

## 21. Yüzyılın İlk Pandemisi H1N1: Kesin Tanılı Hastaneye Yatırılan Olguların Değerlendirilmesi

Kadriye KART YAŞAR<sup>a</sup>, Filiz PEHLİVANOĞLU, Gülten ÇİÇEK, Gönül ŞENGÖZ

*Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

### ÖZET

**Amaç:** Yirmi birinci yüzyılın ilk grip pandemisi olan H1N1 pandemisi, ülkemiz dahil dünyanın hemen her bölgesini etkilemiştir. Bu çalışmada; kliniğimizde H1N1 gribi tanısı kesinleşmiş bulunan ve yatırılarak izlenen 46 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemize, H1N1 için "olası olgu" tanımına uygun olup yatırılan hastalardan, burun sürüntüsü örneğinde gerçek zamanlı (real-time) PCR ile İnfluenza A H1N1 RNA pozitif saptanan 46 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların tamamına oseltamivir ve bakteriyel süperenfeksiyon düşünülenlere nonspesifik antibiyotik tedavisi de verilmiştir.

**Bulgular:** Olguların 30'u (%65) kadın, altısı (%13) gebe ve 10'u (%22) import olguydu. Yaş aralığı 17-58 olan olgularda median yaş 30,65±10,21 idi. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve myalji en sık saptanan semptomlardı. Hastaneye başvuru dek geçen semptom süresi ortalama üç gündü. Olguların büyük bir kısmında, akciğer grafisinde bilateral yaygın interstisyel pnömoni bulguları vardı. Altta yatan hastalığı bulunan olgulardan dördü (%9) yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk edildi ve üçü (%7) kaybedildi. Oseltamivir yanında antibiyotiğin de kullanıldığı hasta sayısı 23 (%50) idi.

**Sonuç:** Yeni bir influenza A H1N1 virüsüyle gelişen pandemi, ülkemizde de en çok çocuk ve genç erişkin popülasyonu, sağlıklı yetişkinleri ve gebe-leri etkilemiştir. Ciddi pnömoni ve YBÜ ihtiyacı nedeniyle hastanelere başvuru ve yatış oranları artmış, altta yatan hastalığı bulunanlarda ciddi seyir ve ölüm gözlenmiştir. Bu nedenle riskli grupların aşılınması ve toplumun, bulaş zincirini kırarak el yıkama gibi basit önlemler açısından bilinçlendirilmesi gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnfluenza, H1N1, Pandemi

### ABSTRACT

#### H1N1, The First Pandemic of 21<sup>st</sup> Century: Evaluation of Hospitalized Confirmed Cases

**Objective:** H1N1 pandemic which is the first pandemic of 21<sup>st</sup> century has currently affected worldwide including our country. The aim of the present research was to analyze the clinical, laboratory and radiological characteristics of 46 confirmed cases who were hospitalized with H1N1 influenza in our clinic.

**Materials and Methods:** Among probable patients for H1N1, 46 confirmed cases who tested positive for the H1N1 virus by real-time PCR were included in present study. All of them were treated with oseltamivir while patients suggested bacterial superinfection were also treated with antibiotics.

**Results:** Thirty (65%) were females; six were pregnant and 10 (22%) were imported cases. They aged between 17 and 58 years old (median: 30,65±10,21). Fever, cough, sore throat and myalgia were the most frequent symptoms. The median time from the onset of illness to hospital admission was three days. Most of patients had diffuse bilateral pulmonary infiltrates in chest X-rays. Four patients had been admitted to an intensive care unit (ICU); three (7%) of them died; all of them had an underlying disease. Twenty three (50%) patients received antibiotics in addition to oseltamivir.

**Conclusion:** The influenza A pandemic due to novel H1N1; mostly affected children, young adults, healthy people and pregnant in Turkey as other countries. The hospitalization rates rised due to severe pneumonia and need for ICU. Severe course and death were seen especially in patients who had underlying disease. Therefore, risky groups should be vaccinated, public should be informed about measures which will prevent contamination like hand washing.

**Key Words:** Influenzae, H1N1, Pandemic

“İnfluenza”, ilk kez 1878’de İtalya’da soğuk algınlığı yapan hastalık anlamında kullanılmış olup, dünya üzerinde epidemiler yapan ve milyonlarca ölüme neden olabilen bir virüsdür (1). Orthomyxovirus ailesinden olup içerdiği hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) enzimlerindeki mutasyonlarla genetik yapısında

değişiklikler yaparak epidemi ve pandemiler oluşturur (2). İnflenzanın yaptığı en büyük pandemi 1918 yılındaki İspanyol gribi olup 20-40 milyon civarı ölüm saptanmıştır (3-5).

