1863.
- Bautista, E., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., Harper, S.A., Shaw, M., Uyeki, T.M., Zaki, S.R., Hayden, F.G., Hui, D.S., Kettner, J.D., Kumar, A., Lim, M., Shindo, N., Penn, C., Nicholson, K.G.. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, 2010. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *New Engl. J. Med.* 362, 1708.
- Beutel, G., Wiesner, O., Eder, M., Hafer, C., Schneider, A.S., Kielstein, J.T., Kühn, C., Heim, A., Ganzenmüller, T., Kreipe, H.H., Haverich, A., Tecklenburg, A., Ganser, A., Welte, T., Hoepfer MM., 2011. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit. Care.* 15, 80.
- Boloñati, N., Dalamon, R., Sanchez Mercol, V.I., Espinoza, M., Peuchot, J.C., Karolinski, A., Bruno, M., Borsa, A., Ferrero, F., Bonina, A., Ramonet, M., Albano, L.C., Luedicke, N., Alterman, E., Savy, V., Baumeister, E., Chappell, J.D., Edwards, K.M., Melendi, G.A., Polack, F.P., 2010. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *New Engl. J. Med.* 362, 45.
- Cao, B., Li, X.W., Mao, Y., Wang, J., Lu, H.Z., Chen, Y.S., Liang, Z.A., Liang, L., Zhang, S.J., Zhang, B., Gu, L., Lu, L.H., Wang, D.Y., Wang, C., National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical Investigation Group of China. 2009. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *New Engl. J. Med.* 361, 2507.
- Ciftçi, E., Tuygun, N., Ozdemir, H., Tezer, H., Sensoy, G., Devrim, I., Dalgiç, N., Kara, A., Turgut, M., Tapisiz, A., Keser, M., Celebi, S., Bayram, N., Kocabaş, E., Dinleyici, E.C., Ozen, M., Soysal, A., Kuyucu, N., Tanir, G., Celikel, E., Belet, N., Evren, G., Aytaç, D.B., Cengiz, A.B., Canöz, P.Y., Derinöz, O., Ince, E., Hacimustafaoglu, M., Anil, M., Ozgür, O., Kuzdan, C., Ozaydin, E., Aşilioğlu, N., Dizdärer, C., Ceyhan, M., Bucak, I.H., Kendirli, T., Yakut, H.I., Fişgin, T., Unal, N., Altındağ, H., Kilinç, A.A., Zöhre, S.U., Elhan, A.H., Doğru, U., 2011. Clinical and epidemiological features of Turkish children with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection: Experience from multiple tertiary paediatric centres in Turkey. *Scand. J. Infect. Dis.* 43, 923-929.
- Cowling, B.J., Chan, K.H., Fang, V.J., Lau, L.L., So, H.C., Fung, R.O., Ma, E.S., Kwong, A.S., Chan, C.W., Tsui, W.W., Ngai, H.Y., Chu, D.W., Lee, P.W., Chiu, M.C., Leung, G.M., Peiris, J.S., 2010. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *New Engl. J. Med.* 362, 2175.
- Creanga, A.A., Johnson, T.F., Graitcer, S.B., Hartman, L.K., Al-Samarrai, T., Schwarz, A.G., Chu, S.Y., Sackoff, J.E., Jamieson, D.J., Fine, A.D., Shapiro-Mendoza, C.K., Jones, L.E., Uyeki, T.M., Balter, S., Bish, C.L., Finelli, L., Honein, M.A., 2010. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet. Gynecol.* 115, 717.
- Crum-Cianflone, N.F., Blair, P.J., Faix, D., Arnold, J., Echols, S., Sherman, S.S., Tueller, J.E., Warkentien, T., Sanguineti, G., Bavaro, M., Hale, B.R., 2009. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1801.
- Dawood, F.S., Jain, S., Finelli, L., Shaw, M.W., Lindstrom, S., Garten, R.J., Gubareva, L.V., Xu, X., Bridges, C.B., Uyeki, T.M., Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, 2009. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New Engl. J. Med.* 360, 2605.

