

Solunum Yolu Virüsleri: Aşı ile Korunabilen Grip Aramızda*

Respiratory Viruses: Vaccine Preventable Influenza Is Among Us

Uğur Önal ©
Deniz Akyol ©
Ayşe Uyan Önal ©
Cansu Bulut ©
Damla Akdağ ©
Çiğdem Yıldırım ©
Günel Guliyeva ©
Candan Çiçek ©
Erkan Kısmalı ©
Ebru Sezer ©
Oğuz Reşat Sipahi ©

Öz

Solunum yolu virüsleri özellikle yaşlı ve çocuklarda olmak üzere önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilen akut solunum yolu enfeksiyonları olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu yazıda, bir üçüncü basamak eğitim araştırma üniversite hastanesi olan kurumumuzda akut solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu virüslerinin rolü ile birlikte oseltamivir tedavisinin etkinliği, grip aşılmasının önemini incelemek amaçlanmıştır. Toplam 103 hasta çalışmaya alınmıştır. Olguların 76'sında viral etken saptanmış (Rhinovirüs (25), Influenza A (23), Influenza B (14), Parainfluenza tip 1-2-3-4 (7), Bocavirus (6), Coronavirus (6), Adenovirüs (3), RSV-A(2), RSV-B(2), MPV (3)), olguların 15 tanesinde polimeraz zincir reaksiyonu ile birden fazla virüs tespit edilmiştir. Influenza aşısı olma oranı toplamda % 3.15 olarak saptanmıştır. Toplam sekiz hastada (% 7.7) mortalite gözlenmiş, iki olguda birden fazla virüs olmak üzere olguların beşinde Influenza [Influenza A (3) ve Influenza B (2)], ikisinde Bocavirus ve ikisinde de Rhinovirus pozitif saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirisi Influenza aşısı olmamıştır. Tedavi başlanmış olan 27/51 (% 52,9) hastada Influenza A/B pozitifliği belirlenmiştir. Oseltamivir tedavisi başlanmış olanlarla başlanmamış olanlar arasında mortalite oranlarındaki fark anlamlı (7/51'ye karşı 1/52, p=0,031) olarak daha yüksek bulunmuştur. Mortalite saptanan sekiz hastanın dördünde oseltamivir tedavisine, semptomların ortaya çıkmasından 48 saat sonra başlandığı görülmüştür. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerine göre dört puan alan toplam on hastalık grupta mortalite anlamlı olarak daha fazla kaydedilmiştir (7/10 vs 1/93, p=0,000). Solunum yolu virüsleri, akut solunum yolu enfeksiyonlarında etken olarak sık karşımıza çıkmakla beraber özellikle aşı ile önlenebilen Influenza virüs tip A ve B başta olmak üzere bu etkenler ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedirler. Bu nedenle özellikle risk grubunda bulunan kişilerin aşılama ile korunması hayati önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: influenza, oseltamivir, pnömoni, solunum yolu virüsleri

ABSTRACT

Viruses are important causative agents for acute respiratory infections which can cause significant morbidity and mortality, especially in elderly and infants. In this report, we aimed to evaluate the epidemiology of cases with acute viral respiratory infection in terms of mortality and effecting variables as well as the efficacy of oseltamivir treatment and influenza vaccination in a tertiary-care educational hospital. There were a total of 103 patients. Viral etiology was elucidated in 76 cases and, in 15 out of 76 cases, more than one virus were positive by polymerase chain reaction [(Rhinovirus (25), Influenza A (23), Influenza B (14), Parainfluenza type 1-2-3-4 (7), Bocavirus (6), Coronavirus (6), Adenovirus (3), RSV-A(2), RSV-B(2), MPV (3) respectively]. The influenza vaccination rate was 3.15 %. The mortality was seen in eight (7.7 %) cases (unvaccinated for influenza and more than one virus were detected in two cases) whose viral etiologies were Influenza [Influenza A (3) ve Influenza B (2)], Bocavirus (2) and Rhinovirus (2). Overall, empirical oseltamivir treatment was given 27 out of 50 (52.9 %) cases was positive for Influenza A or B. The mortality rate was significantly lower in the group given oseltamivir (7/51 vs 1/52, p=0.031). In four out of eight mortal cases, oseltamivir treatment could be initiated after the 48 hours of the onset of the symptoms. Mortality rate was significantly higher in the group of 10 patients whose systemic inflammatory response syndrome point were recorded as four (7/10 vs 1/93, p=0,000). Respiratory viruses are frequently seen as a pathogen of acute respiratory infections. Vaccine-preventable Influenza viruses A/B and the others can cause significant mortality and morbidity. Hence, influenza vaccination has vital importance, especially in the high-risk group of patients.

