

Pandemik İnfluenza A (H1N1) Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Pandemic Influenza A (H1N1) Cases

Hava YILMAZ¹, Esmeray MUTLU YILMAZ¹, Şaban ESEN¹, Ahmet DİLEK²,
Fatma ÜLGER², Hakan LEBLEBİCİOĞLU¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikail Yüksel Yoğun Bakım Ünitesi, Samsun, Türkiye

ÖZET

Giriş: Pandemik H1N1 enfeksiyonu Haziran 2009-Mart 2010 tarihleri arasında ülkemizi de etkilemiştir. Bu çalışmada kliniğimizde pandemiden etkilenen olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ekim 2009-Mart 2010 tarihleri arasında H1N1 gribi ön tanısıyla yatırılarak izlenen 75 olgunun demografik özellikleri, risk faktörleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 75 hastanın 49 (%65.3)'ü kadın ve yaş ortalaması 35.9 (18-80) yılı. Kadın hastaların 13 (%26)'ü gebe idi. Başvuru sırasında en belirgin semptomlar ateş (%98.6), üşüme-titrete (%89.3), halsizlik (%88) ve öksürüktü (%85). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve ölen hastaların hepsinde başvuru sırasında direkt akciğer grafisinde bilateral tutulum vardı. Hastaların %43'ünde en az bir kronik hastalık vardı. Ölüm beş olguda görüldü. Olguların 44 (%58)'ünde polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği ile H1N1 varlığı doğrulandı. Gripli bir kişiyle temas öyküsü kesin olan olgular %45.5 oranındaydı (p= 0.019). Başvuru sırasında tüm hastalarda lenfopeni (%64) en sık görülen laboratuvar bozukluğu idi. Sadece kesin olgularda monosit değerleri anlamlı oranda düşük bulundu (p= 0.0016). Yetmiş iki (%96) hastaya oseltamivir tedavisi verildi. Altmış üç (%84) hastada tedaviye antibiyotik de eklendi. En sık görülen komplikasyon ise pnömoni idi (%82).

Sonuç: H1N1 pandemisi mevsimsel gribe benzer seyir göstermiştir ancak kişiden kişiye bulaş daha fazladır. Altta yatan komorbid durumu olmayan orta yaş popülasyonunda mortalite daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pandemi, İnfluenza A virüs, H1N1 subtip, İnfluenza, İnsan

SUMMARY

Evaluation of Pandemic Influenza A (H1N1) Cases

Hava YILMAZ¹, Esmeray MUTLU YILMAZ¹, Şaban ESEN¹, Ahmet DİLEK²,
Fatma ÜLGER², Hakan LEBLEBİCİOĞLU¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey

² Mikail Yüksel Intensive Care Unit, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey

Introduction: The pandemic H1N1 virus has also affected our country between June 2009 and March 2010. This study aimed to evaluate the cases affected by the pandemic and hospitalized in one's clinic.

Materials and Methods: Demographic characteristics, risk factors, laboratory and radiological findings of the patients hospitalized with a provisional diagnosis of H1N1 influenza between October 2009 and March 2010 were retrospectively evaluated.

Results: Seventy-five patients admitted to the study, 49 (65.3%) of them were female, and the mean age was 35.9 (18-80). Of the female patients, 13 (26%) were pregnant. The most obvious symptoms of referred patients were fever (98.6%), chills (89.3%), weakness (88%) and cough (85%). Bilateral involvement existed on direct chest X-ray examination during the first application of all patients who needed mechanical ventilation or died later. Forty three percent of the patients had at least one chronic disease. Five of the patients died. The presence of H1N1 was confirmed in 44 (58%) cases by polymerase chain reaction (PCR). Exposure to a patient with influenza was positive in 45.5% of the cases ($p=0.019$). Lymphopenia was the most common laboratory finding in all patients (64%). Monocyte values were significantly low in certain cases ($p=0.0016$). Oseltamivir treatment was used in 72 (96%) patients. Antibiotics were added to treatment in 63 (84%) patients. The most common complication was pneumonia (82%).

