

Influenza Benzeri Hastalık Nedeniyle Hastaneye Yatış Gerektiren Hastalarda Mortaliteyle İlişkili Faktörler*

Mortality Related Factors in Patients Requiring Hospitalization for Influenza Like Illness

Lale ÖZİŞİK¹, Mine DURUSU TANRIÖVER¹, Meral ÇIBLAK AKÇAY², Kübra YUNTCU², Serhat ÜNAL³, Selim BADUR², Banu ÇAKIR⁴

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey.

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ulusal İnfluenza Referans Laboratuvarı, İstanbul.

² Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, National Influenza Reference Laboratory, Istanbul, Turkey.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey.

⁴ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey.

* Bu çalışma, Sanofi Pasteur AŞ tarafından desteklenmiş ve 16. Ulusal İç Hastalıklar Kongresi (15-19 Ekim 2014, Antalya)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 25.08.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 15.12.2016

ÖZ

Yetişkinlerde solunum yolu hastalıklarına neden olan viral etyolojiler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Viral solunum yolu hastalıkları bazı hasta popülasyonlarında ciddi kötüleşmeye neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, hastaneye yatış gerektiren hastalarda influenza benzeri hastalığın viral etyolojilerini ve mortalite için risk faktörlerini belirlemektir. Prospektif olarak yürütülen çalışmada, "Küresel İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı (Global Influenza Hospital Surveillance Network)" kapsamında yürütülen influenza sürveyansına katılan yedi merkezden birinde yapılmıştır. Otuz beş yataklı bir erişkin acil servisi ve 10 yataklı bir akut bakım ünitesinde yatan uygun hastaların birbirini izleyen hastaneye yatışları hafta içi her gün taranmıştır. Akut solunum yolu enfeksiyonu, astım, kalp yetmezliği, pnömoni, influenza, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dispne/solunum anormallliği, solunum semptomları, öksürük ve ateş tanılarını taramak için elektronik sağlık kayıtlarında ve hastalarla doğrudan değerlendirmelerde saptanan ICD-10 kodları temel alınmıştır. Yatışının 24 ila 48. saatleri içinde olan ve uygun ICD-10 kodlarına sahip toplam 334 hasta, çalışma dönemi boyunca taramadan geçirilmiş, uygun olanların 106'sı katılım için onam vermiş

İletişim (Correspondence): Dr. Lale Özışık, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye-Ankara, Türkiye. Tel (Phone): + 90 (312) 305 3029, E-posta (E-mail): laleoz@gmail.com

ve bu hastalardan sürüntü örneği alınmıştır. Nazal ya da nozofarengeal yolla alınan sürüntüler Virocult (Medical Wire & Equipment, Birleşik Krallık) kullanılarak toplanmış ve 1-3 gün içinde merkez laboratuvara yollanmıştır. Toplanan sürüntüler ve örnekler gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu temelli multipleks kitlerin yanı sıra CDC primerleri ve problemleri ile ABI 7500 platformunda değerlendirilmiştir. Toplam 106 hastadan sürüntü alınmıştır. Hastane mortalitesi %12.2 olarak bulunmuştur. Hastaların dörtte birinden fazlası bir tür mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duymuştur ve hastaların üçte birinde en az bir organ yetmezliği gelişmiştir. Sürüntü alınan 56 (%52.8) hastada bir ya da birden fazla viral patojen saptanmış ve bunların en yaygın influenza H3N2 olduğu tespit edilmiştir. Düşük vücut kütle indeksine sahip olmak mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (Odds oranı= 0.845, p= 0.034). Kronik akciğer hastalıklarının bir sağ kalım avantajı sağladığı görülmüştür (OR= 0.127, p= 0.009). Toplum kaynaklı viral solunum yolu enfeksiyonları yetişkin hastalarda kötü klinik sonuçlara neden olabilmektedir. Malnütrisyonun önlenmesi hastaneye akut yatış gerektiren hastalarda daha iyi sonuçlar sağlayabilir. Kronik akciğer hastalıkları olan kişilerde mortalitenin daha az saptanması daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

Anahtar sözcükler: *Toplum kaynaklı pnömoni; influenza; mortalite; viral solunum yolu enfeksiyonu; sürveyans; influenza benzeri hastalık.*

ABSTRACT

The knowledge about the viral etiologies causing respiratory disease in adults is limited. Viral respiratory diseases may lead deterioration in certain patient populations. The aim of this study was to determine the viral etiologies of influenza-like illness among patients requiring hospitalization and to document the risk factors for mortality. This prospective study was performed in one of the 7 centers in Turkey in the context of influenza surveillance by the Global Influenza Hospital Surveillance Network. A 35-bed Adult Emergency Service and 10-bed Acute Care Unit were screened for consequent recruitment of eligible patients daily, on weekdays only. ICD-10 codes in the electronic health records and direct patient encounters were used to screen for the following eligibility diagnoses: acute respiratory tract infection, asthma, heart failure, pneumonia, influenza, chronic obstructive lung disease, dyspnea/respiratory abnormality, respiratory symptoms, cough and fever. A total of 334 patients who were admitted with the eligible ICD-10 codes within the 24th and 48th hours were screened during the study period and of those eligible ones, 106 consented and were swabbed. Nasal or nasopharyngeal swabs were collected using Virocult (Medical Wire & Equipment, UK) and sent to the central laboratory in 1-3 days. Swabs were collected and specimens were introduced to real-time polymerase chain reaction based multiplex kits, as well as, ABI 7500 platform with CDC primers and probes. A total of 106 patients were swabbed. Hospital mortality was 12.2%. More than one fourth of the patients needed a sort of mechanical ventilation support and at least one organ failure developed in one third of the patients. One or more viral pathogens were detected in 56 (52.8%) of the swabbed patients, with influenza H3N2 being the most prevalent one. Having a lower body mass index (OR, 0.845, p= 0.034) was associated with mortality. Chronic lung diseases were shown to confer a survival advantage (OR, 0.127, p= 0.009). Community acquired viral respiratory infections might lead to significant compromise in adult patients. Prevention of malnutrition might result in better outcomes in patients who need acute admission. The survival advantage of those with chronic lung diseases warrants further investigation.