Keywords: influenza, oseltamivir, pneumonia, respiratory viruses

Geliş/Received: 20 Haziran/June 2019
Kabul/Accepted: 13 Ocak/January 2019
Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atf/Cite as: Önal U, Akyol D, Uyan Önal A, ve ark. Solunum yolu virüsleri: Aşı ile korunabilen grip aramızda, ANKEM Derg. 2020;34(1):1-5

Uğur Önal
TC Sağlık Bakanlığı
Kastamonu Devlet Hastanesi
Kastamonu - Türkiye
uonal05@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6194-3254

D. Akyol 0000-0002-1644-6248
C. Bulut 0000-0003-3296-9230
D. Akdağ 0000-0003-1700-7578
Ç. Yıldırım 0000-0002-0153-3373
G. Guliyeva 0000-0002-1887-3075
O. R. Sipahi 0000-0002-1243-2746
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
C. Çiçek 0000-0002-3486-8305
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
A. Uyan Ünal 0000-0001-6615-2662
TC Sağlık Bakanlığı
Kastamonu Devlet Hastanesi
Kastamonu - Türkiye
E. Kısmalı 0000-0001-8003-0522
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
E. Sezer 0000-0002-6900-3539
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Solunum yolu virüsleri özellikle yaşlı ve çocuklarda olmak üzere önemli mortalite ve morbidite nedeni olabilen akut solunum yolu enfeksiyonları olarak karşımıza çıkabilmektedir^(2,6,9,12,13). Yaş grupları ve mevsimsel farklılıklar gibi değişkenler solunum yolu virüslerinin görülme sıklığı açısından dağılımını etkilemektedir^(2,6,13). Günümüzde çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli tetkiklerin kullanılmasının yaygınlaşması ile solunum yolu enfeksiyonlarında etken saptanma oranlarında da artış görülmektedir⁽¹⁵⁾. Bu yazıda, bir üçüncü basamak eğitim araştırma üniversite hastanesi olan kurumumuzda akut solunum yolu enfeksiyonlarında solunum yolu virüslerinin rolü ile birlikte oseltamivir tedavisinin etkinliğini ve grip aşılmasının önemini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, ateş yüksekliği, baş ağrısı, nefes darlığı, balgam ve burun tıkanıklığı gibi akut solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan ve enfeksiyon hastalıkları konsültan hekimleri tarafından Eylül 2016-Mart 2018 tarihleri arasında değerlendirilip, burun veya boğaz sürüntü örnekleri gönderilmiş hastalar retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Hastalar ilk değerlendirme sonrası 72. saat, 14. gün ve 1. ay olmak üzere tekrar değerlendirilmiştir. Mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak Respiratory Syncytial virus (RSV) tip A ve B, Influenza virüs tip A ve B, Parainfluenza virüs 1-2-3-4, Adenovirus, Coronavirus, Enterovirus, Rhinovirus, Human Metapneumovirus (hMPV) ve Bocavirus'u saptamak üzere gerçek zamanlı çoklu PCR yöntemi (Seeplex RV15 ACE Detection ve Anyplex II RV16 Detection Seegene, Güney Kore) kullanılmıştır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterleri ise vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması, kalp hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum hızının $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ olması ve beyaz küre sayımı $>12,000/\text{mm}^3$ veya $<4,000/\text{mm}^3$ olması olarak kabul edilmiştir. Mortalite oranları hesaplanırken tüm

nedenlere bağlı ölümler değerlendirilmiştir.

Etik kurul onayı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 08/01/2020 tarih ve 20-1T/55 karar numarası olmak üzere alınmıştır. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği tarafından kabul edilen Helsinki Bildirgesindeki etik standartlara uygun olarak yapılmıştır.

İstatistik analizde kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmış olup $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 103 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı 50.47 ± 19.27 yıl olarak saptanmış ve % 55.3'ünün kadın olduğu gözlenmiştir. Altta yatan durumlar ve sayıları Tablo'da verilmiştir. Hastaların 30'unun (30/103, % 29,1) 65 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür.

Tablo. Altta yatan durumlar.