Conclusion: H1N1 pandemic showed a similar pattern of seasonal influenza but transmission from person to person had been more frequent. Mortality was more common in middle-aged population without underlying comorbid condition.

Key Words: Pandemics, Influenza A virus, H1N1 subtype, Influenza, Human

GİRİŞ

Pandemik H1N1 gribi ilk kez Nisan 2009 tarihinde Meksika'da görülmüş ve kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009 tarihinde pandemi düzeyini Evre 6'ya çıkardıktan bir hafta sonra ülkemizde ilk olgu bildirilmiş ve Mart 2010 tarihine kadar toplam 655 kişi hayatını kaybetmiştir^[1]. Ülkemizde ölümlerin %48'i pandeminin 7-9. haftalarında, %34'ü 25-44 yaş grubunda görülmüştür^[2]. Hastalarda yüksek ateş, kuru öksürük, yaygın kas-eklem ağrısı ve boğaz ağrısı gibi mevsimsel grip semptomlarına bulantı, kusma ve ishal gibi farklı semptomların da eşlik ettiği, ayrıca hastalığın gençlerde ve altta yatan hastalığı olmayanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir^[3-6].

Bu çalışmada, Türkiye'deki pandemik influenza salgını sırasında kliniğimizde takip edilen 75 olgunun demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve mortalite ile ilişkili risk faktörleri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ekim 2009-Mart 2010 tarihleri arasında ateş, üşüme-titrete, halsizlik, öksürük ve kas ağrısı gibi grip semptomlarıyla hastanemize başvuran ve H1N1 gribi ön tanısıyla yatırılarak izlenen olgular alındı. Altta yatan kronik hastalık ve immünsüpresif durum öyküsü olan, pnömoni ve solunum sıkıntısı gelişen erişkin hastalarla gebeler riskli grup kabul edildi. Pnömoni tanısı; ateş, öksürük ve akciğer grafisinde opasitenin varlığıyla konuldu. Solunum sıkıntısı sonucu mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takip edildi. Hastalardan alınan na-

zofarengeal sürüntü örneklerinden Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle H1N1 RNA çalışıldı. PCR sonucu pozitif olanlar kesin olgu, negatif olup klinik tablosu uyanlar olası olgu kabul edildi.

Olgulara ait veriler hasta dosyalarından ve standart izlem formundan elde edildi. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, gelişen komplikasyonlar, uygulanan tedaviler ve yatış süreleri kaydedildi. Kesin ve olası olguların klinik ve laboratuvar özellikleri arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

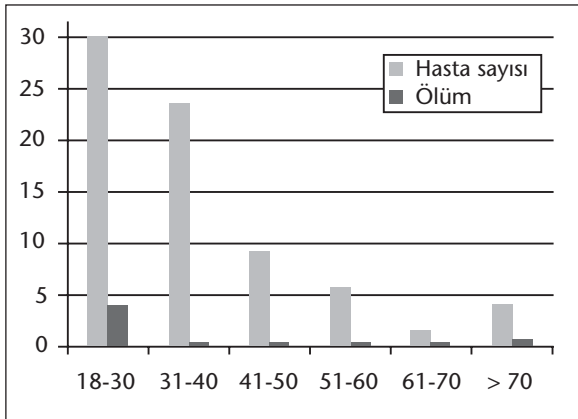
İstatistiksel Yöntem

Kesin ve olası olgu tanımına uyan hastaların laboratuvar bulguları SPSS 16.0 programında analiz edildi. Kategorik veriler için ki-kare testi, kategorik olmayan verilerden normal dağılıma uyanlar için Student's t-testi, uymayanlar için de Mann-Whitney U testi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 75 hasta alındı. Hastaların 49 (%65.3)'ü kadın, cinsiyet oranı 1.8/1 (kadın/erkek) idi. Kadın hastaların 13 (%26)'ü gebeydi. Ortalama yaş 35.9 (18-80) yılı. Genel yaş dağılımı ve mortalite oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Ölüm beş olguda görüldü. Bunların dördü 18-30 yaş arasında idi. Hastaların hiçbirisi mevsimsel grip ve/veya pandemik gribe karşı aşıları değildi.

