



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DOMUZ GRİBİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ TANIYA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mete Nail ÇİMEN
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Şevki Hakan EREN**

AĞUSTOS – 2017

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DOMUZ GRİBİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ TANIYA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mete Nail ÇİMEN
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Şevki Hakan EREN**

AĞUSTOS – 2017

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ ADI:

“ACİL SERVİSTE HİNLİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA NÖTROFİL / LENFOSİT
ORANININ TANIYA KATKISI

Dr. Mete Nail ÇİMEN
AĞUSTOS 2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Behçet AL
Anabilim Dalı Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur..

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Cuma YILDIRIM
2. Prof. Dr. Behçet AL
3. Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
4. Doç. Dr. Suat ZENGİN
5. Yrd.Doç.Dr. Demet ARI YILMAZ



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şevki Hakan EREN'e, uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Behçet AL'a, Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a, Doç. Dr. Suat ZENGİN'e ve tüm Gaziantep Üniversitesi Acil Serviste çalışan Asistan, Hemşire ve Personellerine,

Hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen babam İsmail Kahraman ÇİMEN, annem Gülay ÇİMEN ve kardeşim İbrahim Mustafa ÇİMEN'e ve tez çalışmalarım boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Tuğba ÇİMEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mete Nail ÇİMEN
GAZİANTEP - 2017

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	i
II. İÇİNDEKİLER	ii
III. ÖZET	iv
IV. ABSTRACT	v
V. KISALTMALAR	vi
VI. TABLO LİSTESİ	vii
VII. ŞEKİL LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Sınıflandırma ve Adlandırma	3
2.3. Morfoloji ve Genom Yapısı	4
2.4. Genom Organizasyonu ve Kodlanan Proteinler	5
2.4.1. Polimeraz Proteinleri	6
2.4.2. Nükleokapsid Proteini (NP).....	7
2.4.3. Hemaglütinin Proteini (HA)	7
2.4.4. Nöraminidaz Proteini (NA)	9
2.4.5. M1 Proteini	9
2.4.6. M2 Proteini	10
2.5. Replikasyon	10
2.6. İnfluenza Virüsünün Genetiği	11
2.7. Üreme	12
2.8. Epidemiyoloji	13
2.8.1. Antijenik Drift	14
2.8.2. Antijenik Şift	15
2.9. Sürveyans	19
2.10.Kan Elemanları	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	28

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
8. EKLER	43
9. ÖZGEÇMİŞ	44



III. ÖZET

DOMUZ GRİBİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ TANIYA KATKISI

Dr. Mete Nail ÇİMEN
Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Ağustos - 2017, 52 Sayfa

Amaç: Üst solunum yolu enfeksiyonu ile acil servise başvuran hastalardan H1N1 pozitif saptanan ve saptanmayan hastalarda nötrofil/lenfosit oranını karşılaştırmak ve bunun tanıda kullanılabilirliğini göstermek.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep Üniversitesi ve Gaziantep Genelindeki Kamu ve Özel hastanelerin Acil Servisine, üst solunum yolu şikayetiyle başvuran hastalar; elisa yöntemi ile H1N1 pozitif bulunan ve bulunmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. H1N1 pozitif saptanan hastalar (n=40) çalışma grubuna, H1N1 pozitif saptanmayan hastalar (n=30) kontrol grubuna alındı. Hastaların demografik verileri, nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit sayısı değerlendirildi.

Bulgular: Demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Her iki grup arasında nötrofil, lenfosit sayısı ve NLR'de anlamlı farklılık bulunmadı. Nötrofil sayısı ortalama kontrol grubunda 8,28; çalışma grubunda 7,61 saptandı. Lenfosit sayısı ortalama kontrol grubunda 1,77; çalışma grubunda 1,22 olarak bulundu. NLR kontrol grubunda 7,41; çalışma grubunda 8,82 olarak saptandı. İki grup arasında platelet sayısında anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubunda platelet sayısı 263,9; çalışma grubunda 199,43 olduğu saptandı. Sonuçta H1N1 pozitif saptanan hastalarda platelet sayısının daha düşük olduğu görülmüştür.

Sonuç: Her iki hasta grubunda nötrofil/lenfosit sayısında anlamlı farklılık saptanmazken; platelet sayısında ise anlamlı farklılık bulunmuştur. H1N1 pozitif saptanan hastalarda platelet sayısının, negatif saptanan hastalardan daha düşük olduğu görülmüştür. Yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık olan domuz gribinin erken tanısının da platelet sayısının kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: H1N1, Nötrofil, Lenfosit ve Platelet Sayısı, Nötrofil/Lenfosit Oranı.

IV. ABSTRACT

H1N1 DIAGNOSTIC CONTRIBUTION OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE IN DIAGNOSED PATIENTS

Dr. Mete Nail ÇİMEN

Master Thesis, Department of Emergency Medicine

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

August - 2017, 52 Pages

Objective: To compare the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with H1N1 positive and non-H1N1 positive patients presenting with upper respiratory tract infection and showing the possibility of using it in diagnosis.

Material and Method: Patients with upper respiratory tract complaints; Two groups were divided into two groups as H1N1 positive and absent patients by ELISA method. H1N1 positive patients (n = 40) were included in the study group and H1N1 positive patients (n = 30) were included in the control group. Demographic data, neutrophil, lymphocyte count and neutrophil / lymphocyte counts were evaluated.

Results: There were no significant differences between the groups in terms of demographic characteristics. There was no significant difference in neutrophil, lymphocyte count and NLR between the two groups. The number of neutrophils was 8.28 in the mean control group; 7.61 in the study group. Lymphocyte count was 1.77 in the mean control group; Found 1.22 in the study group. NLR control group, 7.41; Was found to be 8.82 in the study group. There was a significant difference in platelet count between the two groups. The number of platelets in the control group was 263,9; The study group was found to be 199.43. As a result, the number of platelets was found to be lower in H1N1-positive patients.

Conclusion: There was no significant difference in the number of neutrophils / lymphocytes in both groups; Whereas there was a significant difference in platelet count. The number of platelets in H1N1-positive patients was found to be lower than in negative-detected patients. It is thought that the number of platelets can be used in the early diagnosis of pig sweat, a disease with high morbidity and mortality.

Keywords: H1N1, Neutrophil, Lymphocyte and Platelet Count, Neutrophil/Lymphocyte Ratio.

V. KISALTMALAR

COX1	: Cyclooxygenase-1
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HA	: Hemaglütinin
M1	: Matriks Proteini
NA	: Nöraminidaz
NeuAcα2,6Gal	: Nasetil Sialik Asit
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NP	: Nükleoproteini
PB1	: Bazik Protein 1
PB2	: Bazik Protein 2
RNP	: Ribonükleoprotein
vRNA	: Viral RNA'nın

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnfluenza A antijenik Tipleri ve Pandemileri	3
Tablo 2. İnfluenza Virüs Proteinleri ve İşlevleri	6
Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Elisa Sonuçları	24
Tablo 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş ve Kan Parametreleri Değerleri	25
Tablo 5. Değişkenlerin Gruplar Arası Karşılaştırması	26

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnflueza Virüsünün Yapısı	4
Şekil 2. Hemaglütininin Yapısı	8
Şekil 3. Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 Virüs Oluşumu	17
Şekil 4. Nötrofil Lenfosit Oranı/ROC Analizi	27



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Son derece bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olarak bilinen grip, eski çağlardan beri pek çok insanı etkilemektedir. İnflüenza A ve B virüsleri, yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen epidemiler yapabilen solunum yolunun önemli enfeksiyonlarından sorumlu viral etkenleridir. Ani başlayan yüksek ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ve baş ağrısı gibi belirtilerin görüldüğü influenza virüs enfeksiyonları oldukça bulaşıcı olup, toplumda hızlı yayılım gösterirler. Antijenik değişimler nedeniyle, dünya üzerindeki virüs aktivitesi sürekli olarak değişmekte; bu nedenle virüs aktivitesi izlenmekte ve grip aşılara dahil edilecek suşların her yıl yeniden belirlenmesi gerekmektedir

Erken tanının önemine rağmen influenza virüs enfeksiyonlarının klinik ayrımı, grip hastalığında görülen ve sitokin cevabının neden olduğu ateş, öksürük, halsizlik gibi özgül olmayan semptomların diğer solunum yolu virüs enfeksiyonlarında da meydana gelmesinden dolayı oldukça zordur. Bu durumda hasta bireyin tedavisi ve salgınların kontrolünün sağlanmasında, influenza virüsünün kesin tanısına imkan veren laboratuvar tetkiklerine başvurulmaktadır.

Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri birçok hastalıkta istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Akut inflamatuvar süreçlerde nötrofil sayısında artışın yanı sıra akut strese bağlı olarakta lenfosit sayısında azalma immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur Buradan yola çıkarak domuz gribi şüphesi olan hastalarda tanı da nötrofil lenfosit oranı kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet sayısı domuz gribi şüphesi olan hastalarda erken tanıda kullanılarak hastalara erken tedavi başlanması ve hastaların survisinin uzatılması mümkün olabilecektir.

2.GENELBİLGİLER

2.1. Tarihçe

Son derecede bulaşıcı bir solunum yolu hastalığı olarak bilinen grip, eski çağlardan beri pek çok insanı etkilemektedir. İlk olarak M.Ö. 412'de Hipokrat tarafından kaydedilen epidemi sonrasında, orta çağda birçok salgın olduğu tarif edilmiştir. Noble tarafından toplanan 1500 yılından 1800 yılına kadar olan döneme ait verilerde, epidemilerin sıklıkla ama düzenli olmayan aralıklarla görüldüğü ve hastalığın düzensiz zaman dilimleriyle kaybolduğu saptanmıştır. Ayrıca epidemilerin şiddetinde farklılıklar olduğu, genellikle yaşlı populasyonda ölümcül seyrettiği ve bazı epidemilerin süratle yayıldığı saptanmıştır. Geçmiş salgınlarla ilgili olan bilgiler, günümüzdeki grip salgınlarıyla benzerlikler göstermektedir. Günümüzdeki epidemiler de, genel olarak duyarlı grupta yüksek morbidite ve mortalite oranına neden olmaktadır (1). İnfluenza virüsü yüzyıllardır büyük kayıplara yol açmaktadır. Neden olduğu epidemilerden en önemlisi, 1918-1919'da meydana gelen ve İspanya gribi olarak adlandırılan grip salgınıdır. Bütün dünyada yaklaşık 20-40 milyon insanın ölümüne yol açmıştır. 1918-1919 pandemisinin neden olduğu zarar ve kayıplar, grip etkenine yönelik araştırmaların hızlanmasında etken olmuştur (1,2).

1920'li yıllarda Richard E.Shope, olası grip etkeni olarak filtre edilmiş mukus salgısından elde ettiği domuz influenza virüsünün insana geçebileceğini göstermiştir.

1933'de ise Londra'da Wilson Smith ve Sir Patrick Laidlaw influenza virüsünü izole etmeyi başarmışlardır (1,3). Geriye dönük seroepidemiolojik analizlere bakıldığında, 1889-1890 yıllarında insanlarda görülen grip epidemisinin, daha çok günümüzdeki Asya H2N2 suşlarına benzer bir virüs tarafından meydana getirildiğini göstermektedir. 1990 epidemisinin ise 1968 pandemik virüsü olan H3N2/A/HongKong/68 virüsünün hemagglütinini ve H3N8/A/Equine/Miami/1/63 suşunun ise nöraminidazı ile benzerlikler gösteren bir virüs tarafından meydana

getirilmiş olabileceği belirtilmiştir. 1918-1919 pandemisinin, domuzdaki benzer bir H1N1 virüsü ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bununla ilgili seroepidemiolojik bilgiler, pandeminin pik yaptığı dönemde ölen insanların akciğer dokusundan elde edilen influenza virüs RNA'sının sekans analizi ile desteklenmiştir (2,4). İnsan influenza virüsünün 1933'deki ilk izolasyonundan sonra, büyük antijenik şiftler meydana geldiği görülmüştür. Buna göre 1957'de H2N2 (Asya gribi) alttipi, 1968'de H3N2 (Hong Kong gribi) suşu, 1977'de ise tekrar H1N1 virüsü salgına sebep olmuştur. En son 2009'da yirmi birinci yüzyılın ilk pandemisi tekrar H1N1 virüs subtipi ile olmuştur (Tablo 1) (1,5).