Altta yatan durum	n
Malignite	20*
Hipertansiyon	7
Diyabetes mellitus	6
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4
Gebelik	4
Kalp Yetmezliği	4
Böbrek Nakli	4
Koroner Arter Hastalığı	3
Kombine değişken immün yetmezlik	2

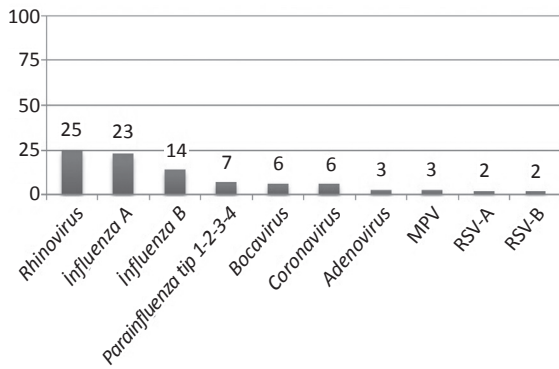
* altı solid organ, 14 hematolojik

Semptomlar sırası ile ateş (% 73,8), kuru öksürük (% 72,8), kas-eklem ağrısı (% 58,3), boğaz ağrısı (% 45,6), balgam (% 38,8), nefes darlığı (% 36,9), burun akıntısı (% 27,2) ve baş ağrısı (% 20,4) olarak kaydedilmiştir.

Fizik bakıda ral ve ronküs sırası ile % 36,9 ve % 11,7 olarak olguda gözlenmiştir. Ortalama CRP, lökosit sayısı, trombosit sayısı ve prokalsitonin düzeyi sırası ile $8,65 \pm 9,22 \text{ mg/dl}$, $9,256 \pm 6,140/\text{mm}^3$, $234,121 \pm 125,437/\text{mm}^3$ ve $1,20 \pm 1,88 \text{ } \mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. Ortalama lenfosit ve monosit yüzdeleri sırası ile % 17,43 \pm % 11,04 ve % 8,6 \pm % 6,3 olarak

kaydedilmiştir. Ön-arka akciğer direkt grafisinde infiltrasyon olguların % 37,9'unda görülmüştür.

Olguların 76'sında viral etken saptanmış olup [Rhinovirüs ⁽²⁵⁾, Influenza virüs tip A ⁽²³⁾, Influenza virüs tip B (14), Parainfluenza virüs tip 1-2-3-4 (7), Bocavirus (6), Coronavirus (6), Adenovirus (3), RSV-A(2), RSV-B(2), hMPV (3)], 15 hastada birden fazla virüs tespit edilmiştir (Şekil). Hematolojik malignitesi olan toplam 14 hastanın % 35,7'sinde Rhinovirus pozitifliği saptanmıştır. Viral etken saptanmış olan toplam 76 hastadan kontrol amaçlı altısından tekrar örnek gönderilmiş olup bir hasta dışında (Rhinovirus saptanmış olan) gönderilen örneklerde negatiflik saptanmıştır.



Şekil. Akut solunum yolu enfeksiyonlarında viral etkenler (n).

Influenza aşısı olma oranı toplamda % 3,15 olarak saptanmış; aşı olanlardan iki hastada, olmayanlardan ise 33 hastada Influenza virüs A/B pozitifliği görülmüştür. Toplam sekiz hastada (% 7,7) mortalite saptanmış, iki olguda birden fazla virüs olmak üzere olguların beşinde Influenza virüs [Influenza virüs tip A (3) ve Influenza virüs tip B (2)] ve ikisinde Bocavirus ve ikisinde de Rhinovirus pozitif saptanmıştır. Mortal seyreden olguların hiçbiri influenza aşısı olmamıştır. Mortalite oranı 65 yaş ve üzeri toplam 30 hastada % 10 oranında saptanmıştır. Influenza virüs A/B pozitifliği saptanan toplam 37 hastalık alt grupta ise mortalite oranı % 21,4 olarak kaydedilmiştir. Yoğun bakımda takip edilenler ile yoğun bakım yatışı olmayanlar arasında mortalite

açısından anlamlı farklılık saptanmış, (8/21 vs 0/82, p=0,000) mortalite saptanan sekiz olgunun hepsinde yoğun bakım takibi süresince mortalite gelişmiştir.

Oseltamivir tedavisi ampirik olarak toplam 51/103 (% 49,5) hastaya başlanmış olup tedavi başlanmış olan 27/51 (% 52,9) hastada Influenza A/B pozitif olarak saptanmıştır. Oseltamivir tedavisi başlanmış olanlarla başlanmamış olanlar arasında mortalite oranları (7/51 vs 1/52, p=0,031) olarak belirlenmiştir. Mortalite gözlenen sekiz hastanın dördünde oseltamivir tedavisinin semptomların ortaya çıkmasından 48 saat sonra başlanabildiği görülmüştür.