İnfluenza A virüsü; insanlar, memeliler, kuşlar ve kümes hayvanlarında hastalık yapabilen, en az 11 pro-

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Kadriye Kart Yaşar, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

İstanbul, Türkiye

e-mail: kadriyeyasar@hasekihastanesi.gov.tr

Tel: 0 212 5294400

teini kodlayan sekiz farklı segmentten oluşan genoma sahip virüslerdir. İki majör yüzey glikoproteinine göre sınıflandırılır. HA, dördüncü segmentte kodlanan glikoprotein olup konağa yapışma, virülans ve patojenitede rol oynar. İkinci büyük yüzey glikoproteini ise altıncı segmentte kodlanan NA olup üretilen yeni proteinlerin salınımı ve ilaç direncinden sorumludur. Bugüne dek 16 HA ve dokuz NA proteini tanımlanmıştır. İnfluenza A virüsleri, "antijenik drift" denilen minör değişikliklerle lokalize salgınlara; "antijenik shift" denen majör değişikliklerle (reassortment) epidemiy ve pandemilere yol açar (2,3).

"Triple assortment" denen genetik karma oluşumu, aynı virüs üzerinde, farklı türlerden gen geçişi sonucu üç farklı genetik materyalin bulunmasıdır (6,7). Domuzlarda bulunan; kuş, insan ve domuz influenzasına ait genetik özellikler içeren bu özellikteki virüs, 1998'den beri bilinmekteydi ve ABD'de 2005-2009 yılları arasında bu virüsle ilişkili 11 sporadik olgu bildirilmiştir (8). Meksika'da Şubat 2009'dan itibaren bildirilen olguların H1N1 influenza olduğu ancak, Nisan 2009'da ABD'nin Kaliforniya eyaletinde benzer özelliklere sahip iki olguda H1N1 virüsünün tanımlanması ve olguların giderek artmasıyla anlaşılabilmiştir (9). H1N1 pandemi haline gelerek ülkemiz dahil dünyanın hemen her bölgesini etkilemiştir.

Bu çalışmada; Mayıs 2009 ile Mart 2010 arası dönemde, kliniğimizde H1N1 gripi şüphesi ile yatarak izlenen olgulardan tanısı kesinleşmiş bulunan 46 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

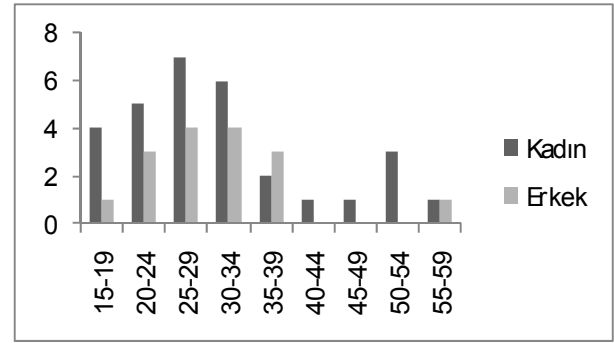
## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize, İstanbul Atatürk Havalimanından kendi bildirimini veya termal kamerada saptanarak gönderilen ateşli ve "olası olgu" tanımına uygun olanlar, yatırılarak izlendi. Şüpheli olgulardan özel transport besiyerine alınan burun sürüntü örnekleri, Sağlık Müdürlüğü görevlilerince özel taşıma kaplarında gerçek zamanlı (real-time) PCR çalışması için İstanbul Üniversitesi Viroloji Laboratuvarına bir saat içinde nakledildi. Alınan burun sürüntüsü örneğinde gerçek zamanlı (real-time) PCR ile H1N1 İnfluenza A RNA pozitif saptanan 46 olgu, bu çalışmaya dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta sayısının seyrek olduğu dönemde hastanemizin farklı birimlerindeki tek kişilik odalarda izlenen olgular, kış mevsiminin başladığı dönemde sayının artmasıyla beraber kohortlama yapılarak izlendi. Olguların tamamına, beş gün oseltamivir ve bakteriyel süperinfeksiyon düşünülenlere oseltamivir ve nonspesifik antibiyotik tedavisi verildi.