Tablo 1. İnfluenza A antijenik Tipleri ve Pandemileri

Yıl	Alt tip	Prototip suş
1957	H2N2 (Asian flu)	A/Singapore/57
1968	H3N2(Hong Kong flu)	A/Hong KONG/68
1977	H1N1	A/USRR/77
2009	H1N1	A/California/7

2009 yılı ilkbahar başlarında Meksika'da başlayan ve hızla yayılan influenza A/H1N1 salgını nedeniyle DSÖ bu salgının 21. yüzyılın ilk pandemisi olarak ilan etmiştir (6). Söz konusu yeni virüs kanatlı, domuz ve insan influenza virüslerinden kaynaklanan gen segmentelerinin bir araya gelmesi ile oluştuğu görülmüştür. Bu yeni virüs bugüne dek hiç görülmemiş bir influenza alt tipidir. Bu nedenle yeni etkene karşı insanlar genel anlamda duyarlıdır (6).

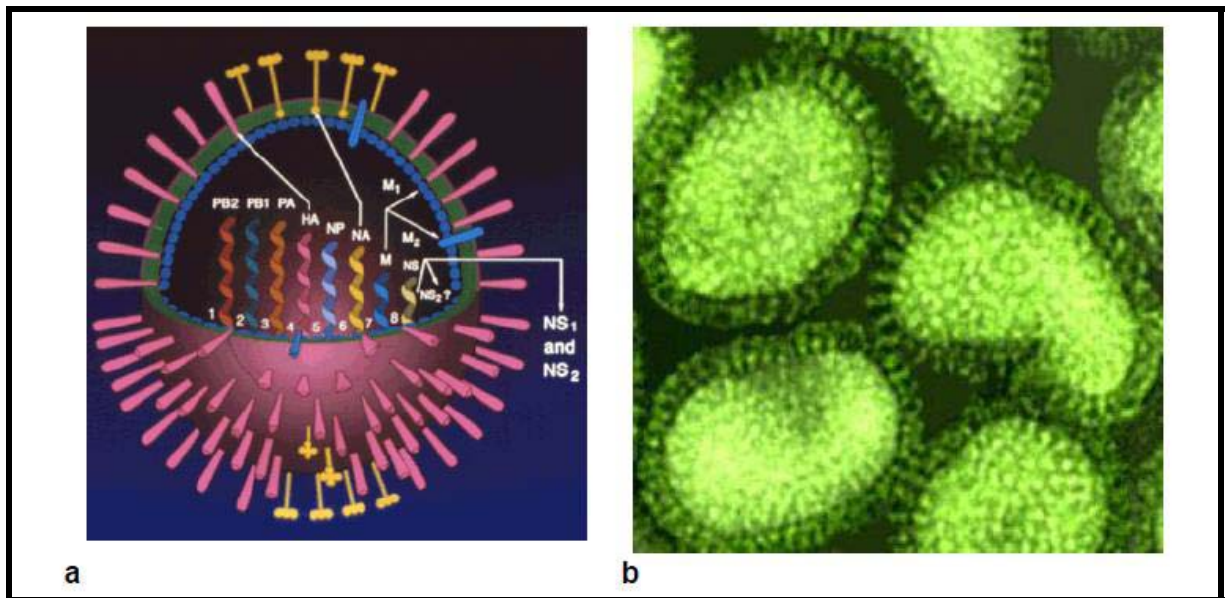
2.2. Sınıflandırma ve Adlandırma

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesi virüslerindedir. Orthomyxovirüsler; segmentli, lineer, negatif polariteli ve tek zincirli RNA'ya sahiptir. RNA segmentinin sayısı, virüs tipleri arasında farklılık gösterebilir. Bu sayı influenza A ve B'de sekiz, influenza C ve Dhori virüste yedi, Thogoto virüste ise altıdır. İnfluenza A ve B, hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) aktivitesine sahiptir; İnfluenza C'de ise NA bulunmamakla beraber

hem HA, hem de esteraz aktivitesine sahip hemagglutinin–esteraz füzyon proteinine (HEF) sahiptir (7). İnfluenza A virüsü, HA ve NA moleküllerinin antijenik özellikleri esas alınarak alttiplere ayrılmış ve sınıflandırılmıştır. Günümüzde toplam 16 HA ve 9 NA alttipi olduğu tanımlanmıştır (7,8). Yeni saptanan bir influenza virüsünün adlandırılması; virüs tipi, konak orijini, coğrafi izolasyon bölgesi, suş numarası ve izolasyon yılı belirtilerek yapılır. Örneğin Memphis Tennessee’de bir yaban ördeğinden 1995 yılında izole edilen 123 nolu H3N8 influenza A virüsü; A/yabanördeği/Memphis/123/95 (H3N8) olarak adlandırılır. Fakat insan izolatlarında konak orijini belirtilmemektedir. Şimdiye kadar influenza B ve C virüsleri için alttip saptanamamıştır (1).

2.3. Morfoloji ve Genom Yapısı

İnfluenza virüsünün embriyonlu yumurta veya hücre kültüründe üretilmesi ile elde edilen, negatif boya ile boyanmış preparatları elektron mikroskopla incelendiğinde yaklaşık 120 nm çapında, yuvarlak partiküller olarak görüldüğü tesbit edilmiştir (1). İnfluenza virüsünün en göze çarpan özelliği, yüzeyinden dışarıya doğru ışınal olarak dizilmiş bulunan uzantılardır (Şekil 1).



a-İnfluenza virüsünün yapısal şekli b- Elektron mikroskopundaki görüntüsü

Şekil 1. İnflueza Virüsünün Yapısı

İnfluenza A ve B virüslerinin yapısı benzer olmasına rağmen, influenza C virüsünün yüzey glikoprotein modeli diğer iki alttipden farklıdır. İnfluenza A ve B virüslerinin yüzeyinde yer alan HA uzantısı elektron mikroskopunda yuvarlak biçimde, NA uzantısı ise mantar biçiminde görülür. İnfluenza C virüsleri, hem HA hem de esteraz aktivitesi gösteren sadece tek bir yüzey uzantısına (HEF) sahiptir. HA ve NA glikoproteinleri konak hücre plazma membranından oluşmuş lipid bir zarfa, hidrofobik aminoasitlerin kısa dizileri ile bağlanır. Lipid zarf içinde, yapısal fonksiyonda rol oynadığı düşünülen M proteini vardır. M2 proteini influenza A ve C virüslerinde az miktarda bulunur, influenza B virüsünde ise hiç bulunmaz. Matriks iskeleti içinde RNA replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumlu üç büyük polimeraz proteini [bazik protein 1 (PB1), bazik protein 2 (PB2) ve asidik protein (PA)] ve nükleokapsid protein ile ilişkili olan sekiz tek zincirli, negatif polariteli RNA molekülü bulunmaktadır. Virüs tarafından sentezlenen yapısal olmayan 1 ve 2 proteinleri (*non-structural*, NS1 ve NS2), virüsle enfekte hücrelerde bulunur (1,9). İnfluenza C virüsünün ise yedi RNA segmenti vardır ve yalnızca bir yüzey glikoproteini bulunur (1,10).

2.4. Genom Organizasyonu ve Kodlanan Proteinler

İnfluenza virüs genomunun yapısının anlaşılmasındaki en önemli aşama, poliakrilamid jel üzerinde virüs RNA'sının elektroforetik ayrımının yapılmasıyla gerçekleştirilmiştir (11). İnfluenza A virüsü için gen düzeni şöyledir; RNA segment bir PB2'yi, segment iki PB1'i, segment üç PA'ı, segment dört HA'i, segment beş nükleoproteini (NP), segment altı NA'ı, segment yedi M'i, segment sekiz ise NS1 ile NS2'yi kodlar (Tablo 2). Günümüzde influenza A, B virüslerinin birçoğunun ve bir influenza C suşunun nükleotid sekanslarının tamamı bilinmektedir (11). İnfluenza A virüsü; sekiz yapısal, bir yapısal olmayan, influenza B virüsü; dokuz yapısal, iki yapısal olmayan ve influenza C virüsü; altı yapısal, üç yapısal olmayan proteine sahiptir (7,11).

Tablo 2. İnfluenza Virüs Proteinleri ve İşlevleri

RNA segmenti	Boyut (nükleotid)	Protein		Fonksiyon
		Simge	Açık adı	
1	2341	PB2	Polimeraz bazik 2	RNA transkriptaz; "cap" bağlama
2	2341	PB1	Polimeraz bazik 1	RNA transkriptaz; elongasyon
3	2233	PA	Polimeraz asidik	RNA transkriptaz; proteaz aktivitesi
4	1778	HA	Hemaglutinin	Sialik aside tutunma; viral zarf-endozom membranı füzyonu
5	1565	NP	Nükleoprotein	Genomun yapısal komponenti, viral RNA'nın nüklear/sitoplazmik transportu
6	1413	NA	Nöraminidaz (sialidaz)	Sialik asidin parçalanması, virüsün hücreden salınımı
7	1027	M1	Matriks proteini	Virionun majör komponenti; viral morfogenez
		M2		İyon kanalı proteini; virüsün soyulması; paketlenme
8	890	NS1	Yapısal olmayan protein	RNA transportu, "splicing", translasyon; interferon sentezinin baskılanması
		NEP (NS2)	Nüklear eksport protein	Progeni nükleokapsidlerin sitoplazmaya taşınması

2.4.1. Polimeraz Proteinleri

En büyük üç RNA segmenti PB1 (96,000), PB2 (87,000) ve PA (85,000) proteinlerini kodlar. Bu proteinler izoelektrik jelde göç özelliklerine göre, bazik protein (PB1 ve PB2) ve asidik protein (PA) olarak isimlendirilir. PB1 ve PB2 proteinleri, boyutlarından dolayı çok benzerdir (11). Bu üç polimeraz proteini, hücrelerin nükleus ve sitoplazmasında normal immünopresipitasyon tamponlarla kesilmeye büyük direnç gösteren bir kompleks form (PB1-PB2 ya da PA-PB1-PB2 formu) oluşturur (1). PB1 proteini yeni sentezlenen viral RNA'nın (vRNA) uzaması ve işlevi için, PB2 proteini ise mRNA sentezi için gereklidir. PA proteininin fonksiyonu ise tam olarak anlaşılamamıştır, ancak viral RNA replikasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (7). Bu proteinlerin her biri, influenza A virüsünde yüksek derecede korunmuş yapılardır. İnfluenza B ve C virüsleri de, influenza A virüs proteazları ile homoloji gösteren üç proteazı kodladığı tesbit edilmiştir (7,11).

2.4.2. Nükleokapsid Proteini (NP)

Tipe spesifik antijenlerden biri olan NP, ribonükleoprotein (RNP) formunun oluşması için RNA ile etkileşen önemli bir yapısal proteindir. Bu protein influenza A, B ve C virüsü için özgüdür; insanlarla ve farelerde influenza virüs alttiplerine karşı oluşan sitotoksik T lenfositlerin hedeflediği başlıca antijenik yapı olduğu bulunmuştur.(1). NP molekülleri sitoplazmada sentezlendikten sonra nükleusa taşınır ve orada depolanır. Enfeksiyon esnasında muhtemelen RNP'in bir komponenti olarak sitoplazmaya geçtiği; serbest NP'e, vRNA'nın sentezi için ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (7).