Influenza virüs A/B pozitif saptanan toplam otuz yedi hastalık alt grup incelendiğinde ise oseltamivir tedavisi ilk 48 saat içinde başlanan toplam on dört hastanın birinde mortalite görülmesine karşılık tedavi 48 saat sonra başlanabilen on üç hastanın dördünde mortalite saptanmıştır (1/14 vs 4/13, p=0,165). Bu alt grupta oseltamivir hiç başlanmamış olan 10 hastada ise mortalite gözlenmemiştir (0/10 vs 5/27; p=0,295).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterlerine göre dört puan alan toplam on hastalık grupta mortalite anlamlı olarak daha fazla kaydedildi (7/10 vs 1/93, p=0,000).

TARTIŞMA

Sıklıkla akut solunum yolu enfeksiyonları etkenleri olarak toplum sağlığı açısından önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan solunum yolu virüsleri, yaş grupları göz önüne alındığında çocuklarda ve erişkinlerde farklı sıklıklarda karşımıza çıkabilmekte olup çocuklarda ağırlık olarak daha çok RSV, erişkinlerde ise Influenza virüsleri saptanmaktadır^(3,4). Çalışmamızda sadece erişkin hastaların değerlendirilmesi üzerine RSV sıklığındaki düşüklük bu nedene bağlanmakla beraber dikkat çeken diğer sonuç ise Influenza virüslerinden (A/B) sonra en sık

Rhinoviruslar'ın saptanmış olmasıdır. Altta yatan yandaş hastalıkların da solunum yolu virüslerinin görülme sıklığı açısından önemli olabileceği düşünülmekte olup Han ve ark.'nın⁽⁸⁾ yapmış oldukları çalışmada hematolojik maligniteli hastalığı olan kişilerde en sık etken olarak Rhinovirus saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hematolojik malignitesi olan toplam 14 hastanın % 35,7'sinde Rhinovirus pozitifliği saptanmış olup, Rhinovirus sıklığındaki bu yüksekliğin sebeplerinden birisinin de en sık altta yatan hastalık olarak malignitelerin (14 hematolojik malignite) görülmesi düşünülebilir. Kim ve ark.'nın⁽⁹⁾ Güney Kore'den yapmış oldukları çalışmada ciddi pnömonisi bulunan ve polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılan toplam 69/515 hastada gönderilen örneklerde virüs pozitifliği saptanmış olup laboratuvar verileri incelendiğinde pozitiflik saptanan olgularda CRP değeri ortalama 15,3 mg/dL, trombosit sayısı <200,000/mm³ toplam 57 hasta (% 82,6) ve lökosit sayısı 4,000/mm³ altında toplam 15 (% 21,7) hasta kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda da, ortalama CRP, lökosit ve trombosit değerleri sırası ile 8,65±9,22 mg/dl, 9,256±6,140/mm³, 234,121±125,437/mm³ olup viral enfeksiyonlarda lökopeni, trombositopeni ve CRP yüksekliğinin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Ahmad Hamidi ve ark.'nın⁽¹⁾ ülkemizden yapmış oldukları kesitsel nokta prevalans çalışmasında 251 yatan hasta anket ile değerlendirilmiş, olguların influenza aşısı olma oranları % 8,6 bulunmuştur. Benzer şekilde Demirdöğen ve ark.⁽⁵⁾ da toplum kökenli pnömoni tanısı ile yatırılan toplam 466 hastada influenza aşısı olma oranını % 6 gibi çok düşük bir oranda saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise bu oran sadece % 3,15 olarak tespit edilmiş, koruyucu hekimlik kapsamında bu oranın yükseltilmesi amacıyla etkin çalışmaların yapılması gerekliliği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda özellikle mortalite saptanan sekiz olgunun beşinde Influenza virüsü tespit edilmiş olması ve bu olguların grip aşısı olmamış olmaları aşılamanın önemini göz önüne koymaktadır. Özellikle

gebelerde grip aşısının öncelikli olarak yapılması önerilmekte olup⁽⁷⁾ çalışmamızda dört grip aşısı olmamış gebe hastanın bulunması dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir.