Başvuru sırasında en belirgin semptomlar ateş (%98.6), üşüme-titrete (%89.3), halsizlik (%88) ve öksürüktü (%85). Miyalji %75, artralji %53, iştahsız-



Şekil 1. Yaş dağılımı ve mortalite ile ilişkisi.

lık %60, boğaz ağrısı %37, bulantı-kusma %47, ishal ise %17 sıklıkta görüldü. Hastaların %43'ünde en az bir kronik hastalık eşlik ediyordu. Hastaların %16'sında sigara içme, %13.3'ünde ise kronik akciğer hastalığı öyküsü tespit edildi. Kalp hastalığı, diyabet ve immünsüpresif tedavi alımı ise %9.3'ünde mevcuttu. İmmünsüpresif tedavi alan yedi hasta vardı. Bunların altısı malignite nedeniyle kemoterapi, biri de kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle steroid alıyordu. Hastalar semptomların başlangıcından ortalama 4.5 (1-14) gün sonra hastaneye başvurmuş olup, hastanede yatış süreleri ortalama 9 (1-46) gündü. Fizik muayenede en sık saptanan bulgular 55 (%73) hastada

ateş ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$), 41 (%55) hastada taşikardi (nabız ≥ 90 atım/dakika) ve 74 (%99) hastada takipne (solunum sayısı ≥ 20 /dakika) idi. Hastaların %60'ında orofarenkste hiperemi vardı, %77.3'ünde akciğerde patolojik ses duyuldu. Akciğer grafilerinde %56 (n=42) bilateral retikülodüler dansite artışı ve yamalı konsolidasyon alanları %23 (n=17) tek taraflı infiltrasyon görülürken, %21 (n=16) herhangi bir radyolojik bulgu tespit edilmedi. Radyolojik olarak sekonder bakteriyel pnömoni ayırımı yapılamadı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan dokuz hastanın ve ölen beş hastanın hepsinde başvuru sırasında direkt akciğer grafisinde bilateral tutulum vardı.

Başvuru sırasında tüm hastalarda lenfopeni (%64) en sık görülen laboratuvar bozukluğu idi. On altı hastada lökopeni ($< 4100/\text{mm}^3$), yedi hastada lökositoz ($> 11.200/\text{mm}^3$) ve dokuz hastada nötropeni ($< 1800/\text{mm}^3$) görüldü. Beş hastada monositoz, 17 hastada ise monositopeni vardı. C-reaktif protein (CRP) hastaların %85'inde yüksek bulundu.

Yetmiş hastanın 44 (%59)'ünde PCR pozitifliği ile H1N1 varlığı doğrulandı ve kesin olgu kabul edildi. Kesin olguların olası olgulara oranı 1.4/1 (44 olguya karşı 31 olgu) idi. Kesin ve olası olguların demografik özellikleri ve muayene bulguları Tablo 1'de kıyaslanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte immünsüpresif teda-

Tablo 1. Kesin ve olası olguların demografik özellikleri ile muayene bulgularının kıyaslanması

	Kesin olgular ± standart sapma	Olası olgular ± standart sapma	p değeri
Cinsiyet			0.109
Erkek	12	14	
Kadın	32	17	
Yaş	33.7	39.1	0.106
Ateş değeri ($^{\circ}\text{C}$)	38.3 ± 0.9	38 ± 0.9	0.082
Nabız sayısı/dakika	97.5 ± 13.9	86.9 ± 11.3	0.001
Solunum sayısı/dakika	27.5 ± 5.1	28.5 ± 5.1	0.372
Orofarenkste hiperemi	28	17	0.444
Akciğer dinleme bulgusu varlığı	32	26	0.256
Akciğer grafisinde			
Bilateral tutulum	25	17	
Tek taraflı tutulum	8	9	0.443