Keywords: *Community acquired pneumonia; influenza; mortality; respiratory viral infection; surveillance; influenza like illness.*

GİRİŞ

Yetişkinlerde solunum yolu hastalıklarına neden olan viral etiyolojiler hakkındaki bilgiler sınırlıdır, ancak bu etkenler bazı hasta popülasyonlarında ciddi kötüleşmeye yol açabilmektedir. Viral solunum yolu patojenlerinin yaygınlığı, olgu tanımlarına, incelenen

hasta kohortuna, analiz edilen örneğe ve kullanılan moleküler tanı yöntemine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Örneğin, Drieghe ve arkadaşları¹ bronkoalveoler lavaj örneği alınmış olan yoğun bakım hastalarından oluşan bir kohort çalışmasında örneklerin %29'unun en az bir viral patojen içerdiğini göstermiştir. İnfluenza, mevsiminde, toplum kaynaklı pnömoninin (TKP) en yaygın etyolojisi haline gelebilir, ancak influenza benzeri hastalık (İBH) olgularında ve TKP hastalarında koronavirüs, adenovirüs, solunum sinsityal virüsü ve rinovirüs gibi diğer solunum virüsleri de tespit edilmiştir².

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri, antimikrobiyal tedavi gören hastalarda bile, solunum yolundaki virüslerin hassas bir şekilde saptanmasını sağlamaktadır³. Hastada aynı zamanda bakteriyel pnömoni kanıtı ya da birden çok viral patojen⁴ için pozitif sonuç bulunduğu durumda sonuçları yorumlamak zor olsa da viral enfeksiyon olgularında mortalitenin kısmen ikincil bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmesi için kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin, 2009 pandemisi sırasındaki post mortem analizler, ölümcül influenza A enfeksiyonu olan 77 hastanın %29'undan alınan örneklerde eşzamanlı bakteriyel enfeksiyon bulunduğunu göstermiştir⁵.

Sürveyans sistemleri, özellikle enfeksiyöz hastalıkların kapsamı ve yükü hakkında değerli, güncel bilgiler sağlamaları ve pandemilere hazırlık ve sağlık hizmetlerinin ihtiyaçları için temel oluşturmaları açısından epidemiyolojik ve bilimsel araştırmaların odağındadırlar⁶. Ülkemizde influenza enfeksiyonları, 2004 yılından beri "Ulusal Sentinel Sürveyans Ağı" ile izlenmektedir⁷. Birçok ülke, acil servislerinde İBH için sürveyans gerçekleştirmektedir⁸. Küresel İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı, belirli ülkelerde akut başvurularda influenza enfeksiyonlarının yükünü belirlemeyi amaçlayan yeni bir ağıdır. Üniversitemiz, Türkiye'de bu küresel ağa bilgi gönderen merkezlerden birisidir. Bu çalışmada, 24 saatten fazla hastaneye yatış gerektiren hastalarda İBH'nın viral etyolojilerinin ve mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Aralık 2013 ve 20 Nisan 2014 arasında Küresel İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı kapsamında Türkiye'de influenza sürveyansı yapan yedi merkezden birinde yapılmıştır. Araştırma, koordinatör üniversitenin hastane etik kurulu tarafından onaylanmıştır (22 Ocak 2013; sayı 2013/51). Hastalar, katılmak için onam verdikten sonra çalışmaya alınmışlardır. Orijinal Küresel İnfluenza Hastane Sürveyans Ağına (Global Influenza Hospital Surveillance Network) ek olarak toplanan bazı hasta verileriyle birlikte bu yazıda sunulan analizler sadece bir merkeze aittir.

Otuz beş yataklı bir erişkin acil servisi ve 10 yataklı bir akut bakım ünitesinde yatan uygun hastaların birbirini izleyen hastaneye yatışları hafta içi her gün tarandı. Elektronik sağlık kayıtlarında ve hastalarla doğrudan değerlendirmelerde saptanan ICD-10 kodları çalışmaya dahil edilmek için kriter olarak belirlenen, akut solunum yolu enfeksiyonu, astım, kalp yetmezliği, pnömoni, influenza, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dispne/solunum anormalliyi, solunum semptomları, öksürük ve ateş tanılarını taramak belirlemek için kullanıldı. Hastalar, çalışma ünitelerine kabul edildikleri 24 ila 48. saatleri arasında

kayıt edildi. Son 6 ay boyunca bu şehirde yaşamamış olmak, bakımevinde yaşıyor olmak ve son 30 gün içinde hastaneye yatmış olmak protokol gereği dışlama kriteri olarak kabul edildi. Son 7 gün içinde meydana gelen sistemik semptomlardan en az biri (ateş, halsizlik, baş ağrısı ve miyalji) ve solunum semptomlarından en az birinin (öksürük, boğaz ağrısı ve dispne) bulunması İBH olarak tanımlandı. Elektronik sağlık kayıtları ve hastalarla doğrudan muayene yoluyla yapılan taramadan sonra, katılmak için onam veren ve İBH kriterlerine uyan tüm hastalardan sürüntü örnekleri alındı.