Muthuri ve ark.⁽¹¹⁾ 78 çalışmanın irdeledikleri bir meta analizde Influenza A/H1N1 açısından takip edilen 29,234 hastayı değerlendirmiş, tedavi başlangıç zamanından bağımsız olarak nöraminidaz inhibitör tedavisinin başlanmasının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu saptamışlardır. Lytras ve ark.⁽¹⁰⁾ 1330 influenza tanısı doğrulanmış yoğun bakım hastasını incelemiş, influenza virüs A/H3N2 alt suşunda semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saatlik dönemde oseltamivir tedavisinin başlanmasının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğunu; ancak, Influenza virüs A/H1N1 ve influenza virüs B için ise bu sonuca varılmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda influenza virüs A/B pozitif saptanan toplam otuz yedi hastalık alt grup incelendiğinde, oseltamivir tedavisi ilk 48 saat içinde başlanan hastalarda mortalite oranı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durumda olgu sayısının az olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak retrospektif değerlendirme yapılabilmemiş olması, influenza suşlarının alt tiplendirmelerinin yapılamamış olması, oseltamivir direncinin çalışılmaması ve influenza açısından hızlı tanı testlerinin kullanılamaması sayılabilir. Buna karşı yalnızca mikrobiyolojik tanı verilerinin değil, klinik, tedavi ve klinik sonuç verilerini de içermesi çalışmamızın avantajlarıdır.

Sonuç olarak; özellikle kronik böbrek ve kalp hastalığı, kronik nörolojik hastalığı, malignitesi olan hasta grupları ile birlikte 65 yaş ve üzeri olgularda Influenza A ile gelişen solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yüksek fatalite saptanmış, risk grubunda yer alan bu hastaların koruyucu hekimlik kapsamında aşılınmaları hayati önem arz ettikleri tekrar

vurgulanmıştır⁽¹⁴⁾. Ek olarak influenza tanısı veya şüphesi bulunan olgulara ilk 48 saat içerisinde oseltamivir tedavisinin başlanması da mortaliteye etkisinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 08/01/2020 tarih ve 20-1T/55 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received from Ege University Faculty of Medicine, dated 08/01/2020 and numbered 20-1T / 55.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Ahmad Hamidi A, Gelmez Taş B, Gündüz A, et al. Immunization rates of pneumococcal, influenza and tetanus vaccines and knowledge and attitudes of adult patients who receive inpatient treatment at hospital: point prevalence study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2649-53. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1489187>
2. Bayrakdar F, Altaş AB, Korukluoğlu G. Solunum yolu virüslerinin 2009-2012 yılları arasında ülkemizdeki mevsimsel dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2013;43(2):56-66. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2013.056>
3. Çiçek C, Arslan A, Karakuş HS, et al. Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):188-200. <https://doi.org/10.5578/mb.9024>
4. De Conto F, Conversano F, Medici MC, et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; pii: S0732-8893(19)30053-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.008>
5. Demirdogen Cetinoglu E, Uzaslan E, Sayiner A, et al. Pneumococcal and influenza vaccination status of hospitalized adults with community acquired pneumonia and the effects of vaccination on clinical presentation. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):2072-7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1339851>
6. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Koturoğlu G, Çiçek C, Aslan A. Etiology, seasonality, and clinical features of viral respiratory tract infections in children hospitalized with acute bronchiolitis: a single-center study. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:1-7. <https://doi.org/10.1177/2333794X17714378>
7. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67(3):1-20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
8. Han SB, Shin JA, Kim SK, et al. Respiratory viral infections in children and adolescents with hematological malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1): e2019006. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.006>
9. Kim HJ, Choi SM, Lee J, et al. Respiratory virus of severe pneumonia in South Korea: prevalence and clinical implications. *PLoS One* 2018;13(6): e0198902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198902>
10. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, Bonovas S, Tsiodras S. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multi-season cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz101>
11. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):395-404. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4)
12. Radovanovic D, Sotgiu G, Jankovic M, et al. An international perspective on hospitalized patients with viral community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2019;60:54-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.020>
13. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. *J Pediatr Inf*. 2012;6(3):84-9
14. Tekin S, Keske S, Alan S, et al. Predictors of Fatality in Influenza A Virus Subtypes Infection among inpatients in 2015-2016 season. *Int J Infect Dis*. 2019;81:6-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.005>
15. Wabe N, Li L, Lindeman R, et al. Impact of rapid molecular diagnostic testing of respiratory viruses on outcomes of adults hospitalised with respiratory illness: a multicentre quasi-experimental study. *J Clin Microbiol*. 2018;57(4):e01727-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01727-18>