Tablo 2. Kesin ve olası olguların laboratuvar bulgularının kıyaslanması

Laboratuvar değeri	Kesin olgu (n= 44) (ortalama ± standart sapma)	Olası olgu (n= 31) (ortalama ± standart sapma)	p değeri
Lökosit/mm ³ (N= 4100-11.200)	6123 ± 2925	7048 ± 4115	0.25
Nötrofil/mm ³ (N= 1800-6400)	4745 ± 3048	4990 ± 3479	0.74
Lenfosit/mm ³	957 ± 563	1258 ± 797	0.076
Monosit/mm ³	395 ± 229	723 ± 733	0.007
Trombosit/mm ³ (N= 159.000-388.000)	167.909 ± 77.052	224.097 ± 92.788	0.06
Hemoglobin g/dL (N= 11.7-15.5)	12 ± 2.0	13 ± 2.1	0.09
CPK U/L (N= 35-195)	556 ± 1970	193 ± 513	0.74
LDH U/L (N= 240-480)	596 ± 302	630 ± 363	0.69
CRP mg/L (N < 3.36)	92 ± 98	96 ± 91	0.85

CPK: Kreatin fosfokinaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein.

vi alanlarla gebelerde PCR pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p değeri 0.018 ve 0.037).

Gripli bir kişiyle temas öyküsü tüm hastaların %34.7'sinde, kesin olguların ise %45.5'inde vardı. Bu oran kesin hastalık için bir risk faktörü olarak anlamlı bulundu (p= 0.019).

Kesin ve olası olguların laboratuvar bulguları Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Her iki olgu grubu arasında laboratuvar değerleri kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece kesin olgularda monosit değerleri anlamlı oranda düşük bulundu (p= 0.007).

Semptomlar başladıktan sonra hastaneye başvuru süresi yoğun bakım ihtiyacı olanlarda ortalama 5.7 gün iken, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayanlarda ortalama dört gündü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.05).

Yetmiş iki (%96) hastaya oseltamivir tedavisi verildi. Altmış üç (%84) hastada tedaviye antibiyotik de eklendi. Olguların 59 (%78.6)'unda herhangi bir komplikasyon, 13 (%17.3)'ünde ise birden fazla komplikasyon birarada görüldü. En sık görülen komplikasyon pnömoni (%82) idi. Hastaların 25 (%33.3)'i solunum, dolaşım problemleri ve genel

durum bozukluğu nedeniyle YBÜ'ye alındı ve 9 (%12)'unda mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastaların yedisinde gelişti ve %60 oranında mortaliye eşlik ediyordu. İyileşen hastalarda ateş ortalama üçüncü günde düştü ve klinik düzelme dördüncü günde görüldü. Kesin olgu tanımına uyan üç, olası olgu tanımına uyan iki hasta öldü. Mortalite oranı tüm hastalarda %6.7 (n= 5), gebelerde %0.76 idi. Ölenlerin dördü 18-30 yaş grubunda, biri 70 yaşın üzerindedi.

TARTIŞMA

Pandemik H1N1 gribi en fazla genç popülasyonu etkilemiştir. Olguların %95'i 50 yaşın altında, %40'ı 10-18 yaş arasındadır^[2,7]. Bu durum 1957 yılından önce doğmuş olanların önceki pandemiye maruz kalma sonucu antikor geliştirmesi hipotezi ile açıklanmaktadır^[8]. Bu çalışmada takip edilen hastalar benzer şekilde genç hastalardı. Ölüm de özellikle 18-30 yaş grubunda en fazla görüldü.