Nazal ya da nozofarengeal yolla alınan sürüntüler Virocult (Medical Wire & Equipment, Birleşik Krallık) kullanılarak toplandı ve 1-3 günde içerisinde merkez laboratuvara yollandı. Tüm örnekler laboratuvara geldikten sonra kriyo tüplere alındı ve varış gününde test edilmemişse -80°C 'de dondurucuda saklandı. Total nükleik asit ekstraksiyonu için EZ1 Virüs mini kit V2.0 (Katalog numarası: 955134, Qiagen, Almanya) kullanıldı. Solunum patojenlerini saptamak için RotorGene Q platformda (Qiagen, Almanya) gerçek zamanlı PCR kullanılan multipleks FTD[®] Respiratory Pathogens 21 kit (Fast-track diagnostics Ltd. Malta) kullanıldı. Bu kit, influenza A, H1N1; influenza B; rinovirüs; koronavirüs NL63, 229E, OC43, HKU1; parainfluenza 1, 2, 3, 4; insan metapnömovirüs A/B; bokavirüs; *Mycoplasma pneumoniae*; solunum sinsityal virüsü A/B; adenovirüs; enterovirüs; ekovirüs patojenlerini tespit edebilmektedir. İnfluenza H3 alt türü, influenza B Yamagata ve Victoria soylarının saptanması için, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) protokolüne göre CDC'nin önerdiği primer ve probler ile ABI 7500 platformu kullanılarak gerçek zamanlı RT-PCR yöntemi uygulandı⁹.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS Statistical Package versiyon 15.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi, ortalamalar ve ilişkili standart sapmalar normal dağılımlı değişkenler için sağlanmıştı sağlandı ve normal dağılıma sahip olmayan sürekli veriler (minimum-maksimum) ortanca olarak ifade edildi. Kategorik veriler sayılar ve yüzdeler olarak ifade edildi. Tek değişkenli analizler için, uygun olduğu hallerde Fisher kesin Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız göstergeler (demografik özellikler, viral panel bulguları ve hastanedeki mortalitenin kronik hastalık belirteçleri gibi) çok değişkenli lojistik modelleme kullanılarak incelendi. Literatürde yaygın bir şekilde muhtemel karıştırıcı faktörler olarak görülen ya da ikili analizlerde potansiyel mortalite göstergesi olarak görülen faktörler dahil olmak üzere tüm potansiyel risk faktörleri kullanılarak başlangıç modeli oluşturuldu. En ihtiyatlı ve istatistiksel olarak anlamlı son modele, geriye doğru-LR (Lojistik Regresyon) modeli kullanılarak ulaşıldı. Çalışma bulgularının ileride karşılaştırılabilmesi için yaş, cinsiyet, mevsimsel influenza için aşılama, sigara içme/içmeme durumu son modelde potansiyel karıştırıcı faktörler olarak ayarlandı. Son model ayrıca solunum yolu virüslerinin saptanması için bir değişken (örneğin, saptanan herhangi bir solunum yolu virüsüne karşılık hiçbir virüsün saptanmaması) içermekteydi. P değerinin 0.005 veya daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca hastaneye yatışlarının 24 ila 48. saatleri içinde olan ve ICD-10 kodları uygun olan toplam 334 hasta taranmış, uygun olanların 106'sı katılım için onam vermiş ve bu hastalardan sürüntü alınmıştır. Hastaların 55'i (%51.9) erkek, ortanca yaş 71 (20-93) ve yaklaşık üçte ikisinde en az bir kronik morbidite bulunmuştur (Tablo I). Hastaneye kabulden sonra hastaların %31.1'ine oseltamivir, %93.4'üne ise en az bir antimikrobiyal ilaç başlanmıştır (Tablo II).

Oseltamivir verilen 33 hastadan 4'ü ölmüştür bu hastaların sadece birisinde influenza A H3N2 izole edilmiştir. Sağ kalan 29 hastanın 10'unda influenza A H3N2 izole edilmiştir. Ölen ve sağ kalan hastalar arasında oseltamivir kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastaların %73.6'sına sistemik kortikosteroid, %45.3'üne ise inhaler kortikosteroid verilmiştir (Tablo II). Hastaların sadece %22.6'sının belirtilen sezonda influenza aşısı olduğu saptanmıştır.

Mevsimsel influenza aşısı olan 24 olgunun birisinde influenza A H3N2 izole edilmiş, birisinde influenza B izole edilmiştir. Aşılanan hastalardan izole edilen diğer virüsler sırasıyla; 3 hastada koronavirüs, 3 hastada adenovirüs, 1 hastada da solunum sinsityal virüsü ve rinovirüs olarak saptanmıştır. 13 hastada virüs izole edilememiştir. Ölen hastaların arasında influenza aşısı olanların sayısı sadece ikidir ve bu hastaların birisinde etken koronavirüsdür, diğerinde bir etken tespit edilememiştir. Bu bulgular aşının etkinliğini değerlendirmek için yeterli bulunmamıştır.