- Dede, F., Celen, S., Bilgin, S., Ure, G., Ozcan, A., Buzgan, T., Kose, R., 2011. Maternal deaths associated with H1N1 influenza virus infection in Turkey: A whole-of-population report. *BJOG* 2011; DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03002.x.
- De la Rosa-Zamboni, D., Ponce de Leon, S., Hernandez, M., Quiñones-Falconi, F., Bautista, E., Ramirez-Venegas, A., Rojas-Serrano, J., Ormsby, C.E., Corrales, A., Higuera, A., Mondragon, E., Cordova-Villalobos, J.A., INER Working Group on Influenza, 2009. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *New Engl. J. Med.* 361, 680.
- De la Tabla, V.O., Masiá, M., Antequera, P., Martin, C., Gazquez, G., Buñuel, F., Gutiérrez, F. J., 2010. Comparison of combined nose-throat swabs with nasopharyngeal aspirates for detection of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus by real-time reverse transcriptase PCR. *Clin. Microbiol.* 48, 3492.
- Domínguez-Cherit, G., Lapinsky, S.E., Macias, A.E., Pinto, R., Espinosa-Perez, L., de la Torre, A., Poblano-Morales, M., Baltazar-Torres, J.A., Bautista, E., Martinez, A., Martinez, M.A., Rivero, E., Valdez, R., Ruiz-Palacios, G., Hernández, M., Stewart, T.E., Fowler, R.A., 2009. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 302, 1880.
- Ergönül, Ö., Alan, S., Ak, Ö., Sargin, F., Kantürk, A., Gündüz, A., Ergin, D., Öncül, O., Balkan, İ.İ., Ceylan, B., Benzonana, N., Yazıcı, S., Şimşek, F., Uzun, N., İnan, A., Eren, G., Ciblak, M., Midilli, K., Badur, S., Gencer, S., Nazlıcan, Ö., Özer, S., Özgüneş, N., Yıldırım, T., Aslan, T., Göktaş, P., Saltoğlu, N., Fincancı, M., Eraksoy, H., Dokucu, A.İ., 2011. Pandemic influenza A (H1N1) Virus Infection Among the Hospitalized Adult Patients in Istanbul KLİMİK 2011 kongresinde poster olarak sunulmuştur.
- Fowlkes, A.L., Arguin, P., Biggerstaff, M.S. Jacqueline Gindler³, Blau D., Jain, S., Dhara, R., McLaughlin, J., Turnipseed, E., Meyer, J.J., Louie, J.K., Siniscalchi, A., Hamilton, J.J., Reeves, A., Y. Park, S.Y., Richter, D., Ritchey, M.D., Cocoros, N.M., Blythe, D., Peters, S., Lynfield, R., Lesha Peterson, L., Anderson, J., Moore, Z., Williams, R., McHugh, L., Cruz, C., Waters, C.L., Page, S.L., McDonald, C.K., Meredith Vandermeer, Waller, K., Bandy, U., Jones, T.F., Bullion, L., Vernon, V., Lofy, K.H., Haupt, T., Finelli, L., 2011. Epidemiology of 2009 pandemic influenza A (H1N1) deaths in the United States, April-July 2009. *Clin. Infect Dis.* 1, 60.
- Fraser, C., Donnelly, C.A., Cauchemez, S., Hanage, W.P., Van Kerkhove, M.D., Hollingsworth, T.D., Griffin, J., Baggaley, R.F., Jenkins, H.E., Lyons, E.J., Jombart, T., Hinsley, W.R., Grassly, N.C., Balloux, F., Ghani, A.C., Ferguson, N.M., Rambaut, A., Pybus, O.G., Lopez-Gatell, H., Alpujch-Aranda, C.M., Chapela, I.B., Zavala, E.P., Guevara, D.M., Checchi, F., Garcia, E., Hugonnet, S., Roth, C., WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration, 2009. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. *Science.* 324,1557.