2.4.3. Hemaglütinin Proteini (HA)

HA, spesifik sialik asit reseptörlerine bağlanarak eritrositleri aglütine edebilme yeteneğinden dolayı bu isimle adlandırılmıştır. HA'in, influenza virüsün replikatif döngüsü boyunca bilinen üç rolü vardır.

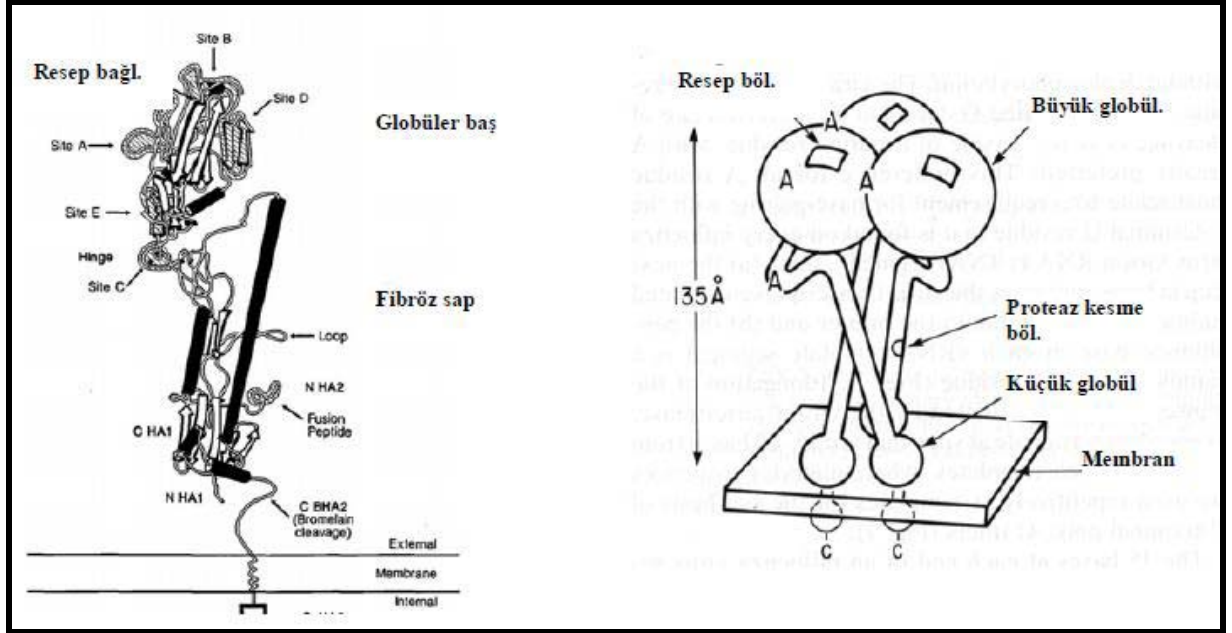
1- Hücre yüzeyindeki sialik asit reseptörlerine bağlanır, bu da virüs partikülünün hücreye tutunmasına imkan verir.

2- Virüsün endositoz yoluyla alındıktan sonra membranının füzyona uğrayarak hücre sitoplazması içine penetre olmasından sorumludur, bunun sonucu olarak da viral nükleokapsid sitoplazmada serbest kalır.

3- Nötralizan antikor oluşumuna neden olan önemli bir virüs antijendir. İnfluenza epidemileri, HA'in antijenik yapısındaki değişikliklerin sonucu olarak meydana gelir (11).

RNA'nın dördüncü segmenti tarafından kodlanan HA, membrana bağlı ribozomlar üzerinde sentezlenmekte ve tek bir polipeptit (HA0) olarak, enfekte hücrenin endoplazmik retikulumunun lümenine taşınmaktadır. HA glikoproteini, monomerlerin nonkovalent bağlarla bağlandığı bir homotrimerdir (Şekil 2). Bu glikoproteinin üç boyutlu yapısı incelendiğinde, bir baş ve fibröz sap olmak üzere iki farklı yapıdan oluştuğu görülmektedir. Baş kısmı tamamen HA1 proteininden meydana gelir ve üzerinde beş antijenik bölge sahiptir. Reseptör bağlama bölgesi, yüksek antijenik varyasyon gösteren bu yapıyla çevrelenmiş olarak bulunur. Fibröz sap bölgesi, daha çok

viral membranın proksimal kısmıyla ilişkilidir ve HA1 ile HA2 proteinlerinden meydana gelir (7).



a-Hemaglütininin monomer yapısı

b-Hemaglütininin trimer yapısı

Şekil 2. Hemaglütinin Yapısı

Virüs suşuna, konak hücre tipine ve üreme koşullarına bağlı olarak HA, tek parça halinde ön form (HA0) olarak ya da birbirine disülfid bağlarla bağlı iki zincirden oluşan bölünmüş form halinde (HA1 ile HA2) bulunmaktadır. HA0 ön formunun kesilmesi ve sonucunda HA1 ile HA2 formlarının oluşması, virüsün enfeksiyöz olabilmesi için ön koşuldur, bu yüzden bu olay patojenitede ve enfeksiyonun yayılmasında oldukça önemli bir yere sahiptir (7).

İnsan trakeasındaki epitel hücrelerin büyük oranda galaktoza $\alpha 2,6$ bağıyla bağlanan Nasetil sialik asit (NeuAc $\alpha 2,6$ Gal) reseptörlerini, trakea hücreleri VE ördek sindirim sistemi ise daha çok galaktoza $\alpha 2,3$ bağıyla bağlanan N-asetil sialik asit (NeuAc $\alpha 2,3$ Gal) reseptörlerini taşıdığı gösterilmiştir. HA reseptör bağlama bölgesi; insan influenza virüslerinde NeuAc $\alpha 2,6$ Gal içeren konak hücre reseptörlerine, kanatlıların influenza virüsleri ise daha çok NeuAc $\alpha 2,3$ Gal içeren konak hücre reseptörlerine tutunma özelliğine sahiptir (7,11). İnsan ve kanatlıların influenza virüslerine duyarlı olan domuzların ise, trakealarında her niki sialik asit reseptörünü de taşıdıkları, bu yüzden yeni epidemik ve pandemik virüs suşlarının oluşmasında önemli

bir ara konak oldukları bulunmuştur (7,9). Nitekim 2009 İnfluenza A/H1N1 pandemisi etkeninin de bu şekilde oluştuğu düşünülmektedir. İnfluenza virüs izolatlarının HA'lerinin üç boyutlu yapısı üzerinde, beş antijenik bölgeye sahiptir. Bu beş antijenik bölgenin her birine karşı oluşan monoklonal antikolar, virüs enfektivitesini nötralize etmeyi amaçlar (11).

Hemaglütininin kesilmesi ve patojenite ile ilişkisi:

HA0 öncüsünün kesilmesi ve HA1 ile HA2'nin oluşarak düşük pH formunun meydana gelmesi, virüs enfektivitesi için gereklidir. Endositotik veziküldeki düşük pH ortamı, hidrofobik füzyon peptidinin aktive olmasına neden olmakta ve sonuçta da endozomal membranla, viral zarfın füzyonu gerçekleşmektedir (1,7). Doğal enfeksiyonlarda HA'nin kesilme olayı, solunum yollarında bol miktarda bulunan hücrel proteazlar tarafından gerçekleştirilir (7). Kesilme bölgesinin virüsün virülansıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir (11). Kesilme bölgesi fazla olan suşların daha virulan olduğu kanıtlanmıştır (7,12).

2.4.4. Nöraminidaz Proteini (NA)

NA membran proteini, influenza A ve B virüslerinin tipe spesifik ikinci glikoproteinidir. Bu protein, enzimatik aktivite gösteren bir baş ve membrana tutunan bir sap bölgesinden oluşan bir homotetramer yapıdadır (1). NA, değişime uğrayan önemli bir antijenik yapı olmasının yanı sıra biyolojik aktiviteye (asetilnöraminil hidroliz) sahiptir. NA'nın ayrıca virüsün, solunum yolu sisteminde bulunan münin tabakasından geçişini sağlayarak hedef hücreye ulaşmasına yardım ettiği düşünülmektedir (1).

2.4.5. M1 Proteini

İnfluenza virüslerinin, tipe spesifik ve en fazla miktarda bulunan proteinleridir. Elektron mikroskopu çalışmaları, M1 proteininin viral zarfta kalınlaşmaya yol açarak lipid tabakayı değiştirdiğini göstermiştir. Sitoplazmada membran fraksiyonu ile ilişkili olarak bulunan bu protein, birçok lipid bağlama bölgesi taşır (7). Hem nükleusta hem de

sitoplazmada lokalize olan M1 proteininin, RNA transkripsiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu sayede, yeni viral partiküllerin oluşmasının son aşamasını başlattığı düşünülmektedir (7).

2.4.6. M2 Proteini

Virüsle enfekte hücre yüzeyinde bol miktarda salınan integral homotetramerik M2 proteini, aslında viriyonun en az miktarda bulunan bileşenlerinden birtanesidir. Bu protein virüs replikasyonu için zorunlu değildir; virüsün zarfından arınması esnasında, protonların viriyona girişini sağlayan iyon kanalı benzeri bir fonksiyon üstlendiği düşünülmektedir (7).

2.5. Replikasyon

Bir influenza virüsü, konak hücrenin glikoproteinleri veya glikolipidleri üzerinde bulunan sialik asit reseptörüne, HA (influenza C virüslerinde HEF) glikoproteinleri ile bağlanır. HA molekülünün reseptör bağlanma bölgesinde bulunan kısımlar, virüsün hangi glikozid bağları ile sialik aside bağlanacağını belirler. Bu özgüllük kuşlarda bulunan influenza türlerinin HA'de mutasyon olmadan, doğrudan insanlara geçişini kısıtlayan anahtar belirleyicidir (13). Bağlanmadan sonra, hücreye tutunmuş viriyon endositozla hücreye alınır. Endositotik veziküldeki düşük pH, parçalanmış ve aktive olmuş HA'ın üç boyutlu yapısında değişikliklere neden olur ve sonuçta endozomal membranla, viral zarfın füzyonu gerçekleşir. Füzyonla, viriyon içeriği hücre sitoplazmasına salınır (7,14). İnfluenza virüsü, negatif sarmallı bir RNA genomuna sahiptir; bu nedenle replikasyon öncesi gerekli enzimlerin üretilmesi için, önce pozitif polariteli mRNA oluşturması gerekmektedir (7,14). Konak hücrede öncelikle, replikasyonda gerekli proteinlerin üretilmesi için transkripsiyon gerçekleşir. RNP konak hücre nükleusuna göç ettiğinde polimeraz kompleks (PA, PB1 ve PB2) hücresel RNA polimeraz II ile, primer mRNA transkripsiyonunu başlatır. İnfluenza virüs mRNA sentezini başlatan mekanizmaya verilen isim "*cap snatching*" dir. Bu olayda viral endonükleaz (PB2), RNA'nın 5' metilguanozin ucundan başlayarak 10-13 nükleotidini keser. Daha sonra primer olarak bir viral transkriptaz olan PB1 proteinin transkripsiyonu gerçekleşir (7,14).

Sonuç olarak influenza A ve B virüsünde genomun sekiz segmentinin translasyonu sonucu, 10 protein kodlanır. Bunlar, HA, NA, PB1, PB2, nükleoprotein, PA, M1, M2 ve iki NS proteindir (14).