Tablo I. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Komorbiditeleri*

Değişken	Toplam (n= 106)	Sağ kalan (n= 93)	Ölen (n= 13)	p değeri ^a
Yaş (yıl) ^b	71 (20-93)	71 (20-93)	72 (38-86)	0.892 ^c
Erkek	55 (%51.9)	46 (%49.5)	9 (%69.2)	0.181
Vücut kütle indeksi (kg/m ²) ^b	25.7 (14-43.5)	26.2 (14-43.5)	22.1 (17.3-36.1)	0.026 ^d
Sigara içen/eskiden içmiş olan	57 (%53.8)	49 (%52.7)	8 (%61.5)	0.549
Kardiyovasküler hastalık	70 (%66.0)	63 (%67.7)	7 (%53.8)	0.358
Kronik akciğer hastalığı ^d	69 (%65.1)	65 (%69.9)	4 (%30.8)	0.010
Diyabet	35 (%33.0)	33 (%35.5)	2 (%15.4)	0.212
Malignite	19 (%17.9)	14 (%15.1)	5 (%38.5)	0.054
Kronik böbrek hastalığı	17 (%16)	14 (%15.1)	3 (%23.1)	0.434
Romatolojik hastalık	14 (%13.2)	10 (%10.8)	4 (%30.8)	0.068
Nöromusküler hastalık	6 (%5.7)	5 (%5.4)	1 (%7.7)	0.553

^a Aksi belirtilmedikçe, gerekli durumlarda Fisher kesin Ki-kare testi.
^b Yaş ve vücut kütle indeksi ortanca olarak ifade edilmiştir; minimum ve maksimum değerler parantez içindedir.
^c Student's-testi.
^d Kronik akciğer hastalıkları: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve kistik fibroz.
* Hastaneden taburcu oldukları sıradaki sonuca göre.

Tablo II. Bildirilen İnfluenza Aşılama Durumunun Dağılımı ve Hastaneye Kabulden Sonra Reçete Edilen İlaç Türleri*

Değişken	Toplam hasta (n= 106)	Sağ kalan hasta (n= 93)	Ölen hasta (n= 13)	P değeri ^a
Oseltamivir reçetesi	33 (%31.1)	29 (%31.2)	4 (%30.8)	1.000
Antimikrobiyal reçetesi	99 (%93.4)	86 (%92.5)	13 (%100.0)	0.593
Kortikosteroid reçetesi-sistemik	78 (%73.6)	69 (%74.2)	10 (%76.9)	1.000
Kortikosteroid reçetesi-inhalasyon	48 (%45.3)	46 (%49.5)	2 (%15.4)	0.021
Toplam sistemik steroid dozu ^b	100 (0-3880)	80 (0-3880)	280 (0-1296)	0.082 ^c
Mevcut mevsimde grip aşısı	24 (%22.6)	22 (%23.7)	2 (%15.4)	0.728

^a Aksi belirtilmedikçe, gerekli durumlarda Fisher kesin ki-kare testi.
^b Ortanca olarak ifade edilmiştir, minimum ve maksimum değer parantez içindedir.
^c Student's t-testi.
* Hastaneden taburcu olunduğu zamanki sonuca göre.

Hasta ölüm oranı %12.2 ve ortalama hastanede kalış süresi 6 gün olarak tespit edilmiştir (0-53 gün) (Tablo II). Yüz altı olgunun 28'inde (%26.4) mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olmuş ve %81.1'inde pnömoni tanısı konmuştur. Viral bir patojen tespit edilen veya edilmeyen hasta alt grubu içindeki ölen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, karaciğer disfonksiyonu, yaygın damar içi koagülasyon ve sepsis komplikasyonlarının sıklığı anlamlı düzeyde daha yaygın olarak saptanmıştır (Tablo III). Bunun aksine, hiçbir viral patojenin görülmediği hasta alt grubunda ölen kişilerde akut solunum sıkıntısı sendromu sıklığı daha yüksek olarak gözlenmiştir (p= 0.035). Kronik akciğer hastalıklarının sıklığı, viral patojen görülen hasta alt grubu içinde sağ kalan kişilerde daha yüksek olarak saptanmıştır (p= 0.012) (Tablo III). Hastaların yaklaşık üçte birinde en az bir organ yetmezliği görülmüştür (Tablo III). Viral bir patojen tespit edilen hasta alt grubunda, sağ kalan hastaların vücut kütle indeksinin ölen hastalara oranla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (p= 0.001) (Tablo I). Viral patojen tespit edilen (p= 0.017) ve edilmeyen (p= 0.033) hasta alt grubunda, sağ kalan hastaların hastanede yatış süresi ölen hastalara oranla anlamlı düzeyde daha kısa olarak saptanmıştır (Tablo III).

Sürüntü alınan 56 (%52.8) hastada en az bir viral patojen saptanmış ve bunların en yaygını influenza H3N2 olarak belirlenmiştir (Tablo IV). İlk influenza A H3N2 olgusu 6 Aralık 2013'te, son influenza A H3N2 olgusu ise 20 Ocak 2014'te tespit edilmiştir.