- Graitcer, S.B., Gubareva, L., Kamimoto, L., Doshi, S., Vandermeer, M., Louie, J., Waters, C., Moore, Z., Sleeman, K., Okomo-Adhiambo, M., Marshall, S.A., St George, K., Pan, C.Y., LaPlante, J.M., Klimov, A., Fry, A.M., 2011. Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 255.
- Haiatullah, A., Balkan, İ.İ., Saltoğlu, N., Tabak, F., Can, G., Aygün, G., Erol, S., Tayran, N., Samastı, M., Altındaş, F., Öztürk, R., 2010. Sağlık çalışanlarında H1N1 aşısı ile H1N1 ve mevsimsel grip aşılarının yan etkilerinin irdelenmesi. Toraks 2010 Kongresinde poster olarak sunulmuştur.
- Jain, S., Kamimoto, L., Bramley, A.M., Schmitz, A.M., Benoit, S.R., Louie, J., Sugerman, D.E., Druckenmiller, J.K., Ritger, K.A., Chugh, R., Jasuja, S., Deutscher, M., Chen, S., Walker, J.D., Duchin, J.S., Lett, S., Soliva, S., Wells, E.V., Swerdlow, D., Uyeki, T.M., Fiore, A.E., Olsen, S.J., Fry, A.M., Bridges, C.B., Finelli, L., 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team, 2009. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States. *New Engl. J. Med.* 361, 1935.
- Jean, C., Louie, J.K., Glaser, C.A., Harriman, K., Hacker, J.K., Aranki, F., Bancroft, E., Farley, S., Ginsberg, M., Hernandez, L.B., Salleneave, C.S., Radner, A.B., 2010. Invasive group A streptococcal infection concurrent with 2009 H1N1 influenza. *Clin. Infect. Dis.* 50, e59.
- Karadeli, E., Koc, Z., Ulsan, S., Erbay, G., Demiroglu, Y.Z., Sen, N., 2011. Chest radiography and CT findings in patients with the 2009 pandemic (H1N1) influenza. *Diagn. Interv. Radiol.* 17, 216-222.
- Kumar, A., Zarychanski, R., Pinto, R., Cook, D.J., Marshall, J., Lacroix, J., Stelfox, T., Bagshaw, S., Choong, K., Lamontagne, F., Turgeon, A.F., Lapinsky, S., Ahern, S.P., Smith, O., Siddiqui, F., Jouvett, P., Khwaja, K., McIntyre, L., Menon, K., Hutchison, J., Hornstein, D., Joffe, A., Lauzier, F., Singh, J., Karachi, T., Wiebe, K., Olafson, K., Ramsey, C., Sharma, S., Dodek, P., Meade, M., Hall, R., Fowler, R.A. Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative, 2009. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *J.A.M.A.* 302, 1872.
- Kumar, K., Guirgis, M., Zieroth, S., Lo, E., Menkis, A.H., Arora, R.C., Freed, D.H., 2011. Influenza myocarditis and myositis: Case presentation and review of the literature. *Can. J. Cardiol.* 27, 514-522.
- Lee, E.H., Wu, C., Lee, E.U., Stoute, A., Hanson, H., Cook, H.A., Nivin, B., Fine, A.D., Kerker, B.D., Harper, S.A., Layton, M.C., Balter, S., 2010. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin. Infect. Dis.* 50, 1498.
- Lessler, J., Reich, N.G., Cummings, D.A., Nair, H.P., Jordan, H.T., Thompson, N., New York City Department of Health and Mental Hygiene Swine Influenza Investigation Team, 2009. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *New Engl. J. Med.* 361, 2628.
- Louie, J.K., Acosta, M., Winter, K., Jean, C., Gavali, S., Schechter, R., Vugia, D., Harriman, K., Matyas, B., Glaser, C.A., Samuel, M.C., Rosenberg, J., Talarico, J., Hatch, D., California Pandemic (H1N1) Working Group, 2009. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *J.A.M.A.* 302, 1896.