Viral genomun replikasyonu, virüs tarafından kodlanan aynı polimeraz proteinler tarafından yapılır. Diğer negatif sarmallı virüsler gibi, viral RNA sentezinden sorumlu kalıplar nükleoproteinler ile sarılı durumda kalırken, sadece mRNA'lar tümüyle serbest kalır. HA, NA ve tip C için HEF proteinleri endoplazmik retikulumdaki (ER) translasyonlarından sonra, oligomerizasyona uğrayacakları yer olan ER lümeni içine taşınırlar. Proteinler ER içinde glikolize olur ve sonra kompleks oligosakkarid içeriğini elde etmesi için golgi aparatında tekrar işlem görür (24). HA, NA ve M2 proteinleri, plazma membranına birlikte göç ederler. Orada diğer matriks proteini (M1) ile bir araya gelirler ve sekiz RNA segmentinin de bölgeye gelmesiyle, tomurcuklanma işlemi başlar (14).

İnfeksiyon periyodunda, hücre sitoplazmada çok miktarda M1 proteini bulunmuştur. Bununla birlikte sitoplazmik M1'in rolü tam olarak saptanamamıştır. Sonuç olarak NA, membran üzerindeki sialik asit reseptörlerini yıkar ve virüs, tomurcuklanarak hücreyi terk eder (7,14).

2.6. İnfluenza Virüsünün Genetiği

a- Genetik Reassortment: İki influenza A virüs arasındaki RNA segmenti alışverişi, ilk olarak 1949'da ortaya konmuştur. İnfluenza A, B ve C virüslerinin yüksek sıklıkta reassortment özellik göstermelerine rağmen, bu tipler arasındaki gen alışverişi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İnfluenza virüsleri arasındaki genetik etkileşim; DNA değişimi, kırılma ve ligasyon gibi yöntemlerden farklılık gösterir. Bunların yerine iki virüs arasındaki RNA segmentlerinin değişimi, genetik reassortment yoluyla meydana gelir. Isıya duyarlı mutantlar kullanılarak, sekiz farklı reassortment grup tanımlanmıştır (1).

b- Mutasyon Sıklığı: Tek bir nükleotid için influenza A virüsün HA ve NA genlerinde mutasyon sıklığı, yaklaşık her replikasyonda 10^{5,5} oranında görülmektedir. Bu oran, antijenik drifte maruz kalmayan Paramyxovirüs ve Rabdovirüs yüzey

glikoproteinlerindeki benzer oranda bulunmuştur. Bu da, doğadaki influenza virüs suşlarında görülen hızlı evölasyonun, tek başına yüksek mutasyon oranıyla açıklanamayacağını göstermektedir (1). İnfluenza A virüs mutasyon oranının, bakteriyel DNA'da görüldenden daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Ayrıca influenza ve diğer hayvan RNA virüslerinin RNA polimerazının DNA polimerazdan daha az işlevsel olduğu ve "onarım" mekanizmasıyla düzeltme yeteneğinin olmadığı düşünülmektedir (1). İnfluenza A virüslerinin diğer RNA virüslerinden mutasyonel açıdan farkı olmamasına rağmen mutasyon doğal olarak meydana gelen varyantlar için geniş bir kaynak sağlayacak sıklıkta meydana gelmektedir (1).

c- Rekombinasyon: İnfluenza virüsler arasında, klasik rekombinasyon yoluyla iki farklı virüsten gelen genetik materyali içeren RNA segmentinin meydana gelmesi nadir olarak olur. Viral RNA segmentinin mozaik bir yapısı vardır ve bu RNA klasik rekombinasyondan ziyade, polimerazın bir segmentten diğerine atlamasıyla oluşmaktadır. Bir influenza A virüs suşunun HA geninin, konak hücrenin 28S ribozomal RNA'sıyla ilişkili olan 54 nükleotidlik bir insersiyon içerdiği gösterilmiştir. Bunun tahminen, polimerazın atlama mekanizmasıyla meydana gelmiş olabileceği düşünülmektedir (1).

2.7. Üreme

İnfluenza virüsleri, embriyonlu tavuk yumurtaları gibi ve çeşitli hücre kültürü sistemlerinde üreyebilirler. Virüs ilk olarak embriyonlu yumurtada üretilmiştir. Embriyonlu yumurtada üretim çok miktarda virüs elde edilmesine imkan sağladığından, günümüzde aşı üretimi ve laboratuvar çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Son zamanlarda insandan alınan örneklerde influenza virüsün primer izolasyonu için, genellikle hücre kültürü sistemleri kullanılmaktadır. İnsan influenza A virüs suşlarının bir kısmı, kanatlıların influenza virüslerinin ise çoğu direkt olarak embriyonlu yumurtalarda bol miktarda elde edilebilir. Bu sistemlerde virüs replikasyonu, kültür sıvısında üremenin göstergesi olarak kabul edilen eritrositleri aglutine etme özelliğiyle tespit edilir (1). İnfluenza virüsleri sitopatolojiye neden olarak replike olduklarından dana, maymun ve hamster böbrek hücreleri ile insan solunum epiteli gibi primer hücre

kültürlerinde plaklar oluştururlar. İnfluenza virüs çalışmaları için, primer organ kültürleri de kullanılabilir (1,15).

2.8. Epidemiyoloji

Düzensiz aralıklarla meydana gelen ve özellikle duyarlı kişilerin ölümüyle sonuçlanan epidemilerin, öncelikli olarak Asya'dan yayıldığı düşünülmektedir. Bir toplumda lokalize olarak meydana gelen epidemiler; birden başlamaları, iki-üç hafta süresince pik yapmaları ve toplam beş-sekiz hafta sürmeleriyle karakterizedirler (11). Okul çocuklarının, toplum içinde virüsün yayılmasında önemli rolü oynadığı tesbit edilmiştir. Okul ve işe gidememe, pnömoni ile gripin diğer komplikasyonlarından dolayı hastaneye yatış ve ölüm gibi olgular, genellikle grip epidemisi esnasında pik yaptığı görülmüştür.

Pandemi araları sırasında meydana gelen epidemilerin boyutu çok değişkenlik gösterebilir, fakat genellikle yeni bir virüs alttipi meydana geldiği zaman daha büyük salgınlar görülür (11,16). Pandemik virüs birkaç kıtada görülür ve özellikle yaşlı ve çocuklar olmakla beraber pek çok yaş grubunu etkiler. Uzmanlar geçen yüzyılda, en azından üç gerçek grip pandemisi olduğu konusunda hem fikirdirler. Bunlar; 1918 İspanya gribi (A/H1N1), 1957 Asya gribi (A/H2N2) ve 1968 Hong Kong gribi (A/H3N2)'dir (28,29). 1977'den beri influenza B virüsü ile birlikte influenza A virüsünün iki alttipinin, eş zamanlı sirkülasyonu söz konusudur. İnfluenza A (H3N2) virüsünün 1968'deki pandemik formu ortaya çıkışından beri varlığını sürdürmesinin yanı sıra, influenza B virüsü de ilk izole edildiği 1940'tan beri dolaşımda görülmektedir. İnfluenza A virüsünün H1N1 alttipi ise, 1977'den beri H3N2 alttipi ile birlikte dolaşımdadır. Grip sezonu boyunca bu üç grup virüsünün prevalansı, ülke içinde, ülkeler ve kıtalar arasında, coğrafik ve zamansal açıdan pek çok değişiklikler gösterir (11). Genellikle influenza virüslerinin hapsirme, öksürme, konuşma yoluyla salınan virüs yüklü solunum sekresyon damlacıkları ile yayıldığı düşünülmekle birlikte, direkt bulaşın da söz konusu olabileceği düşünülmektedir (1,11). İnfluenza virüsünün inkübasyon periyodu, diğer virüs enfeksiyonlarına göre daha kısadır (bir-dört gün). Enfeksiyonun epidemik veya pandemilerde birçok kişide eşzamanlı olarak başlaması, tek bir enfekte kişinin çok sayıda duyarlı kişiye virüsü bulaştırabileceğini göstermektedir

(7). Belli bir epidemik sırayı takip eden influenza virüslerin antijenik varyasyonlarının ve son epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konduğu bölgesel ve dünya çapındaki sürveyans bulguları, her başarılı antijenik varyantın, dolaşımında olan bir önceki virüsün yerini aldığını göstermektedir. İnfluenza virüs aktivitesinin mevsimsel değişimi Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya gibi ılımlı iklime sahip çoğu ülkede iyi gözlemlenmiştir. Bu yukarda bahsedilen ülkelerde grip epidemisinin, genellikle Aralık-Mart aylarında meydana geldiği tesbit edilmiştir. Tropikal ve subtropikal iklimler ise daha az incelenmiş olmakla beraber, influenza virüslerinin yıl boyunca izole edilebileceği ve aktivitenin genellikle yaz aylarında pik yaptığı tesbit edilmiştir (1,7).

İnfluenza virüsler solunum yolu virüsleri incelendiğinde, önemli derecede antijenik varyasyon gösteren tek virüsdür. İnfluenza virüslerinin temel farklılıkları HA ve NA gibi yüzey glikoproteinlerindeki aminoasit dizilimindeki değişimler sonucu oluşur. İnfluenza virüsünün her iki yüzey antijeni de, “drift” ve “şift” denilen iki tip antijenik varyasyona uğrar. Antijenik drift; influenza A ve B virüslerinde görülen HA ve NA’daki küçük değişiklikleri kapsar. Antijenik şift; sadece influenza A virüsünde meydana gelir ve gen segmentinin yer değiştirmesiyle oluşan büyük antijenik değişiklikleri içerir (1,7).

2.8.1. Antijenik Drift

Antijenik drift çeşitlilikleri, pandemi aralarında meydana gelen dönemsel epidemilerden sorumludur. Bu şekilde iki-beş yıllık aralıklarla ortaya çıkan ve baskın hale geçen influenza A ve B virüs antijenik varyantları, insanlarda grip salgınlara neden olmaktadır (7). Filogenetik analizler sonucunda, insan influenza A ve B virüslerinin HA genlerinin izolasyon tarihleri ve evrim ağacındaki dizilimleri arasında, düzenli bir ilişkinin olduğu görülmüştür. İnsan influenza A H1N1 ve H3N2 virüslerinin HA’leri aynı hızda evrim geçirmekte ise de, influenza B’nin HA’i daha yavaş değişim geçirmektedir. Epidemiye neden olan başlıca insan influenza A virüsleri arasında yapılan incelemelerde, bu virüsler arasındaki değişikliklerin en az iki antijenik bölgede meydana geldiği tesbit edilmiştir (7). Üç boyutlu yapısı ortaya konan HA, karşılaştırmalı sekans analizi ile incelenmiş ve HA1’in beş antijenik (A-E) bölgesi tarif edilmiştir. Antijenik drift; HA1’in beş antijenik bölgesinde bir seri nokta mutasyonun birikmesi sonucu olur. Bu değişiklikler, önceki enfeksiyonlarla oluşturulan antikorların

bağlanmasını engeller ve virüs konağı enfekte eder (1). Antijenik drift esnasında, HA ve NA'nın aminoasitlerinin dizilişinde <%1 oranında varyasyon meydana gelmektedir (7). Antijenik drift, influenza virüslerin NA'larında da meydana gelir ve aminoasit sekanslarında farklılığa yol açar. İnsan influenza virüslerinin NA'larındaki antijenik drift mekanizmasının, HA'dekine benzer şekilde olduğu düşünülmektedir (7).