## BULGULAR

Olası olgu tanımına uygun olup yatırılarak izlenen 226 hastadan 46'sı kesin tanımlanmış olgu olarak kabul edildi. Kesin tanımlı olguların 30'u (%65) kadın, 16'sı

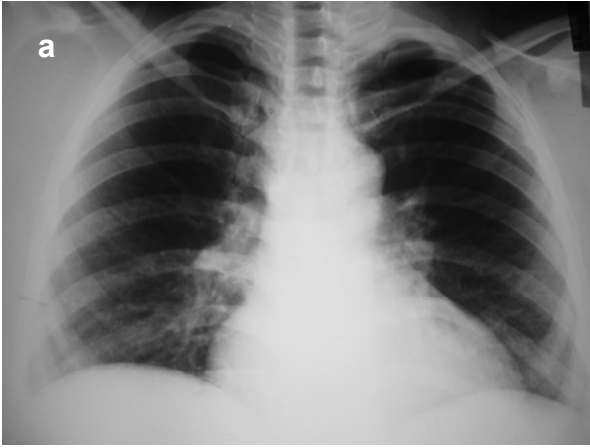
(%35) erkek ve 10'u (%22) import olguydu. Yaş aralığı 17-58 olan olgularda median yaş  $30,65 \pm 10,21$  idi (Şekil 1).



Şekil 1. Kesin tanımlı 46 H1N1 olgusunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlenen olgularımızın altısı (%13) gebeydi. Gebe olgularda hastaneye başvurana dek geçen ortalama semptom süresi iki, toplam hastalık süresi sekiz gündü. Gebelerin tamamında ateş ve öksürük, dördünde boğaz ağrısı, ikisinde baş ağrısı ve burun akıntısı vardı. Ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve myalji, tüm olgularımızda en sık saptanan semptomlardı. Gebe dışı olgularda hastaneye başvurana dek geçen semptom süresi ortalama üç gün, yatışla beraber toplam hastalık süresi ise ortalama dokuz gündü. Lökopeni %26, trombositopeni %15, LDH yüksekliği %27, ALT ve AST değerlerinde yükseklik %10 ve %15 ve CRP yüksekliği %67 olguda bulundu. Gebelik dışında 15 (%33) olguda altta yatan hastalık mevcuttu. Kronik akciğer hastalığı ve astım 10 olguda, kronik böbrek hastalığı iki olguda, diyabet, hipotiroidi ve lösemi birer olguda eşlik eden hastalıklardı. Altta yatan hastalığı bulunan olgularımızın, semptom süresi ortalaması dört, hastanede yatış süresi ortalaması sekiz ve hastalık süresi ortalaması ise 12 gün olup diğer olgulardan daha uzun bulundu. Radyolojik bulgu olarak olguların büyük bir kısmında bilateral yaygın interstisyel pnömoni bulguları, buzlu cam görünümü vardı. Süperinfeksiyonun eşlik ettiği olgularda lobar konsolidasyon ve plörezi gözlemlendi (Resim 1).

Olguların tamamına, beş gün süreyle oseltamivir tedavisi verildi. Bakteriyel süperinfeksiyon düşünülen 23 (%50) olguya, ilave olarak antibiyotik tedavisi de (seftriakson, moksifloksasin, imipenem, klaritromisin, amoksisilin klavulanat) verildi. Bakteriyel süperinfeksiyon düşünülen altısı gebe, 15'i altta yatan hastalığı bulunan ve ikisi sağlıklı yetişkin 23 olguda; antiviral tedaviye rağmen sebat eden yüksek ateş, öksürük, produktif balgam çıkarma, CRP yüksekliği ve akciğer grafisinde konsolidasyon bulguları bulunanlara, klinik, yaş, gebelik, böbrek ve karaciğer fonksiyonları da göz önüne alınarak oseltamivirle beraber 7-21 gün süreyle antibiyotik tedavisi uygulandı. Klinik olarak ağır seyirli ve altta yatan hastalığı bulunan olgularda



**Resim 1.** PA akciğer grafisinde bilateral buzlu cam görünümü (a). Bilateral buzlu cam görünümü plörezi (b). Süperinfeksiyon gelişen olguda bilateral buzlu cam görünümü ve lobar konsolidasyon bulgusu (c).

dördü (%9), mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk edildi. YBÜ’de izlenen olguların biri kadın, üçü erkek ve yaş aralığı 30-56 olup ortalaması 40 idi. Olguların üçünde lökositoz, LDH yüksekliği vardı ve CRP değerleri 80, 106 ve 199 mg/L idi. YBÜ’de izlenen olgulardan sadece, astım öyküsü bulunan, en genç (30 yaş), lökositozu ve LDH yüksekliği olmayan ve CRP değeri 8 mg/L olan erkek olgu iyileşti. Eşlik eden, hipotiroidi ve böbrek hastalığı, lökositoz, LDH yüksekliği olan ve CRP değeri 80 mg/L ve üzerinde bulunan ağır seyirli üç (%7) olgu kaybedildi. H1N1 tanılı diğer olguların ise tamamı (%93) iyileşerek taburcu edildi.