- Mamelund, S.E., 2008. Influenza, Historical. In: Heggenhougen K, Quah S, eds. *International Encyclopedia of Public Health*. Oxford: Elsevier. 3, 596-608.
- Martin-Loeches, I., Papiol, E., Rodríguez, A., Diaz, E., Zaragoza, R., Granada, R.M., Socias, L., Bonastre, J., Valverdú, M., Pozo, J.C., Luque, P., Juliá-Narvaéz, J.A., Cordero, L., Albaya, A., Serón, D., Rello, J., the H1N1 SEMICYUC Working Group, 2011a. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit. Care.* 15, 66.
- Martin-Loeches, I., Sanchez-Corral, A., Diaz, E., Granada, R.M., Zaragoza, R., Villavicencio, C., Albaya, A., Cerdá, E., Catalán, R.M., Luque, P., Paredes, A., Navarrete, I., Rello, J., Rodríguez, A., H1N1 SEMICYUC Working Group, 2011b. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest.* 139, 555.
- Murray, R.J., Robinson, J.O., White, J.N., Hughes, F., Coombs, G.W., Pearson, J.C., Tan, H.L., Chidlow, G., Williams, S., Christiansen, K.J., Smith, D.W., 2010. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenzavirus and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* co-infection. *PLoS One.* 5, 8705.
- Örnek, T., Yalçın, F.D., Ekin, S., Yalçın, S., Yemişen, M., 2011. Pneumonia in patients with novel influenza A (H1N1) virus in Southeastern Turkey. *Wien. Klin. Wochenschr.* 123, 106-111.
- Özdemir, N., Celkan, T., Midilli, K., Aygün, G., Sinekbasan, S., Kılıç, O., Apak, H., Camcıoğlu, Y., Yıldız, I., 2011. Novel influenza a (H1N1) infection in a pediatric hematology oncology clinic during the 2009-2010 pandemia. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 28, 288-293.

- Özkan, M., Tuygun, N., Erkek, N., Aksoy, A., Yildiz, Y.T., 2011. Neurologic manifestations of novel influenza A (H1N1) virus infection in childhood. *Pediatr. Neurol.* 45, 72-76.
- Palacios, G., Hornig, M., Cisterna, D., Savji, N., Bussetti, A.V., Kapoor, V., Hui, J., Tokarz, R., Briese, T., Baumeister, E., Lipkin, W.I., 2009. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *MMWR* 58, 1-4.
- Perez-Padilla, R., de la Rosa-Zamboni, D., Ponce de Leon, S., Hernandez, M., Quiñones-Falconi, F., Bautista, E., Ramirez-Venegas, A., Rojas-Serrano, J., Ormsby, C.E., Corrales, A., Higuera, A., Mondragon, E., Cordova-Villalobos, J.A., 2009. INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.* Aug. 361, 680-689.
- Saltoğlu, N., Balkan, İ.İ., 2010. Pandemik Influenza klinik görünüşleri (derleme). *ANKEM Derg.* 24, 196-200.
- Santucho, F., Cabral, G., Gregorio, G.L., Moreno, R., Lutz, M.I., Panigasi, A.L., Saligari, L., Caballero, M.T., Egües Almeida, R.M., Gutierrez Meyer, M.E., Neder, M.D., Davenport, M.C., Del Valle, M.P., Santidrian, V.S., Mosca, G., Garcia Domínguez, M., Alvarez, L., Landa, P., Pota, A., Ling, L.M., Chow, A.L., Lye, D.C., Tan, A.S., Krishnan, P., Cui, L., Win, N.N., Chan, M., Lim, P.L., Lee, C.C., Leo, Y.S., 2010. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 50, 963.
- Siston, A.M., Rasmussen, S.A., Honein, M.A., Fry, A.M., Seib, K., Callaghan, W.M., Louie, J., Doyle, T.J., Crockett, M., Lynfield, R., Moore, Z., Wiedeman, C., Anand, M., Tabony, L., Nielsen, C.F., Waller, K., Page, S., Thompson, J.M., Avery, C., Springs, C.B., Jones, T., Williams, J.L., Newsome, K., Finelli, L., Jamieson, D.J., Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group, 2010. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 303, 1517.