2.8.2. Antijenik Şift

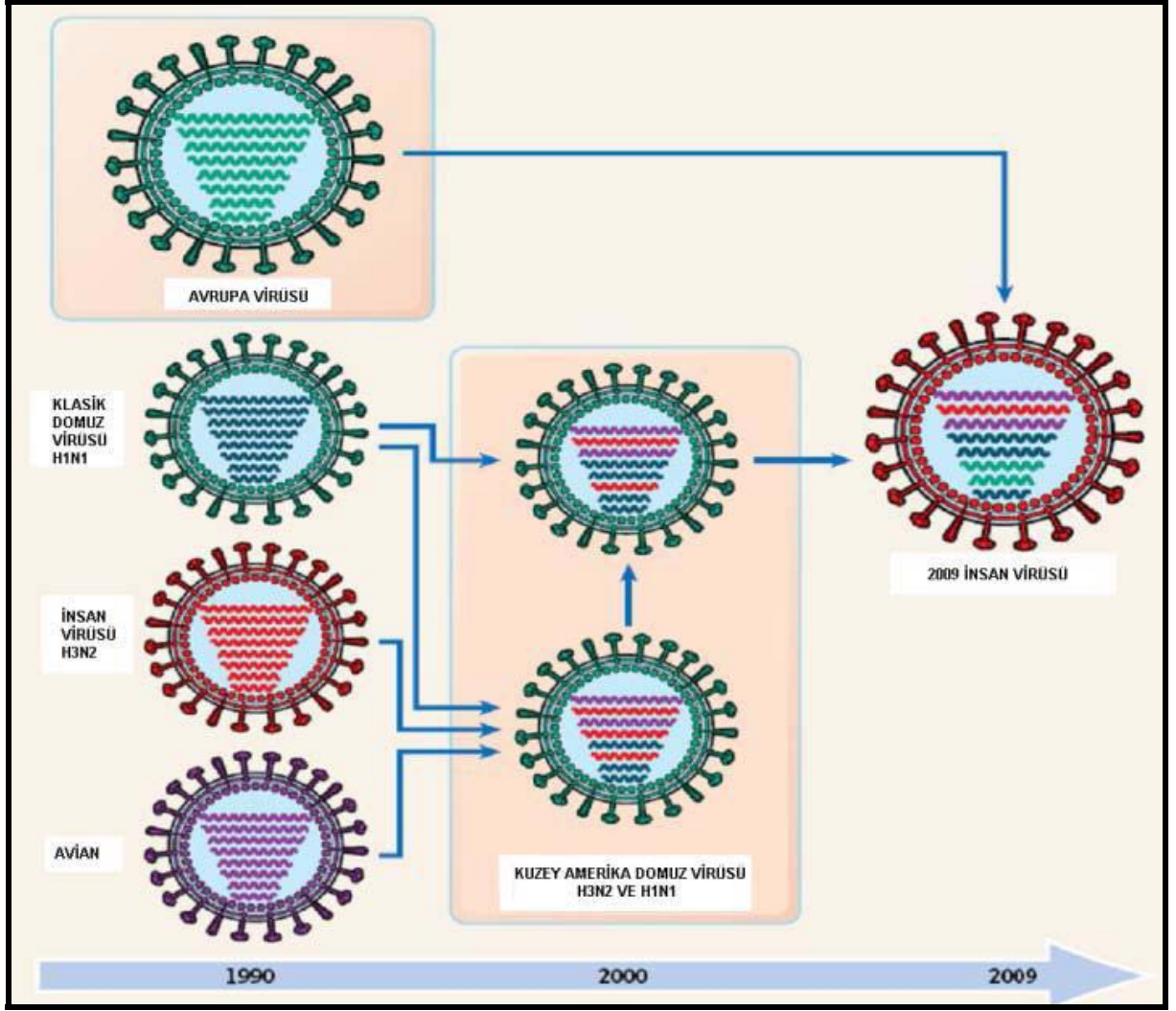
İkinci antijenik varyasyon tipi olan antijenik şift, sadece influenza A virüslerinde meydana gelir ve sonucunda daha büyük antijenik değişiklikler olur. Antijenik şift, önceden dolaşımda bulunan izolatlardan immünolojik olarak farklı olan ve yeni bir HA'e ya da HA ile NA'a sahip yeni bir alttip influenza virüsünün, insan popülasyonunda görülmesi olarak tanımlanır. Antijenik şift meydana geldiği zaman, yeni suşun HA'inin daha önce dolaşımda olan suşların ilgili proteinlerinden, aminoasit seviyesinde %20-50 oranında değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Antijenik şiftler, düzensiz olarak ve önceden saptanamayan aralıklarla meydana gelen pandemilere neden olur (7).

Filogenetik bulgular incelendiğinde, insanlarda gelişen yeni pandemik suşların, direkt transfer yoluyla geçtiğini ya da dolaşımda olan insan influenza virüslerinin kanatlıların influenza virüsleriyle gen alışverişi yapması sonucu ortaya çıktığını işaret etmektedir. 1957'deki H2N2 Asya suşunun HA, NA ve PB1 genlerinin kanatlıların virüsünden, kalan diğer beş geninin ise insan H1N1 suşundan gelerek oluştuğu ortaya konmuştur (1). Son zamanlarda Asya'da H9N2 ve H5N1 influenza virüs suşlarının insana geçişinin gerçekleşmesi, insanlarda yeni pandemik virüslerin bir memeli veya kanatlının virüsünün direkt geçişiyle de ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu konudaki filogenetik veriler, 1918'deki İspanya gribinin bu şekilde meydana geldiğine işaret etmektedir (19,20,22). Pandemi virüslerin ortaya çıkışının başka olası yolu ise yıllarca epidemiyeye yol açan, daha sonra saklı kalan ve pandemi zamanına kadar değişmeyen virüslerin etken olmasıdır. Rus influenza H1N1 virüsünün ortaya çıkışı da, bu teoriyi desteklemektedir. 1977 Mayıs ayında Kuzey Çin Anshan'da görülen virüs, 1950'de insan grip epidemisine neden olan virüs ile genetik olarak tamamen identik olarak bulunmuştur. Söz konusu H1N1 virüsünün 27 yıl boyunca görülmemesi, doğada

donmuş olarak veya bir hayvan rezervuarında korunduğu ya da hayvan/insan genetik materyelinde tespit edilemeyen bir formda integre olarak tutulduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bu teorilerden en güçlü kabul gören, H1N1 virüsünün soğukta donmuş olarak bulunan bir kaynaktan, 1977'de tekrar insana geçişidir (1). Bu bilgilerin ışığında, pandemik influenza virüslerinin ortaya çıkışında birkaç olası yol olduğu ve tüm influenza virüs genlerinin ilk kaynağını su kuşlarından aldıkları, insana adaptasyonu sürecinde çok sayıda mutasyon ve gen alışverişinin meydana geldiği anlaşılmaktadır (11).

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda insan ve domuz influenza virüsleri genetik olarak identik bulunmuş ve domuz influenza virüslerinin insanlara belirli zaman aralıklarıyla taşınmasının da, sanıldığından daha sık olduğu gösterilmiştir (1). Nitekim 2009 A/H1N1 pandemisi etkenin ilk olarak domuzlarda olduğu düşünülmektedir. 2009 pandemisinden sorumlu pandemik H1N1 virüsünün evrimi tamamen farklı bir gelişme süreci göstermiştir. Epidemiyolojik bulgular 2009 pandemisinin şubat ayı ortalarında Meksika'da La Gloria-Veracruz yerleşim biriminde ortaya çıktığını göstermektedir (17). İzole edilen yeni virüs o güne dek dünyada saptanmamış domuz influenza virüsleridir (Swine influenza; SI). Bu suşların genetik incelemesinde, altı genin bilinen üçlü reasorman domuz virüsünden (kanatlı/insan/domuz kökenli üçlü reasorman sonucu ortaya çıkmış Kuzey Amerika H3N2 ve H1N2 virüsleri), iki gen segmentinin ise (NA ve M gen bölgeleri) Asya-Avrupa influenza A (H1N1) suşundan kaynaklandığı tesbit edilmiştir (18).

Sonuçta ortaya çıkan yeni etken virüs; Kuzey Amerika kanatlı virüsünün PB2 ve PA gen bölgelerini, klasik domuz gribi virüsünün HA, NP, NS gen bölgelerini, insan H3N2 virüsünün PB1 gen bölgesini ve son olarak Asya-Avrupa virüsünün NA ve M gen bölgelerini taşımaktadır (Şekil 3) (19).



Şekil 3. Pandemik İnfluenza 2009 A/H1N1 Virüs Oluşumu

İnfluenza 2009 A/H1N1 pandemisi mart ayında Meksika’da alışıldığının dışında seyreden akut solunum yolu enfeksiyonlarının saptanması ile başlamıştır. Bu sırada, 22 Nisan 2009 tarihinde, bu kez ABD’de iki çocuk olguda yeni influenza A (H1N1) suşu izole edilir ve Meksika’daki ile aynı virüsün etken olduğu tesbit edilir (20). İlk günlerde etkenin “Swine origin influenza A (H1N1)” (S-OIV) olarak isimlendirilmesine karşın, sonra “Pandemik influenza A/H1N1 2009” adı verilmiştir. Bu aşamadan sonra her iki ülkede yeni etken ile oluşan salgının izlenmesi ve sürveyans çalışmalarının yapılması gündeme gelmiştir. Kısa sürede birçok ülkeden benzer olgular bildirilmeye başlanmıştır ve sonucunda DSÖ 29 Nisan 2009’da pandemi alarm seviyesini 5’e yükseltmiştir. Dokuz Haziran 2009 tarihi itibarıyla 73 ülkeden 139’u ölümlerle sonlanan toplam 25.288 olgu bildirilmiş olup yeni bir pandemi tehlikesi ile karşı karşıya olduğumuz

vurgulanmıştır. Yenivirüs kanatlı, domuz ve insan influenza virüslerinden kaynaklanan gen segmentelerinin bir araya gelmesi ile ortaya çıkmıştır ve bu yeni virüs bugüne dek hiç rastlanmamış bir influenza alt tipidir. Bu nedenle yeni etkene karşı insanlar genel anlamda duyarlıdır. Her pandemide olduğu gibi yeni İnfluenza A/H1N1 2009 suşu da diğer mevsimsel grip etkenlerinden daha hızlı ve kolay yayılmaktadır. İnsanlar için yeni bir suş olması ve bu nedenle geniş kitlelerde immünitenin bulunmamasına bağlı olarak yeni etkenin süratle yayılma özelliği gösterdiği bilinmektedir. Salgının yeni bir sub-tip ile oluştuğu, bu nedenle bağışık olmayan insanlar arasında tüm dünyaya süratle yayıldığı görüşmüştür (21).

2009 yılı ilkbahar başlarında Meksika'da başlayan ve hızla yayılan H1N1 influenza A salgını nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009'da pandemik alarm düzeyini faz 6 seviyesine çıkarmıştır ve bu salgının 21.yüzyılın ilk pandemisi olduğunu duyurmuştur (6). Hastalığın atak hızı ise %20 olarak hesaplanmıştır (22). Yeni pandemik virüsün bulaşması diğer mevsimsel grip etkenlerinin bulaşından farklı değildir. Enfekte kişilerin öksürmesi, hapşırması ve aksırması sırasında etrafa yayılan damlacıkların taşıdığı virüs partiküllerinin çevredeki insanlara direkt temasının yanı sıra, benzer partiküllerin eller ya da katı yüzeylere bulaşmasını takiben, indirekt bulaş da söz konusudur (6,18,23).