**Tablo 1.** Kesin tanı H1N1 olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

		n	%
<b>Yaş aralığı</b>		17-58	
<b>Median yaş</b>		30,65 ± 10,21	
<b>Semptom süresi</b>		3,02 ± 2,33 gün	
<b>Yatış süresi</b>		5,61 ± 5,04 gün	
<b>Hastalık süresi</b>		8,63 ± 5,45 gün	
		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	30	65
	Erkek	16	35
<b>Ateş</b>		41	89
<b>Öksürük</b>		35	76
<b>Boğaz ağrısı</b>		20	44
<b>Miyalji</b>		19	41
<b>Burun akıntısı</b>		17	37
<b>Baş ağrısı</b>		14	30
<b>Balgam</b>		3	7
<b>Altta yatan hastalık varlığı</b>		21	46
Kronik akciğer hastalığı		10	22
Gebelik		6	13
Kronik böbrek hastalığı		2	4
Diyabet		1	2
Hematolojik malignite		1	2
Hipotiroidi ve ülser		1	2
<b>Mekanik ventilasyon ihtiyacı</b>		4	9
<b>Sonlanım</b>			
İyileşme		43	93
Exitus		3	7
<b>BKH</b>	(4.000-10.000 /mm <sup>3</sup> )	6.446,66 ± 3.539,49	
<b>Hb</b>	(12-18 g/dl)	12,34 ± 1,93	
<b>Htc</b>	(%37-52)	37,68 ± 6,72	
	(130.000-400.000		
<b>PLT</b>	/mm <sup>3</sup> )	205.644 ± 87.083	
<b>CRP</b>	(0-8.2 mg/L)	23,17 ± 41,51	
<b>ALT</b>	(0-55 U/L)	26,18 ± 37,95	
<b>AST</b>	(5-34 U/L)	27,3 ± 18,78	
<b>LDH</b>	(125-243 U/L)	229,58 ± 119,29	

BKH: Beyaz kan hücresi, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, PLT: Trombosit, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz

## TARTIŞMA

İnfluenza A H1N1 pandemisi, insan, kuş, Kuzey Amerika domuz ve Avrasya domuz virüsü olmak üzere dört farklı türe ait genetik özellikleri olan ve yeni bir H1N1 influenza A virüsüyle -novel H1N1- gelişen akut solunum yolu enfeksiyonunun beş kıtada 160 ülkeyi etkilediği bir salgın olmuştur (10). Pandemi H1N1 2009 virüsünün, dünyanın pek çok bölgesinde yapılmış çalışmalarla 21.yüzyılın ilk pandemisindeki dominant virüs olduğu, Ekim 2009'a kadar konfirme 375.000 olgu ve 4500'den fazla ölüm, Aralık 2009'a dek 10.000 ölüm olduğu bildirilmiştir (3,5).