Hastalar, hastane sonucuna göre gruplandırılmış ve istatistiksel analizler buna uygun olarak yapılmıştır. İki grup, başlangıç özellikleri, hastaneye kabul sırasındaki tedavi yöntemleri ve hastanedeki komplikasyonları bakımından karşılaştırıldığında, sağ kalan hastalarda vücut kütle indeksinin daha yüksek olduğu, kronik akciğer hastalıklarının daha yaygın olduğu, inhaler kortikosteroidlerin daha yüksek oranda kullanıldığı ve bazı organ yetmezlikleri insidansının daha düşük olduğu görülmüştür. Çok değişkenli modelleme yapılarak yaş, cinsiyet, sigara kullanma durumu, mevsimsel aşılama durumu ve enfek-

Tablo III. Hastanede Yatış Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

Komplikasyon	Toplam hasta (n= 106)	Sağ kalan hasta (n= 93)	Ölen hasta (n= 13)	p değeri ^a
Pnömoni	86 (%81.1)	73 (%78.5)	13 (%100)	0.122
Solumun yetmezliği	36 (%34.0)	23 (%24.7)	13 (%100)	< 0.001
ARDS	4 (%3.8)	1 (%1.1)	3 (%23.1)	0.005
Kalp yetmezliği dekompanasyonu	33 (%31.1)	26 (%28)	7 (%53.8)	0.105
Akut böbrek hasarı	28 (%26.4)	19 (%20.4)	9 (%69.2)	0.001
Karaciğer disfonksiyonu/hasarı	11 (%10.4)	4 (%4.3)	7 (%53.8)	< 0.001
DİK	4 (%3.8)	-	4 (%30.8)	< 0.001
Sepsis	12 (%11.3)	1 (%1.1)	11 (%84.6)	< 0.001
Herhangi bir MV	28 (%26.4)	16 (%17.2)	12 (%92.3)	< 0.001
İnvaziv MV	12 (%11.3)	4 (%4.3)	8 (%61.5)	< 0.001
İnvaziv olmayan MV	16 (%15.1)	12 (%12.9)	4 (%30.8)	< 0.001

ARDS: Akut solumun sıkıntısı sendromu, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, MV: Mekanik ventilasyon.
^a Fisher kesin ki-kare testi.

Tablo IV. Viral Polimeraz Zincir Reaksiyonu Panel Sonuçları

Tespit edilen virüs	Toplam hasta (n= 106)	Sağ kalan hasta [£] (n= 93)	Ölen hasta [€] (n= 13)	p değeri
Virüs üremeyen	50 (%47.2)	44 (%47.3)	6 (%46.2)	0.938
İnfluenza H3N2	17 (%16.0)	15 (%16.1)	2 (%15.4)	1.000
Adenovirüs	14 (%13.2)	13 (%14.0)	1 (%7.7)	1.000
Koronavirüs HKU	1 (%0.9)	1 (%1.1)	0	1.000
Koronavirüs 63	1 (%0.9)	1 (%1.1)	0	1.000
Koronavirüs 43	2 (%1.9)	1 (%1.1)	1 (%7.7)	0.231
Koronavirüs 229	10 (%9.4)	9 (%9.7)	1 (%7.7)	1.000
Rinovirüs	7 (%6.6)	6 (%6.5)	1 (%7.7)	1.000
Metapnömovirüs	3 (%2.8)	3 (%3.2)	0	1.000
İnfluenza B virüs	2 (%1.9)	2 (%2.2)	0	1.000
Solumun sinsityal virüsü	3 (%2.8)	3 (%3.2)	0	1.000
Parainfluenza virüsü	2 (%1.9)	0	2 (%15.4)	0.014
Enterovirüs	1 (%0.9)	1 (%1.1)	0	1.000

* Bazı hastalar 2 ya da 3 virüs ile enfekte olmuşlardır, bu yüzden sütunların toplamı %100 olmayabilir.
[£] Bir hastada RSV ve rinovirüs, bir hastada H3N2 ve enterovirüs ve adenovirüs, bir hastada koronavirüs 229 ve koronavirüs 63, bir hastada koronavirüs 229 ve koronavirüs HKU, bir hastada koronavirüs229 ve adenovirüs.
[€] Bir hastada adenovirüs ve rinovirüs.

Tablo V. Başlangıç Faktörlerinin Hastanede Yatan Hasta Mortalitesi Üzerindeki Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	β	Standart hata	Wald testi p değeri	Göreceli risk oranı	%95 güven aralığı
Cinsiyet	0.771	1.356	0.570	2.161	0.152-30.795
Yaş	0.020	0.024	0.406	1.020	0.973-1.070
Kronik akciğer hastalığı	2.063	0.794	0.009	0.127	0.027-0.602
Romatolojik hastalık	1.674	0.867	0.054	5.334	0.975-29.195
Malignite	1.632	0.940	0.083	5.112	0.809-32.287
Grip aşısı	0.114	0.976	0.907	1.121	0.165-7.588
Vücut kitle indeksi	0.169	0.080	0.034	0.845	0.723-0.987
Viral enfeksiyon	0.045	0.704	0.949	1.046	0.263-4.156
Sigara içme öyküsü olma	0.529	1.316	0.688	0.589	0.045-7.776
Sabit	0.753	2.951	0.799	2.123	

siyon ajanı (influenza, herhangi başka bir solunum yolu virüsü, virüs dışı) potansiyel karıştırıcı faktörler olarak kontrol edildiğinde, mortaliteyle ilişkili olduğu görülen faktörler düşük vücut kitle indeksine sahip olmak (OR= 0.845, p= 0.034), ve bir maligniteye sahip olmak (OR= 5.112, p= 0.083) olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da romatolojik bir hastalığa sahip olan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (OR= 5.334, p= 0.054). İlginç şekilde, kronik bir akciğer hastalığının olmasının bir sağlıkım avantajı sağladığı görülmüştür (OR= 0.127, p= 0.009) (Tablo V).