İnfluenza A/H1N1 virüsünün inkübasyon süresi 1-7 gündür. Diğer mevsimsel grip etkenlerinde olduğu gibi, erişkinler için semptomların ortaya çıkmasını izleyen 5 gün süreyle çevrelerindeki enjekte etmeleri mümkün iken, bu süre çocuklarda 7 güne kadar uzayabilmektedir. İnfluenzanın bulaştırıcılık dönemi semptomların başlamasından bir gün önce başlar ve hastalığın başlangıcından sonraki yedi gün boyunca devam edebilir (18,23,24). Damlacık yoluyla virüsün ortama yayılması küçük bebekler ve immünyetmezliği olan çocuklar gibi bazı gruplarda daha uzun sürer ve hastalık başladıktan sonra 10 güne kadar uzayabilir (23-25). Respiratuar sekresyonlar ile atılan virüs miktarı hastalığın ilk iki-üç gününde en fazla olduğu ve ateş ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Ateşin en yüksek olduğu dönemde en fazla miktarda virüs atılır. Bu nedenle influenza'nın bulaştırıcılık dönemi; ateşin başlamasının bir gün öncesi ile ateşin düşmesinden sonraki 24 saati içeren dönem olarak tanımlanır (24).

Benzer şekilde hastalık belirtileri de mevsimsel gripten farklı değildir. Bu belirtiler ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, miyalji ve baş ağrısıdır (26).

İnfluenza hastalığı bazı kişilerde asemptomatik olarak geçmektedir. Asemptomatik pandemik virüs 2009 A/H1N1 enfeksiyonu %3 oranında bulunmuştur (27).

2.9. Sürveyans

Antijenik değişimler nedeniyle, dünya üzerindeki virüs aktivitesi sürekli olarak değişmekte; bu nedenle virüs aktivitesi izlenmekte ve grip aşılara dahil edilecek suşların her yıl yeniden belirlenmesi gerekmektedir. İnfluenza enfeksiyonlarına karşı koruyucu bağışıklıkta birinci hedef HA proteindir ve antijenik drift nedeniyle HA proteinlerinin antijenik özellikleri zaman içerisinde değişmektedir. Bu özellikten hareketle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1947'de kurulan ve günümüzde 96 ülkedeki 125 merkezden oluşan Küresel İnfluenza İzleme Ağı (The World Health Organization Global Influenza Surveillance Network, WHO GISN) aracılığıyla, influenza aşı suşları seçimi amacıyla yönelik olarak influenza drift mutantların gelişimi ve göçleri izlenmektedir (28,29). Bu merkezlerde toplanan yerel dolaşımdaki virüs örnekleri DSÖ'nün, ABD (Amerika Birleşik Devletleri), Avustralya, İngiltere ve Japonya'daki 4 influenza referans laboratuvarından birine gönderilir. Bu laboratuvarlarda hemagglütinasyon inhibisyon testleri kullanılarak suşların antijenik özellikleri belirlenir (28,29). Bu laboratuvarların oluşturduğu hemagglütinasyon inhibisyon test sonuçları verilerinden, İngiltere'de Cambridge Üniversitesi Patojen Değerlendirme Merkezi'nde influenza virüslerinin antijenik haritaları oluşturulur ve suşlar arasındaki antijenik farklılıklar saptanır. Böylelikle suşlardaki antijenik değişikliklerin yanı sıra ortaya çıkmakta olan evrimsel eğilimlerin de öngörülmesi sağlanır. Bu şekilde bir sonraki sezonun aşı bileşenleri belirlenir. İnfluenza aşısı suş seçiminin ana bileşenleri; halen dolaşımda olan suşlarla aşı suşları arasındaki örtüşmeyi değerlendirmek ve yeni ortaya çıkan varyantları tanımlamaktır. Mevcut aşı halen dolaşımda olan suşlarla örtüşmüyor ya da yeni ortaya çıkan bir suşun yaklaşmakta olan influenza mevsiminde ana suş olacağı öngörülüyorsa aşı içeriği güncellenir. DSÖ Referans laboratuvarları sürekli olarak insanlarda ve hayvanlarda (özellikle kuş ve domuzlarda) dolaşan influenza virüslerini izler. Bu veriler, kuzey yarı kürede Şubat ayında, güney yarı kürede ise Eylül ayında toplanır ve bir sonraki sezon için aşıda yer alması gereken influenza tipleri açıklanır (30).

2.10. Kan Elemanları

a) Nötrofil:

Nötrofiller vücudumuzu bakteri ve mantarlara karşı savunan hücreleridir. Mikrop saldırısında-örneğin elinize kirli bir şeyle kestiğimizde- bölgeye ilk gelen savunma hücreleri nötrofillerdir. Ömürleri ortalama 4-5 gündür. Lökositlerin % 60-70'ini nötrofiller oluşturur. Bakterileri fagosite edip öldürürken kendileri de ölürlür. Bu yüzden iltihapların içinde çok miktarda nötrofil bulunur. Laboratuvar ölçümünde çomak nötrofil ve parçalı nötrofil olmak üzere iki şekilde bulunur.

b) Lenfosit:

Kan sayımın da lenfosit yüzdesinin yüksek olması akla viral bir enfeksiyon (grip gibi) olduğunu akla getirir. Üç tip lenfosit vardır. B hücreleri (kemik iliği kaynaklı) antikor üretir, hastalık etmenlerine bağlanarak onları yok eder. T hücreleri (thymus bezi kaynaklı) vücudun bağışıklık cevabından sorumludur. Naturel killer hücreler bir virüs veya kanser tarafından etkilenen veya kanserleşme eğilimi gösteren vücut hücrelerini yok eder.

c) Trombositler:

Trombositler kanın pıhtılaşma fonksiyonunu sağlayan küçük kan hücreleridir. Bunlarda alyuvarlar gibi çekirdeksiz disk şeklinde hücrelerdir. 9-10 günlük ömürlerini tamamlayan trombositler dalakta parçalanırlar. Herhangi bir yaralanma durumunda hemen kanayan veya yırtılan damar bölgesine gidip birbirine yapışarak ve damarı büzerek pıhtılaşmayı sağlar ve sonuçta kanamayı engellerler. Trombosit sayısının az olmasıkanaama riskini artırırken tam tersi fazla olması kanama riskini azaltır. Trombosit seviyesinin normalin biraz altında olması mutlaka bir hastalık olduğu veya kanama olacağı anlamına gelmez, bazı insanlarda (yaklaşık olarak her 20 kişiden birinde) hastalık olmadığı halde normal değerlerin altında bir trombosit seviyesi görülebilir. Aspirin, cyclooxygenase-1 (COX1) enziminin çalışmasını durdurarak trombositlerin fonksiyon görmesini engelleyerek kanamayı kolaylaştırır. Bu etki uzun sürelidir, bu

yüzden ameliyat olacak hastalarda aspirinin etkisinin geçmesi için bir hafta önceden kesilmesi önerilir.

d) Nötrofil/Lenfosit Oranı:

Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri birçok hastalıkta istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Akut inflamatuvar süreçlerde nötrofil sayısında artışın yanı sıra akut strese bağlı olarak lenfosit sayısında azalma immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur (31). Bazı çalışmalar lenfosit sayısındaki azalmanın stres ile ilişkili olarak kortizol salınımına bağlı olduğunu ortaya koymuştur (32). Özellikle son yıllarda hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası gelişen lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks farklı çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış olup enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır (33). Son yıllarda nötrofil-lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaya başlamıştır. Örnek olarak akut miyokard infarktüsü verilebilir. Birçok çalışmada beyaz küre sayısı ve tiplerinin kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede önemli birer enflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir (34,35). İlk çalışmalar, beyaz küre sayısının akut miyokard enfarktüslü hastalarda erken dönem mortalitesinin önemli bir habercisi olduğunu göstermiştir (36). Dermatolojik hastalıkların (örneğin; psöriazis) takibinde de nötrofil/lenfosit oranı kullanılabilir. Günümüzde NLR oranı, hem akut enflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (37).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma süresi 01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arası olarak belirlendi. Gaziantep Üniversitesi ve Gaziantep Genelindeki Kamu ve Özel hastanelerin Acil Servisine, üst solunum yolu şikayetiyle başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada yüksek ateş, kas ağrıları, halsizlik, öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi gribal semptomlar ile acil servislere başvuran hastaların, hastaneye başvurudaki ilk kan değerleri kullanıldı. Hastaların tanısı Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde çalışılan Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve/veya Polymerase Chain Reaction (PCR) testleri ile konuldu. Hastalar elisa yöntemi ile H1N1 pozitif bulunan ve bulunmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. H1N1 pozitif saptanan hastalar çalışma grubuna, H1N1 pozitif saptanmayan hastalar kontrol grubuna alındı.

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri;

1. Üst solunum yolu enfeksiyonuyla acil servise başvuran elisa yöntemi ile H1N1 tanısı konulan hastalar,
2. Gönüllü olanlar,
3. 16 yaş ve üzeri olan hastalar çalışma grubuna alındı.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

1. Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar,
2. H1N1 dışı bulaşıcı hastalığı olanlar,
3. Nötrofil- lenfosit ve diğer kan değerlerinde değişiklik yapabilecek kronik hastalıklar ve ilaçlar (Lösemiler, böbrek hastalıkları, anemi allerji vb.)
4. Koagulasyon kaskadını etkileyen ilaç kullananlar,
5. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayanlar.

Araştırma Protokolü

Gaziantep Üniversitesi ve Gaziantep Genelindeki Kamu ve Özel hastanelerin Acil Servisine, üst solunum yolu şikayetiyle başvuran hastalara standart bir form düzenlendi (Ek -1). Forma hastaların; adı soyadı, tarih, dosya no, yaş, cinsiyet, kan parametreleri kaydedildi. Kan parametresi olarak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı ve nötrofil/lenfosit oranına bakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu ShaphiroWilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Student T testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki kare testi ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler için tanı testi etkinliği ROC eğrisi yardımıyla ortaya konmuştur. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Üst solunum yolu şikayetiyle acil servise başvuran hastalar çalışmaya alındı. Elisa yöntemi ile H1N1 pozitif saptanan hastalar çalışma grubuna alınırken; saptanmayan hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve kan parametreleri standart bir forma kaydedildi. Kan parametreleri olarak nötrofil, lenfosit, platelet sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildi.

01/01/2016-01/01/2017 tarihleri arasında üst solunum yolu şikayetiyle acil servise başvuran 70 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 70 kişinin 30'unda H1N1 negatif saptandı, bu kişiler kontrol grubuna alındı. Kırk hastada ise H1N1 elisa yöntemiyle pozitif bulunarak çalışma grubuna alındı. Çalışmaya alınan kişiler cinsiyet ve Elisa sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 70 kişinin kadın ve erkek oranları eşit olarak dağıldığı; 35 kadın, 35 erkek kişi olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında kontrol ve çalışma grubunda cinsiyet dengeli dağılmış olarak bulundu.

Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Elisa Sonuçları

		Sayı	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	35	50
	Kadın	35	50
H1N1	Var	30	42,9
	Yok	40	57,1

Çalışmaya alınan hastaların yaş, nötrofil, lenfosit, platelet sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sorgulandı. Sonuçlar Tablo 4’de gösterilmiştir. Çalışmaya alına kişilerin yaş ortalaması $44,54 \pm 26,07$ olarak bulundu. Nötrofil sayısı ortalama 7,89 olarak saptanırken, lenfosit sayısı 1,45 olarak saptandı. Platelet sayısı ortalama olarak 227 olarak bulundu. NLR oranı minimum 0 olarak bulunurken, maximum 50, ortalama olarak 8,22 bulundu.