Bu çalışmada kesin olguların olası olgulara oranı 1.4/1 (44 olguya karşı 31 olgu) idi. Bu iki grup arasında klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Takip

edilen olgularda PCR pozitifliğinin düşük olmasının birçok nedeni olabilir. Örnekler geç dönemde alınmış, laboratuvara transferinde gecikme olmuş ya da tanıda kullanılan viral panelin kapsamadığı farklı bir virüs etken olmuş olabilir. Ayrıca, üst solunum yollarından alınan örneklerde PCR'nin duyarlılığının %90'ın altında olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir^[9,10]. İnfluenza virüsü nazofarenkste yerleştikten sonra alt solunum yollarına doğru yayılmaktadır. Özellikle H1N1 virüsü alt solunum yollarına tropizm göstermektedir^[11]. Virüs alt solunum yollarına ulaşım pnömoni kliniği oluştuktan sonra nazofarenksten alınan örneklerde etkenin saptanma şansı da azalacaktır. Bu çalışmada bronkoalveoler lavaj yapılamadığından alt solunum yollarından örnek alınamadi.

Bu salgın klinik belirtiler ve beklenen komplikasyonlar bakımından mevsimsel gribe benzerdir. Nazofarengeal örneklerde H1N1 virüsünün saptanması nedeniyle olası olgular mevsimsel gripten ayırt edilememiştir. Özellikle ateş, üşüme-titre ve halsizlik tüm hastalarda, her iki grupta da en sık görülen semptomlardı. Farklı olarak yakın temas ile insandan insana bulaş mevsimsel gribe göre daha fazladır^[8,12-14]. Bu çalışma da bu bulguyu desteklemektedir.

Solunum sistemi infeksiyonlarında altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığının olması kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir. Bu salgında da bu bilgiyi destekleyen raporlar yayınlanmıştır. Kaliforniya'da 1088 pandemik H1N1 olgusunun değerlendirildiği raporda kronik akciğer hastalığı %37, gebelik ise %10 oranında bildirilmiştir^[12]. Bu çalışmada da kronik akciğer hastalığı, kesin olgulara en sık eşlik eden komorbid durumdur. İmmünsüpresif tedavi alanlar ve gebelerde hastalık normal popülasyona göre daha sık görüldü. Buna rağmen mortalite gebelerde daha yüksek değildi. Ülkemizden 11 gebe olgunun takip edildiği bir çalışmada benzer şekilde hiçbir olgu mortaliteyle sonuçlanmamıştır^[15].

H1N1 infeksiyonu basit bir grip benzeri sendrom ile ciddi solunum yetmezliği ve yüksek mortaliteyle ilişkili pnömoniye kadar değişen klinikte görülebilmektedir^[9]. Hastaların başvuru sırasında bulantı, kusma, ishal gibi mevsimsel gripte sık karşılaştığımız semptomları da mevcuttu. Amerika'dan bildirilen yayınlarda başlangıç semptomları bizim hastalarımıza benzer olmakla birlikte nadiren hipoksi ve

solunum sıkıntısına bağlı mental durum değişikliği (%6) de görülmüştür^[12]. Akciğer grafisinde pnömonik konsolidasyon olanlar ile genel durumu kötü progresyon gösterenlerde toraks bilgisayarlı tomografi çekildi. Radyolojik bulgularla primer viral veya primer ya da sekonder bakteriyel pnömoni ayırıcı tanısı yapılamadı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların tümü ile ölen hastaların başvuru sırasında bilateral akciğer tutulumu vardı. Mevsimsel gribe kıyasla pandemik gripte yoğun bakım ihtiyacı ve mekanik ventilasyon desteği daha fazla görülmektedir. DSÖ bu oranı %10-30 olarak bildirmiştir^[16]. Benzer şekilde çalışmaya alınan olguların %33.3'ü yoğun bakımda izlenmiştir. DSÖ pandemik veya mevsimsel, şüpheli veya tanımlanmış grip nedeniyle hastaneye yatırılan veya hastane dışında takip edilen komplikasyon riski yüksek olan hastalara oseltamivir veya zanamivir başlanabileceğini belirtmektedir. Bir nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivirin hastalık süresi ve şiddetini azalttığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle ilk 48 saat içinde başlanmasının mortaliteyi azalttığı vurgulanmıştır^[16-20]. Olası grip tanısıyla başvuran hastalarımızın %96'sına PCR sonucu beklenmeden antiviral tedavi başlanmıştır. Grip şüphesiyle hastaneye yatış gereken hastalarda direkt radyografide akciğerde infiltrasyon varsa viral ve primer/sekonder bakteriyel pnömoni ayırımı yapılamadığından antibiyotik ve antiviral tedavi kombine olarak verilmiştir^[6]. Bu nedenle izlenen hastaların %84'ünde tedaviye antibiyotik eklenmiştir.