Referans değişkenler kadın olmak, kronik bir akciğer hastalığının olmaması, romatolojik bir hastalığın olmaması, malignitenin olmaması, mevsimsel grip aşısı yaptırmış olmak (hastanın bildirimine dayanarak), tespit edilen bir viral etyolojinin olmaması, hiç sigara içmemiş olmaktır. Yaş ve vücut kitle indeksi sürekli değişkenler olarak kullanılmıştır.

TARTIŞMA

Yetişkinlerde TKP'de virüslerin rolü son yıllarda ilgi çekmektedir. Influenza A virüslerinin solunum yetmezliği ve ölüme yol açabilen şiddetli pnömoniye neden olma potansiyelinin olduğu bilinmesine rağmen, diğer solunum yolu virüslerinin rolü yeterince araştırılmamış ve/veya hafife alınmıştır ve kılavuzlarda hala bu konu yer almamaktadır^{2,10}. Ancak Karhu ve arkadaşları¹¹ mekanik ventilasyon uygulanmış TKP olgularının yarısında solunum yolu virüslerinin bulunduğunu, bunların çoğunun bakteriyel patojenler ile kombinasyon halinde olduğunu ve alt solunum yollarından örnek alındığında yüksek oranda saptandıklarını belirtmişlerdir. Rinovirüs ve adenovirüs gibi virüsler bazı kohortlarda en sık görülen patojenler olmuştur ve bulgular rinovirüs pnömonisinin başlı başına klinik bir hastalık olarak gelişmekte olduğunu göstermektedir¹².

Solunum yolu patojeni ile enfekte olmuş hastaları belirlemek için takip edilecek en uy-

gun yol ve tanım değişiklik gösterebilmektedir. Çeşitli sürveyans ve aşı etkinliği çalışmalarında İBH başlığı altında farklı tanımlar kullanılmış ve birçoğunda influenzanın görülme sıklığı %25'in altında saptanmıştır¹³. Bunun yanı sıra İBH hastalarının önemli kısmına bakterilere bağlı ko-enfeksiyon tanısı konulmuştur. Bu nedenle bazı yazarlar İBH yerine 'akut solunum yolu hastalığı' terimini kullanmayı önermektedir¹³.

Thomas RE¹³, kayıtlı hasta popülasyonuna ve sürveyans bölgesine bağlı olarak, İBH için laboratuvar testleriyle en az bir viral ya da bakteriyel patojen (%35.5-%73.3 arasında değişen) elde edildiğini bildirmiştir. Geleneksel yöntemlerin yanı sıra moleküler yöntemlerin uygulanmasının, TKP hastalarında etken patojenlerin tanılma oranını %90 arttırdığı gösterilmiştir¹⁴. Ayrıca, Nicholson ve arkadaşları¹⁵ viral solunum yolu enfeksiyonlarının klinik tanısı için geleneksel viral kültürün yerini uygun maliyetli bir yöntem olan PCR testinin alması gerektiğini belirtmiştir. Bir üniversite hastanesine toplum kaynaklı İBH ile akut yatışı yapılmış bu gerçek yaşam kohortunda, hastaların yarısında moleküler teknikler ile en az bir viral patojen tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, %12.2'lik hastane mortalitesi dikkat çekmektedir. Bu durum öncelikle, hasta kohortu, akut komplikasyonlara eğilimli ve yüksek ölüm riskine sahip, birden fazla hastalığı olan 2000'lerin yaşlı popülasyonunu yansıtmaktadır. Bu kohorttaki hastaların dörtte birinin bir tür ventilasyon desteğine ihtiyacı olmuş, üçte ikisinden fazlası pnömoni ile komplike ve üçte birinde en az bir organ yetmezliği gelişmiştir. Bu veriler, kronik hastalıkları olan kişilerde viral solunum yolu enfeksiyonlarının potansiyel olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Bu çalışmada sevk edilmeye bağlı yanlılık bertaraf edilememektedir. Çalışmanın bir üniversite hastanesinde yürütüldüğü düşünüldüğünde, İBH semptomlarına sahip şiddetli olguların, daha önemsiz semptomları olanlara göre daha çok bu merkeze başvurmuş olma ihtimali vardır. Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri, İBH'ye bağlı mortalite üzerinde malnütrisyon gibi önlenilecek bir faktörün yanı sıra, romatolojik hastalıklar ve maligniteler gibi kolaylıkla değiştirilemeyen kronik hastalıkların etkilerinin gösterilmesi olmuştur. Bu karmaşık hasta grubunda mevsimsel influenza aşılama oranlarının çok düşük olması da dikkat çekicidir ve ülkede ciddi aşı stratejilerinin ve/veya kampanyalarının başlatılmasının acil bir gereksinim olduğunu göstermektedir.