Pandemik H1N1 2009 olguları, klinik tablo açısından mevsimsel influenzadan bazı yönleriyle ayrılmaktadır. Genç ve sağlıklı popülasyondan pandemik influenzadan etkilenen olgu sayısı mevsimsel influenzaya nazaran daha fazladır. ABD'de salgının birinci ayında saptanan 642 olgunun %40'ını 10-18 yaş arası çocuklar oluşturmuştur (9). Çalışmamızdaki hasta grubunun büyük bir kısmı da 15-35 yaş arası genç erişkin gruptu. İstanbul'daki H1N1 ön tanıli olgulardan alınan örneklerin gerçek zamanlı (real-time) PCR çalışmasının yapıldığı İstanbul Üniversitesi verilerine göre, konfirme edilen olgularda da en büyük grup 15-30 yaş arası gençler olmuştur (11). Hastaneye yatış oranı da en sık beş yaş altı çocuklar, adölesan ve genç erişkin grupta olmuştur. İngiltere'de hastaneye yatırılarak izlenen 631 olguda da 5-15 yaş ile 25-45 yaş arası olguların sayısı, diğer yaş gruplarından belirgin olarak fazla bulunmuştur (12). Kanada'da ilk saptanan 3512 olgu içinde 5-15 yaş arası çocuklar olguların büyük kısmını oluşturmuş, ortalama inkübasyon süresi dört, ortalama hastalık süresi ise yedi gün bulunmuştur (13). Çalışma grubumuzdaki 46 olguda ise hastaneye başvurana dek geçen ortalama semptom süresi üç gün iken hastalık süresi altı gün idi. Ancak olgularımızdan altta yatan hastalığı bulunanlarda hastalık süresi daha uzun bulunmuştur. Kitle iletişim araçlarının halkı bilinçlendirmesi sonucu, klinik belirtiler ortaya çıkar çıkmaz erken dönemde hastanemize başvuran ve H1N1 açısından tetkik edilen hastalardan özellikle risk gruplarındakilere, hastalıklarının ilk üç günü içinde tedavi başlanmıştır. Bu nedenle de erken tedavi başlanan ve kesin tanısı olan olgularda tedaviye cevap oranları yüksek olmuştur. Nadiren bildirilen dirençli olgular dışında H1N1 oseltamivire duyarlı olduğundan; ciddi hastalık riski bulunan gebeler, bir yaş altı çocuklar ve altta yatan hastalığı bulunan diğer risk gruplarının bekletilmeden tedavi edilmesi gerektiği tavsiye edilmiştir. Klinik belirti ve bulgular açısından, mevsimsel influenzadan ayrılamayan pandemik H1N1 olgularında; ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve diyare, gözlenen en sık bulgular olarak bildirilmiştir (14). Çalışmamıza dahil edilen 46 H1N1 olgusunda da ateş, öksürük ve boğaz ağrısı en sık saptanan bulgularıdır.

Gebeler, influenza ve influenzayla ilişkili komplikasyonlar açısından, erişkin popülasyonda önemli bir

risk grubu olduğundan, aşılamanın önerildiği gruplar arasında yer almıştır (15). Gebelikte oluşan immün, kardiyak ve solunum sistemleriyle ilgili değişikliklerin influenza ve ciddi seyri ile ilgili yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (16). Önceki grip pandemilerinde de gebeler arasındaki ölüm ve hastaneye yatış oranlarının yüksek olması bu teorileri doğrulamaktadır (15). Çalışma grubumuzdaki olguların %13'ü gebeydi. Gebe olan olgularda hastaneye başvurana dek geçen semptom süresi ortalaması, diğer olgulardan daha kısaydı. Gebelerin düşük, ölü doğum vb. nedenlerle daha erken dönemde başvurmaları bu sonucu doğurmuş olabilir. Tüm olgularımızdaki ortalama semptom süresi ve hastanedeki ortalama yatış süresi diğer çalışmalarla paralel bulunmuştur. Sadece kronik akciğer hastalığı ve lösemisi bulunan iki olgu, 13 ve 36 gün süreyle yatırılmışlardı. H1N1 virüsüyle ilişkili olarak tüm olguların %10'undan azında hastaneye yatış bildirilmiştir. Mevsimsel gripte hastaneye yatan olgular daha çok yaşlılar ile altta yatan hastalığı olanlar iken, H1N1 için 60 yaş üzeri hastaların çok azında yatış gerekmiş ve altta yatan hastalık varlığı hastaneye yatış açısından ön plana çıkmıştır (17). ABD ve Kanada'da olguların %2-5'i, Meksika'da %6'sı yatırılarak izlenmiştir (18). Olguların seyrek olduğu salgının başlangıç döneminde klinik izolasyon amacıyla pozitif bulunan tüm olgular yatırılırken, olgu sayısının sınırlanamayacak oranda arttığı dönemde sadece yatış endikasyonu olanlar yatırılmış, H1N1 tanıli olguların büyük çoğunluğu, evlerinde izole edilerek ayaktan takip edilmişlerdir. Çalışmamızı oluşturan hasta grubu da, yatırılarak izlenme ihtiyacı duyulan geniş hasta grubundan, gerçek zamanlı PCR sonucuyla H1N1 olduğu kesinleşmiş olgulardır ve ayaktan izlediğimiz kesin tanıli olgularla beraber değerlendirildiğinde, hastaneye yatış oranımızın diğer ülkelerdeki oranlara yakın olduğu söylenebilir (yayınlanmamış veri).