Mevsimsel gripte olduğu gibi H1N1 salgınında da komplikasyonlar kronik akciğer hastalığı, immünsüpresyon ve gebelik gibi eşlik eden risk faktörlerinin varlığında daha sık görülmektedir^[12,21]. Gripte ölüm en sık pulmoner komplikasyonlara bağlı gelişmektedir^[22]. Bizim olgularımızda da pnömoni en sık (%74.6) görülen komplikasyondur ve akut solunum sıkıntısı sendromuyla birlikte %80 oranında mortaliteye eşlik ediyordu.

Sonuç olarak; H1N1 pandemisinde mortalite korularının aksine düşük bulunmuştur. Ancak salgının gelişmesinde kişiden kişiye bulaşın önemli olması ve mortalitenin altta yatan komorbid durumu olmayan orta yaş popülasyonunda da sık görülmesi dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) virus infections- Chicago, Illinois, April-July 2009. *MMWR* 2009;58:913-8.
2. T.C Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 15 Aralık 2011 Available from: http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=684:olumler&catid=135:uelkemizde-son-durum&Itemid=526
3. Akıncı E. Pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy. *FLORA* 2010;15:1-10.
4. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
5. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, Thomas A, Craig AS, Schaffner W, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395-400.
6. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003-32.
7. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
8. Calitri C, Gabiano C, Garazzino S, Pinon M, Zoppo M, Cuozzo M, et al. Clinical features of hospitalized children with 2009 H1N1 influenza virus infection. *Eur J Pediatr* 2010;169:1511-5.
9. Sala H, Roca JS, Zerbo C, Garcia R, Cabral G, Fernandez A, et al. Initial clinical management of symptomatic adult patients during influenza A (H1N1) epidemics. *J Emerg Med* 2011;41:435-40.
10. Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493.
11. Yeh E, Luo RF, Dyner L, Hong DK, Banaei N, Baron EJ, et al. Preferential lower respiratory tract infection in swine-origin 2009 A (H1N1) influenza. *Clin Infect Dis* 2010;50:391-4.
12. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Cavali S, Schechter R, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
13. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009;324:1557-61.
14. Selvi Can Ö, Ünal N, Memikoğlu O, Tulunay M. Pandemik influenza A (H1N1) 2009 virüsü ve klinik tecrübemiz. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9:1-12.
15. Güner R, Kaya Kalem A, Hasanoğlu İ, Keske Ş, Yapar D, Arslan Gülen T ve ark. Pandemik influenza (H1N1) 2009 virüs enfeksiyonu epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri. *FLORA* 2011;16:10-16.
16. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses Revised February 2010. Accessed date: 02 Eylül 2010. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_
17. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. *Crit Care* 2009;13:R148.
18. Hanshaworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, Sanasuttipun W, Shinde V, Kaewchana S, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 2009;4:e6051.
19. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
20. Fuhrman C, Bonmarin I, Bitar D, Cardoso T, Duport N, Herida M, et al. Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection. *Epidemiol Infect* 2011;139:1202-9.
21. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-52.
22. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121:258-64.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Hava YILMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Samsun-Türkiye

E-posta: hyilmaz@omu.edu.tr