Hastanelerde uygulanan sürveyans stratejileri, viral solunum yolu hastalıklarının etkisini saptamaya, öngörmeye ve ampirik antimikrobiyal tedaviyi uygun bir şekilde planlamaya yardımcı olabilmektedir. Küresel İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı Grubunun birinci dönemi olan, 2012-2013 yıllarında, kuzey yarımküre influenza mevsimi sırasında, tanı kriterlerine uygun hastaların %30'unun influenza açısından pozitif olduğu bildirilmiştir¹⁶. Hastane sürveyans sistemleri, mevsimsel influenza aktivitesini izlemek ve solunum yolu enfeksiyonlarının mortalite ve komplikasyonlar üzerindeki etkisini göstermek için etkili bir yol sunmaktadır. Örneğin, Kore'de 2012-2013 sezonunda hastane influenza sürveyansı, influenza hastalarının %33.6'sının çeşitli klinik durumlar ile komplike olduğunu ve pnömoninin en yaygın komplikasyon olduğunu ortaya koymuştur¹⁷. Sürveyans ayrıca influenza dışındaki olası etyolojileri ve bunların acil servislerdeki yoğunluk üzerindeki etkisini

tanımlamaya yardımcı olmaktadır, böylece belli mevsimlerde önlemler alınabilmektedir. Örneğin, Hall ve arkadaşları¹⁸, tüm yaşlarda solunum semptomları görülen olgularda solunum sinsityal virüs, rinovirüs, influenza A, influenza B ve pandemik H1N2 pozitifliğinin acil servise gelenlerin yoğunluğuyla öngörüldüğünü göstermiştir.

Akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların yönetiminde sorgulanması gereken durumlardan biri de antibakteriyel ilaçların ampirik kullanımınıdır. Bu çalışma, influenza-nın yanısıra, diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarının oranını doğru bir şekilde tahmin etmemizi sağlamıştır. Bu kohorttaki hastaların yarısında tanımlanmış bir viral ajan görülmesine rağmen, neredeyse tümü pnömoni ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi ön tanısı ile çoğunlukla ampirik olarak antibakteriyel ilaçlar almıştır. Bu hastaların bakteri kültürü sonuçları hakkında verilere sahip olmamamıza rağmen bu antibiyotiklerin en azından bir kısmının gereksizce kullanıldığı düşünülebilir. Gerek 20. yüzyıl pandemileri gerekse, 2009 pandemisiyle ilgili yapılan çalışmalarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, ve grup A *Streptococcus* tarafından oluşturulan bakteriyel ko-enfeksiyonların morbiditeye ve mortaliteye katkılarının çok fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ko-enfeksiyon oranları değişkenlik göstermektedir. 2009 pandemisi için %25 ile %29 arasındaki oranlarda bakteriyel ko-enfeksiyon tespit edilmiştir¹⁹⁻²¹. Bunun yanında viral solunum yolu enfeksiyonlarında uygunsuz antibiyotik kullanımı oldukça sık görülmektedir^{22,23}. Yaklaşık %25-50 antibiyotik kullanımının uygunsuz olduğu tahmin edilmektedir. Antibiyotik kullanımının en önemli nedeni kesin tanının konulamaması olarak saptanmıştır²². Bu durum artan maliyete, artan *Clostridium difficile* enfeksiyonlarına, artan toplumsal ve bireysel antibiyotik direncine ve diğer yan etkilere sebep olmaktadır²². Hızlı testlerin kullanılmasıyla ve sürveyans stratejileri sayesinde bu durumun önüne geçileceği düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servis hastalarından oluşan büyük bir grupta, hastaların %61'ine antibiyotik reçete edilmiştir ve yetişkinler arasında antimikrobiyallerin uygunsuz kullanımının önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır²⁴. Viral patojenlerin ve biyobelirteçlerin gerçek zamanlı gözetimi, acil servis ve akut bakım üniteleri gibi akut bakım yapılan yerlerde antibiyotik yönetimine yardımcı olabilir²⁵. Bu noktadaki en büyük sorunlardan birisi ikincil bakteriyel enfeksiyonların ne zaman klinik süreci komplike ettiğinin bilinmemesi ve çalışmalarda bunu ortaya koyacak net bir bulgu olmamasıdır¹⁹. Bu nedenle viral solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran bir hastada başlangıçta ampirik olarak başlanan antibakteriyel ajanlar gereksiz olmakla birlikte, klinik seyir boyunca bir noktada gerekli hale gelebilmektedir.

Bazı yazarlar²⁶, obezitenin akciğerde immünomodülatör ve negatif etkiler yoluyla, 2009 H1N1 salgınında influenza hastalığının şiddeti üzerinde olumsuz etkileri olduğunu iddia etse de bu çalışmadaki İBH grubunda böyle bir etki gözlenmedi. İlginç şekilde, bu çalışmada, kronik akciğer hastalıkları (bu hasta kohortunda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım ve kistik fibrozis) olan hastaların sağkalımının, kronik akciğer hastalığı olmayan hastalara oranla anlamlı düzeyde daha iyi olduğu görülmüştür. Kherad ve arkadaşları²⁷, akut viral alevlenmeyi takiben bir yıl boyunca mortalite oranında bir artış olmadığını

iddia etmişlerdir. Bu duruma birkaç neden yol açabilir. İlk olarak, kronik akciğer hastalığı olan hastalar yaşamları boyunca birçok viral ajana maruz kalmış ve bu nedenle bağışıklık kazanmış olabilirler. İkinci olarak, kronik akciğer hastalığı olan hastalar genellikle inhaler ya da sistemik olarak glukokortikosteroid tedavisi almaktadırlar; bu da viral enfeksiyonlara bağlı enflamatuvar zararı sınırlandırabilir. Ayrıca, kronik akciğer hastalığı, sağlık hizmetine ulaşımında davranış değişikliklerine veya hastaneye erken başvurma gibi yanlılık oluşturan etkilere yol açmış olabilir.