Tablo 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaş ve Kan Parametreleri Değerleri

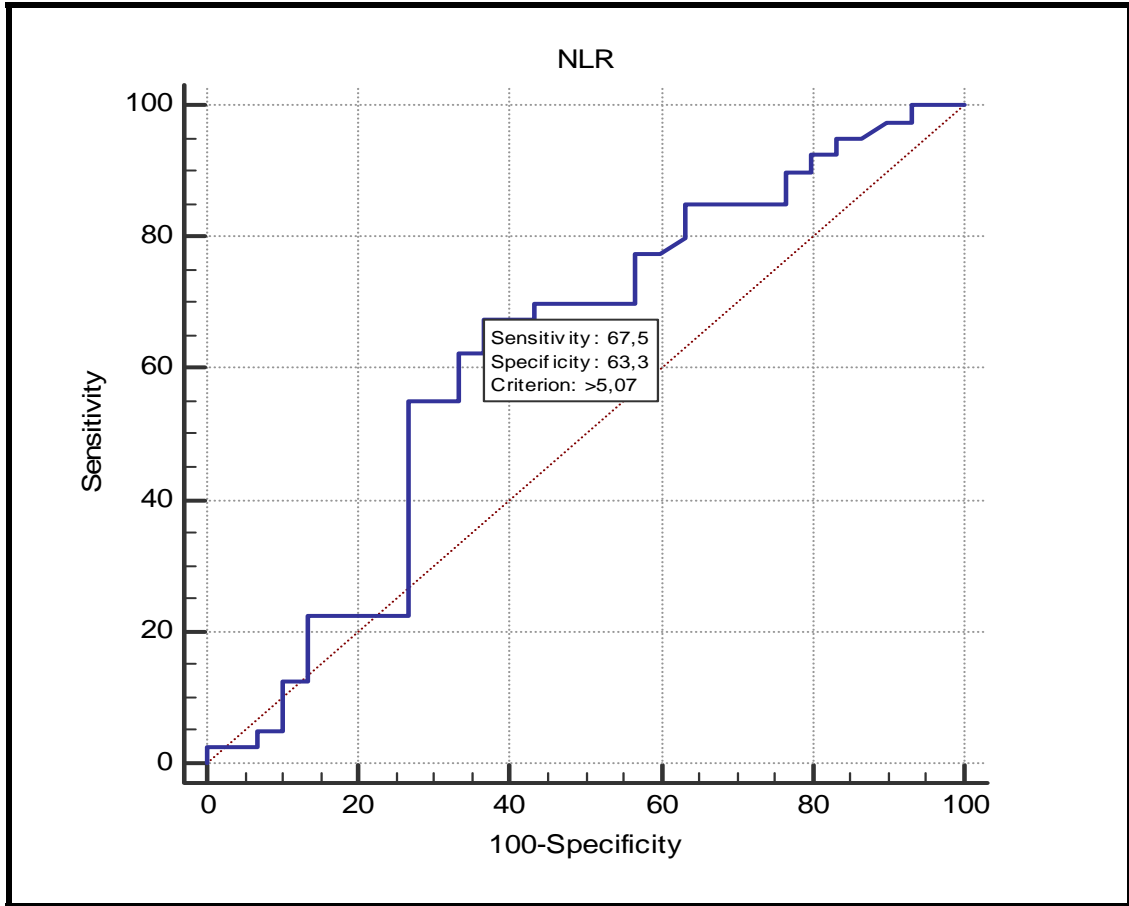
	n	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	70	0	91	44,54	26,07
Nötrofil sayısı (1000/ml)	70	,00	28,42	7,89	6,49
Lenfosit sayısı (1000/ml)	70	,10	6,29	1,45	1,11
NLR	70	,000	50,000	8,22	9,43
Platelet sayısı (1000/mm³)	70	34	779	227,06	121,25

Çalışmaya alınan kişilerin gruplar arası karşılaştırması da yapılmış, sonuçlar Tablo 5’de gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma grubunun yaş ortalaması değerlendirilğinde kontrol grubunda 36,77; çalışma grubunda 50,38 olarak bulundu. H1N1 pozitif saptanan çalışma grubunda yaş ortalaması kontrol grubundan daha fazla saptandı. Her iki grup arasında nötrofil, lenfosit sayısı ve NLR’de anlamlı farklılık bulunmadı. Nötrofil sayısı ortalama kontrol grubunda 8,28; çalışma grubunda 7,61 saptandı. Lenfosit sayısı ortalama kontrol grubunda 1,77; çalışma grubunda 1,22 olarak bulundu. NLR kontrol grubunda 7,41; çalışma grubunda 8,82 olarak saptandı. İki grup arasında platelet sayısında anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubunda platelet sayısı 263,9; çalışma grubunda 199,43 olduğu saptandı. Sonuçta H1N1 pozitif saptanan hastalarda platelet sayısının daha düşük olduğu görülmüştür

Tablo 5. Değişkenlerin Gruplar Arası Karşılaştırması

	Kontrol (n:30)	Çalışma (n:40)	p değeri
Yaş	36,77±29,07	50,38±22,2	0,037*
Nötrofil sayısı (1000/ml)	8,28±7,62	7,61±5,59	0,676
Lenfosit sayısı (1000/ml)	1,77±1,35	1,22±0,83	0,052
NLR	7,41±10,32	8,82±8,8	0,540
Platelet sayısı (1000/mm³)	263,9±149,77	199,43±86,63	0,041*

Nötrofil/lenfosit oranına ROC analizi ile bakıldığında elde edilen sonuç Şekil 4'de gösterilmiştir. NLR oranı için H1N1 tanısı koyma başarısı test edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir kesim noktası belirlenememiştir (AUC=0,623±0,071, P=0,084).



Şekil 4. Nötrofil Lenfosit Oranı/ROC Analizi

5. TARTIŞMA

İnfluenza A ve B virüsleri, yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen epidemiler yapabilen solunum yolunun önemli enfeksiyonlarından sorumlu viral etkenleridir. Ani başlayan yüksek ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ve baş ağrısı gibi belirtilerin görüldüğü influenza virüs enfeksiyonları oldukça bulaşıcı olup, toplumda hızlı yayılım gösterirler (26).

İnfluenza virüslerinin hapşırma, öksürme, konuşma yoluyla salınan virüs yüklü solunum sekresyon damlacığı ile yayıldığı düşünülmeyle birlikte, direkt bulaşın da söz konusu olabileceği görülmüştür (1,11). İnfluenza virüsünün inkübasyon periyodu 1-4 gündür, diğer virüs enfeksiyonlarına göre daha kısadır. Enfeksiyonun epidemik veya pandemilerde birçok kişide aynı zamanda başlaması, tek bir enfekte kişinin çok sayıda duyarlı kişiye virüsü bulaştırabileceğini göstermektedir (7).

İnfluenza virüsler diğer solunum yolu virüsleri incelendiğinde, önemli derecede antijenik varyasyon gösterebilen virüslere sahiptir. İnfluenza virüslerinin temel farklılıkları HA ve NA gibi yüzey glikoproteinlerindeki aminoasit dizilimindeki antijenik varyasyon sonucu oluşur. İnfluenza virüsünün her iki yüzey antijeni de, “drift” ve “shift” denilen iki tip antijenik varyasyona uğrar. Antijenik drift; influenza A ve B virüslerinde görülen HA ve NA’daki küçük antijenik varyasyonu kapsar. Antijenik shift; sadece influenza A virüsünde meydana gelir ve gen segmentinin yer değiştirmesiyle oluşan büyük antijenik değişiklikleri içerir (1,7).

İnfluenza benzeri hastalığa neden olabilen etkenlerin başlıcaları influenza virüsleri adenovirüsler, parainfluenza virüsleri, rinovirüsler, RSV, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*’dir (38). Yalnız klinik bulgulara dayanarak tanı koyabilmek her zaman mümkün değildir, çünkü diğer solunum yolu virüsleri benzer bulgulara yol açabilirler, ayrıca bulgular yaşa ve virüs alt tipine göre de değişkenlik gösterebilir (39).

Pandemik influenza A/H1N1 virüsü ilk kez 2009 yılı Şubat ayında Meksika’da ortaya çıkmış ve tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11

Haziran 2009 tarihinde influenza pandemi alarm düzeyini faz 6 seviyesine çıkarmış ve bu salgının 21.yüzyılın ilk pandemisi olduğunu ilan etmiştir. Yeni pandemik virüs enfeksiyonun atak hızı %20 olarak bulunmuştur (40-42).

H1N1 tanısında çeşitli tanı parametreleri ortaya konmuş ve halan bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Biz bu çalışmamızda hemen her hastada rutin çalışılan basit tam kan sayımı parametreleri kullanılarak H1N1 hastalığı için tanı aracı ve hekimler için doğru yönlendirme parametresi sunmayı amaçladık.

Erken tanının önemine rağmen influenza virüs enfeksiyonlarının klinik ayrımı, grip hastalığında görülen ve sitokin cevabının neden olduğu ateş, öksürük, halsizlik gibi özgül olmayan semptomların diğer solunum yolu virüs enfeksiyonlarında da meydana gelmesinden dolayı oldukça zordur (26). Bu durumda hasta bireyin tedavisi ve salgınların kontrolünün sağlanmasında, influenza virüsünün kesin tanısına imkan veren laboratuvar tetkiklerine başvurulmaktadır. Buradan yola çıkarak H1N1 şüphesi olan hastalarda tanı da nötrofil lenfosit oranı kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubunun kan parametreleri karşılaştırılmıştır. Üst solunum yolu enfeksiyonu ile acil servise başvuran hastalardan H1N1 pozitif saptanan hastalar çalışma grubuna alınırken; H1N1 negatif saptanan hastalar kontrol grubuna alındı. Hastaların nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı; nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildi. Platelet sayısında anlamlı farklılık saptanırken; nötrofil/lenfosit oranında anlamlı farklılık saptanmadı. H1N1 pozitif saptanan çalışma grubunda bulunan hastalarda platelet sayısının kontrol grubunda bulunan hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,041^*$).

Asıl anlamda çalışmamızda ana parametre olarak değerlendirilmeyen platelet sayısının H1N1 hastalarında anlamlı düşük çıkıp, nötrofil/lenfosit oranının anlamlı çıkmaması hayal kırıklığı yaratsa da bu durum biz de H1N1 hastalarında yeni bir parametrenin tanı koymada yardımcı olabileceği fikrini doğurdu.

Nötrofiller lökositler içerisinde en yaygın olan hücre tipleridir. Bu hücreler kemik iliğindeki kök hücrelerden üretilerek dolaşıma salınırlar. Nötrofiller, akut enfeksiyonlarda, inflamasyonlarda ve bazı kanserlerde önemli rolleri bulunan fagositik hücrelerdir (43,44).

Lenfositler adaptif immün sistemin temel bileşeni olan lökositlerdir. Patojenle enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasında ve bu patojenlere karşı immün hafızanın

gelişmesinde ve yabancı antijenlerin tanınarak bu antijenlere karşı yanıt oluşturulmasında rol oynarlar. Günümüzde NLR ile inflamasyon arasındaki ilişki birçok teori ile açıklanmaya çalışılmıştır (45,46).

Akut inflamatuvar süreçlerde nötrofil sayısında artışın yanı sıra akut strese bağlı olarak lenfosit sayısında azalma immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur (31). Bazı çalışmalar lenfosit sayısındaki azalmanın stres ile ilişkili olarak kortizol salınımına bağlı olduğunu ortaya koymuştur (32). Özellikle son yıllarda hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası gelişen lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks farklı çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış olup inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır (33).

Son yapılan çalışmalarda nötrofil-lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaya başlamıştır. Örnek olarak akut miyokard infarktüsü verilebilir. Birçok çalışmada beyaz küre sayısı ve NLR kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede önemli birer inflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir (34, 35). İlk çalışmalar, beyaz küre sayısının akut miyokard enfarktüsü hastalarda erken dönem mortalitesinin önemli bir habercisi olduğunu göstermiştir (36).

Dermatolojik hastalıkların (örneğin; psöriazis) takibinde de nötrofil/lenfosit oranı kullanılabilir. Günümüzde NLR oranı, hem akut enflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir (37).