Çalışmamızda H1N1'e bağlı ciddi pnömonisi olup YBÜ'de izlenen olgu oranı %9, ölüm oranı ise %7 olmuştur. Altta yatan hastalığı bulunan ve yaş ortalaması 40 olan dört olgu, ciddi pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyona ihtiyaç duydular. Bu olgularımızın üçü solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Meksika'da çoğu 40 yaşın üzerinde, şiddetli pnömonisi olan ve hızla solunum yetmezliğine ilerleyen olgularda H1N1'in ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (18). ABD'de tüm olgularda yaş ortalaması 17, yatanlarda 26, ölen olgularda ise 45 idi (19). YBÜ ihtiyacı olan olgularımızın yaş ortalaması, genele kıyasla yüksek olup bu çalışmalarla uyumludur. Daha önceki grip salgınlarından farklı olarak bu salgında ölen olgular içinde obezite ve diyabet, en sık saptanan altta yatan hastalıklar olmuştur. Çin'de yatırılarak izlenen ve ölümle ilişkili risk faktörlerinin incelendiği 68 olgudan %34'ünde altta yatan hastalık, %22'sinde obezite saptanmış, %44'ü ise YBÜ'de izlenmiştir (20). Çalışmamızda da mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan dört olgunun hepsinde altta yatan kronik

bir hastalık mevcuttu. Ayrıca, bu olgularda kan lökosit, CRP ve LDH değerleri yüksek bulunmuştur. Bu durum, H1N1 pnömonisine eklenen bakteriyel süperinfeksiyona da bağlanabilir. Ağır seyreden bu olgulardan üçü YBÜ’de takip edildikleri sürede kaybedildiler. Bu nedenle yatarak izlenen H1N1 olgularımız içinde, altta yatan hastalığı bulunan olgularda H1N1, hem süresi hem de ciddiyeti açısından ek hastalığı bulunmayanlardan farklı olarak ciddi seyretmiştir.

Sonuç olarak, tüm dünya ülkeleriyle beraber ülkemizi de etkileyen 21. yüzyılın ilk salgını olan H1N1 pandemisinin, mevsimsel influenzadan farklı olarak; sağlıklı ve genç erişkin popülasyonu da etkilediği, altta yatan kronik hastalığı olanlarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirebilecek ciddi pnömoniyle seyrettiği söylenebilir. Tedaviye erken başlanması ve uygun risk gruplarının aşılmasının, hastaneye yatış ve ciddi pnömoni oranlarını ve dolayısıyla ölüm riskini azaltacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Wenzel, RP, Edmond MB. Preparing for 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361: 1991-1993.
2. Shi W, Lei F, Zhu C, Sievers F, Higgins DG. A complete analysis of HA and NA genes of influenza A viruses. *PLoS ONE* 2010; 5: 14454.
3. Patel M, Dennis A, Flutter C, Khan Z. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. *Br J Anaesth* 2010; 104: 128-142.
4. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med.* 2010; 38: e10-20.
5. del Rio C, Guarner J. The 2009 influenza A (H1N1) pandemic: what have we learned in the past 6 months. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010; 121: 128-140.
6. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of Swine-Origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197-201.
7. Belser JA, Gustin KM, Maines TR, et al. Pathogenesis and transmission of triple-reassortant swine H1N1 influenza viruses isolated before the 2009 H1N1 pandemic. *J Virol* 2011; 85: 1563-1572.
8. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009; 360: 2616-2625.
9. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615.
10. Ou Q, Lu Y, Huang Q, Cheng X. Clinical analysis of 150 cases with the novel influenza A (H1N1) virus infection in Shanghai, China. *Bio Sci Trends* 2009; 3: 127-130.
11. Ciblak MA, Albayrak N, Odabas Y, et al. Cases of influenza A(H1N1)v reported in Turkey, May-July 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19304.
12. Nguyen-Van-Tam JS, Openshaw PJ, Hashim A, et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009). *Thorax* 2010; 65: 645-651.
13. Tuite AR, Greer AL, Whelan M, et al. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010; 182: 131-136.
14. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, 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: 1003-1032.
15. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-1525.
16. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1638-1643.
17. Saltoğlu N, Balkan İİ. H1N1: Klinik görünüm. *ANKEM Derg* 2010; 24: 196-200.
18. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009; 45: 169-173.
19. Peiris JS, Tu WW, Yen HL. A novel H1N1 virus causes the first pandemic of the 21st century. *Eur J Immunol* 2009; 39: 2946-2954.
20. Cui W, Zhao H, Lu X, et al. Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 145.

Gönderilme Tarihi: 22.03.2011