- Tan, K., Prerna, A., Leo, Y.S., 2010. Surveillance of H1N1-related neurological complications. *Lancet Neurol.* 9, 142.
- Tang, J.W., Shetty, N., Lam, T., 2010. Features of the new pandemic influenza A/N1N1/2009 virus: Virology, epidemiology, clinical and public health aspects. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 16, 235-241.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, www.grip.saglik.gov.tr. Erişim: 30.09.2011.
- Thorner, A.R., 2011. Clinical manifestations and diagnosis of pandemic H1N1 influenza in: Last updated 13th June 2011.
- To, K.K., Hung, I.F., Li, I.W., Lee, K.L., Koo, C.K., Yan, W.W., Liu, R., Ho, K.Y., Chu, K.H., Watt, C.L., Luk, W.K., Lai, K.Y., Chow, F.L., Mok, T., Buckley, T., Chan, J.F., Wong, S.S., Zheng, B., Chen, H., Lau, C.C., Tse, H., Cheng, V.C., Chan, K.H., Yuen, K.Y., 2010. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 50, 850.
- Treanor, J., 2011. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza in: Principles and practice of infectious diseases. Mandell, Bennett, Dolin(eds). 7th edition, 2265-2288.
- Tütüncü, E.E., Oztürk, B., Gurbuz, Y., Haykir, A., Sencan, I., Kuşçu, F., Dede, G., Kilic, A.U., Sentürk, G.C., 2010. Clinical characteristics of 74 pandemic H1N1 influenza patients from Turkey. Risk factors for fatality Saudi Med. J. 31, 993-998.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009a. H1N1 early outbreak and disease characteristics. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm>. Erişim: Eylül 2011.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009b. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. <http://www.cdc.gov/swineflu/identifyingpatients.htm>. Erişim: Eylül 2011.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009c. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>. Erişim: Eylül 2011.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009d. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm. Erişim: 28 Eylül 2011.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009e. Introduction and transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) Virus--Kenya, June-July 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 58, 1143.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009f. Recommendations for use of antiviral medications for the management of influenza in children and adolescents for the 2009-2010 season - pediatric supplement for healthcare providers. http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations_pediatric_supplement.htm. Erişim: Eylül 2011.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009g. Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. http://www.cdc.gov/H1N1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm. Erişim: Eylül 2011.
- United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010. Pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care - New York City, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 59, 321.
- Wise, M.E., De Perio, M., Halpin, J., Jhung, M., Magill, S., Black, S.R., Gerber, S.I., Harriman, K., Rosenberg, J., Borlaug, G., Finelli, L., Olsen, S.J., Swerdlow, D.L., Kallen, A.J., 2011. Transmission of pandemic (H1N1) 2009 influenza to healthcare personnel in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 1, 198.
- World Health Organization (WHO), 2009a. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: Clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Weekly epidemiological record* 84,185. <http://www.who.int/wer/2009/wer8421.pdf>. Erişim: Eylül 2011.
- World Health Organization (WHO), 2009b. Outbreak of swine origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. <http://www.who.int>, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 58, 467. Erişim: Eylül 2011.
- World Health Organization (WHO), 2009c. World now at the start of 2009 influenza pandemic. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Erişim: Eylül 2011.
- World Health Organization (WHO), 2010. In focus: H1N1 now in the post-pandemic period. August 10, 2010. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>. Erişim: Eylül 2011.
- Yang, Y., Sugimoto, J.D., Halloran, M.E., Basta, N.E., Chao, D.L., Matrajt, L., Potter, G., Kenah, E., Longini, I.M. Jr., 2009. The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus. *Science.* 326, 729.
- Yoo, S.J., Moon, S.J., Kuak, E.Y., Yoo, H.M., Kim, C.K., Chey, M.J., Shin, B.M., 2010. Frequent detection of pandemic (H1N1) 2009 virus in stools of hospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2314.