Bu hasta kohortunda, Kim ve arkadaşlarının²⁸ çalışma sonuçlarına benzer şekilde sistemik steroidlerin zararlı bir etkisi görülmemiştir. Özellikle influenza H1N1 olmak üzere viral enfeksiyonlar sırasında kortikosteroid tedavisinin rolü büyük prospektif çalışmalarla araştırılmıştır. Ancak, ne yazık ki, viral enfeksiyonların seyri boyunca enflamatuvar zarar üzerinde düzenleyici bir etki beklentisine rağmen, özellikle ciddi H1N1 pnömoni hastalarında hastalığın ilerlemesi ve sağkalım açısından potansiyel zararlı etkiler görülmüştür^{29,30}.

Sonuç olarak, yetişkinlerde viral solunum yolu enfeksiyonlarının olumsuz klinik sonuçları olabilir. Yatış gerektiren akut solunum yolu enfeksiyonlarındaki viral etkenler içerisinde influenza en yaygın olanıdır ve aşıyla önlenmektedir. Romatolojik hastalık ya da malignite gibi değiştirilemez risk faktörlerinin dışında, yetersiz beslenmenin ve malnütrisyonun önlenmesi İBH nedeniyle akut yatış gerektiren hastalarda klinik sonuçların daha iyi olmasına yardımcı olabilir. Kronik akciğer hastalığı olan kişilerin sağkalım avantajı ilginç bir bulgu olup daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Drieghe S, Ryckaert I, Beuselinc K, Lagrou K, Padalko E. Epidemiology of respiratory viruses in bronchoalveolar lavage samples in a tertiary hospital. *J Clin Virol* 2014; 59(3): 208-11.
2. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371(17): 1619-28.
3. Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60(3): 255-61.
4. Sangil A, Calbo E, Robles A, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year: the role of respiratory viruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(10): 2765-72.
5. Centers for Disease C, Prevention. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(38): 1071-4.
6. Smith PF, Hadler JL, Stanbury M, Rolfs RT, Hopkins RS, Group CSS. "Blueprint version 2.0": updating public health surveillance for the 21st century. *J Public Health Manag Pract* 2013; 19(3): 231-9.
7. Akcay Ciblak M, Kanturvardar Tutenyurd M, Asar S, Tulunoglu M, Findikli N, Badur S. Influenza surveillance in nine consecutive seasons, 2003-2012: results from National Influenza Reference Laboratory, Istanbul Faculty Of Medicine, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(4): 575-93.
8. Hiller KM, Stoneking L, Min A, Rhodes SM. Syndromic surveillance for influenza in the emergency department-A systematic review. *PLoS One* 2013; 8(9): e73832.
9. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1). <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimeptpcr/en/>.
10. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377(9773): 1264-75.

11. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjala H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59(1): 62-70.
12. Ruuskanen O, Jarvinen A. What is the real role of respiratory viruses in severe community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2014; 59(1): 71-3.
13. Thomas RE. Is influenza-like illness a useful concept and an appropriate test of influenza vaccine effectiveness? *Vaccine* 2014; 32(19): 2143-9.
14. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2): 202-9.
15. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess* 2014; 18(36): 1-274.
16. Puig-Barbera J, Tormos A, Sominina A, et al. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012-2013 Northern hemisphere influenza season. *BMC Public Health* 2014; 14: 564.
17. Song JY, Cheong HJ, Choi SH, et al. Hospital-based influenza surveillance in Korea: hospital-based influenza morbidity and mortality study group. *J Med Virol* 2013; 85(5): 910-7.
18. Hall G, Krahn T, Van Dijk A, et al. Emergency department surveillance as a proxy for the prediction of circulating respiratory viral disease in Eastern Ontario. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013; 24(3): 150-4.
19. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198(7): 962-70.
20. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(38): 1071-4.
21. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177(1): 166-75.
22. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; 164(6): 425-34.
23. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(1): 234-40.
24. Donnelly JP, Baddley JW, Wang HE. Antibiotic utilization for acute respiratory tract infections in U.S. emergency departments. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(3): 1451-7.
25. Hong HL, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 2014; 9(4): e95865.
26. Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, Johnston SL. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax* 2013; 68(7): 684-6.
27. Kherad O, Bridevaux PO, Kaiser L, Janssens JP, Rutschmann OT. Is Acute Exacerbation of COPD (AECOPD) Related to Viral Infection Associated with Subsequent Mortality or Exacerbation Rate? *Open Respir Med J* 2014; 8: 18-21.
28. Betsch C. Overcoming healthcare workers vaccine refusal--competition between egoism and altruism. *Euro Surveill* 2014; 19(48): 20979.
29. Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, Thiebaut AC, Brochard L, Group R-SAHNvR. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1200-6.
30. Kim SH, Hong SB, Yun SC, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(9): 1207-14.