NLR özellikle ilk olarak kanser hastalarında çalışılmış ve hastaların klinik gidişatıyla ilgili olduğu sonucu çıkarılmıştır. Tümör çevresindeki inflamasyonun tümör gelişimini, çevre dokulara invazyonunu ve metastaz yapabilme kabiliyetini etkilediği düşünülmektedir. Bu mekanizmada, nötrofiller ve lenfositler en etkin role sahip hücrelerdir NLR; protümöral inflamatuvar durum ile antitümöral immün durum arasındaki dengeyi göstermek amacıyla kullanılabilir (45,46).

NLR oranı akut ve kronik inflamasyon ile ilgili birçok hastalıkta arttığı literatürlere bakıldığında görülmektedir. Bunların içinde tümöral olgular ilk sırayı almakla birlikte akut pankreatit, iskemik inme, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik hastalıklar, gibi birçok farklı hastalık grubunda inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabileceğini

gösteren çalışmalar yapılmıştır (47-50). Bizim çalışma grubumuzda NLR nin anlamlı çıkmamasının birkaç nedeni olabilir. Bunlardan bir tanesi ve en önemlisi NLR H1N1 hastalığında belki de tanı kriteri olarak yerini alamayacaktır. Bir diğer neden ise çalışmamızdaki hasta sayısı yetersizliği olabilir. Bir diğer nedense kontrol grubunu normal popülasyondan seçmememiz olabilir. Fakat normal popülasyondan seçilen kontrol grubunun, çalışmamızda grip şikayeti ile başvuran hastalar incelendiğinden efektif olarak bir anlamı olmayacağı gerçektir.

İnflamasyonun akut döneminde lenfosit düzeyinde hafif bir artış gözlenmektedir. Ancak ilk 24 saat içinde lenfosit sayısında azalma olduğu görülmüştür. Kontrol altına alınamamış inflamasyon, lenfosit dağılımında değişikliğe yol açarak apoptozis kaskadını uyararak lenfopeniyi derinleştirir (51). Sonuç olarak, inflamasyonda erken dönemde nötrofil düzeyi artarken rölatif bir lenfopeni tablosu ortaya çıkar. Bu durum inflamasyon tablosu devam ettikçe artış göstermektedir (52).

Yakın zamanda NLR ile çeşitli kanserlerin prognozu arasındaki ilişkiyi göstermek için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kanser prognozu ile NLR arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Cho H ve ark. (53) NLR'daki artışın ovarian kanserde, Walsh SR. ve ark. kolorektal kanserde, Yamanaka T. Ve ark. (54) gastrik kanserde kötü prognoz göstergesi olduğunu tesbit ettiş ve prognoz takibinde kullanılabileceğini belirtmiştir. Bunun yanında Clark EJ. ve ark. (55) pankreatik duktal adenokarsinomda preoperatif lenfosit sayısındaki artışın yani düşük NLR'nın iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Kalıcı lenfopeni NLR düzeyindeki artış ve nötrofili gibi kötü prognoz göstergesidir (50). Bakteriyemi veya sepsis ile acile başvuran ve yoğun bakım ünitesindeki hastalar üzerinde yapılan persistan lenfopeni olguları üzerindeki çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (56,57). Özellikle septik şok hastalarında lenfopeninin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (51).

Kardiyovasküler hastalıklarda risk sınıflamasında da NLR kullanılabilmektedir. NLR stabil koroner arter hastalıklarında, akut koroner sendrom hastalarında ise kısa ve uzun dönem mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak kullanılabilir (58,59). NLR seviyeleri S. Chatterjee ve ark. (60) yaptığı çalışmada perkutan koroner girişim esnasındaki ventriküler aritmi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ileri kalp yetersizliği hastalarında artmış NLR seviyeleri yüksek mortalite ile ilişkili saptanmıştır (61).

Bir başka çalışmada kırım kongo kanamalı ateşinde nötrofil/lenfosit oranına bakılmış. NLO oranı kanama gözlenen ve gözlenmeyen hastalarda değerlendirilmiş. Hastaların NLO değerleri 1. ve 3. gününde değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda NLO değeri kene ile temasın 3. gününden itibaren, hastalığın klinik seyri ve tedavisinin belirlenmesinde yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (62).

NLR'nin çeşitli kanser türlerinde prognozu tahmin etme gücü yapılan bir metanalizde çalışılmış ve 60 çalışma ve yaklaşık 37000 hastalık bu değerlendirmede NLR'nin yüksek olması artmış tümör evresi, nodal evre, metastatik lezyon sayısı gibi daha ileri evre ve daha kötü hastalıkla ilişkili bulunmuştur (63). Üriner sistem kanseri olan hastalarda yapılan çalışmaları içeren metaanalizde yüksek NLR kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır (64). Yeni bir çalışmada ise terminal evre kanser hastalarında NLR ile mortaliteye kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki olabileceği bulunmuştur (65).

Başka çalışmalarda ise NLR oranı otoimmün hastalıklarda araştırılmıştır. NLO psödoeksfolyasyon sendromunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur (66). SLE hastalarında yüksek NLO'nun SLE hastalık aktivite indeksi ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu hastalarda NLO hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için basit ve pratik bir yöntemdir ve tedavi takibinde kullanılabilir (67). Henöch Scholein Purpurası hastalarında NLO'nun gastrointestinal kanamaları öngörmeye kullanılabilir olduğu saptanmıştır (68).

NLR oranının kullanıldığı bir başka çalışmada karbonmonoksit zehirlenmesi olan vakalara bakılmış. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan vakalarda NLR arttığı gösterilmiştir. Bu da karbonmonoksit zehirlenmesinde klinik bulgularda sistemik inflamasyonun etkili olduğu ve tedavide antienflamatuar ilaçların kullanılabileceği düşünülmektedir (69).

Eren ve arkadaşlarının Kırım kongo kanamalı ateş (KKKA) hastalarında platelet/lenfosit oranına (PLR) baktığı çalışmalarında; KKKA hastalarında PLR oranı düşüklüğünün hastalık tanısını koymada büyük oranda kullanılabileceğini, ayrıca PLR düşük hastaların, PLR yüksek hastalardan daha mortal seyrettiklerini tespit etmişlerdir(70). Bizim çalışmamızda H1N1 hastalarındaki platelet oranlarını, diğer gruptan daha düşük tespit ettik. Bu durum Eren ve arkadaşlarının çalışması göz önüne alınırsa grip hastalarında platelet düzeylerinin H1N1 tanısını koydurabileceğini ve olabilecek epidemilerde platelet sayısına bakarak, elisa test sonucunu beklemeden

H1N1 tanısını koymakta faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zaman da daha kapsamlı ve uzun serili çalışmalar yapılarak belkide platelet düşüklüğünün H1N1 hastalığı mortalite oranlarına da etkisinin olabileceği düşünülebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetiyle başvuran hastalar alındı. H1N1 pozitif saptanan hastalar çalışma grubuna; negatif saptanan hastalar kontrol grubuna alındı. Hastaların demografik verileri, nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildi.

1. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında kontrol ve çalışma grubunda cinsiyet dengeli dağılmış olarak bulundu.
2. Çalışmaya alınan kişilerin yaş ortalaması 44,54 olarak bulundu.
3. Çalışmaya alınan kişilerin nötrofil sayısı ortalama 7,89 olarak saptanırken, lenfosit sayısı 1,45 olarak saptandı. Platelet sayısı ortalama olarak 227 olarak bulundu. NLR oranı minimum 0 olarak bulunurken, maximum 50, ortalama olarak 8,22 bulundu.
4. Kontrol ve çalışma grubunun yaş ortalaması değerlendiriliğinde kontrol grubunda 36,77; çalışma grubunda 50, 38 olarak bulundu.
5. H1N1 pozitif saptanan çalışma grubunda yaş ortalaması kontrol grubundan daha fazla saptandı. Her iki grup arasında nötrofil, lenfosit sayısı ve NLR'de anlamlı farklılık bulunmadı. Nötrofil sayısı ortalama kontrol grubunda 8,28; çalışma grubunda 7,61 saptandı. Lenfosit sayısı ortalama kontrol grubunda 1,77; çalışma grubunda 1,22 olarak bulundu. NLR kontrol grubunda 7,41; çalışma grubunda 8,82 olarak saptandı.
6. İki grup arasında platelet sayısında anlamlı farklılık saptandı. Kontrol grubunda platelet sayısı 263,9; çalışma grubunda 199,43 olduğu saptandı. Sonuçta H1N1 pozitif saptanan hastalarda platelet sayısının daha düşük olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (eds): Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2001; 1533-1579.
2. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. Proc Natl Acad Sci 1999; 96: 1651-1656.
3. Potter CW. A history of influenza. J Appl Microbiol. 2001; 91: 572-579.
4. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997; 275: 1793-1796.
5. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Safety and antigenicity of whole virus and subunit influenza A/Hong Kong/1073/99 (H9N2) vaccine in healthy adults: phase I randomised trial. Lancet 2003; 362: 959-966.
6. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. (Erişimtarihi:18.06.2009)(http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6/en/index.html)
7. Cox NJ, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses: Influenza. In: Mahy BWJ, Collier L (eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. New York: Oxford University Pres. 1998; 385-433.
8. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. J Virol 2005; 7: 2814-2822.
9. Webby RJ, Webster RG. Emergence of influenza A viruses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356: 1817-1828.
10. Cox NJ, Ziegler T. Influenza Viruses. In: Muray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press. 2003; 1360-1367.

11. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (eds) Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2001; 1487-1532.
12. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza. Review. Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. Nat Rev Microbiol 2005; 3: 591-600.
13. Doğan G. İnfluenza A ve B virus RNA'sının RT-PZT yöntemiyle saptanması. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir,2006.
14. Replication. (Erişimtarihi:10.03.2010)
(www.stanford.edu/group/virus/1999/rahul23/replication.html)
15. Reina J, Fernandez-Baca V, Blanco I, et al. Comparison of Madin-Darby canine kidney cells (MDCK) with a green monkey continuous cell line (vero) and human lung embryonated cells (MRC-5) in the isolation of influenza A virus from nasopharyngeal aspirates by shell vial culture. J Clin Microbiol 1997; 35: 1900-1901.
16. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children. Relationship to other respiratory agents. JAMA 1980; 243: 1345-1349.
17. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus, Nature 2009; 459: 931-939
18. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009; 360: 2605-2615.
19. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in United States 2005-2009, N Engl J Med 2009; 360: 2616-2625.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update:Novel İnfluenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March- May, 2009. MMWR 2009; 58: 585-589. (Erişim tarihi: 13.10.2009)(www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5821a2.htm)
21. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS: What is pandemic? J Infect Dis 2009; 200: 1018-1021.

22. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, et al. The epidemic intelligence team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill* 2009; 14: 19366. (Erişim tarihi: 22.10.2009) (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19366>)
23. Jain R, Goldman RD. Novel influenza A(H1N1). Clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatr Emer Care* 2009; 25: 791-796.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). H1N1 flu. Updated interim recommendations for the use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009-2010 season. Atlanta, GA: 2009. (Erişim tarihi:16.01.2010) (www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm)
25. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 64-76.
26. 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; 361: 1-10.
27. Novel influenza A(H1N1) investigation team. Description of the early stage of pandemic (H1N1) 2009 in Germany, 27 April-16 June 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19295.(Erişimtarihi:06.08.2009)(<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19295>)
28. Minor PD. Vaccines against seasonal and pandemic influenza and the implications of changes in substrates for virus production. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 560-565.
29. Russel CA, Jones TC, Barr IG, et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26: 31- 34.
30. Minor PD, Engelhardt OG, Wood JM, et al. Current challenges in implementing cell-derived influenza vaccines: implications for production and regulation, July 2007, NIBSC, Potters Bar, UK. *Vaccine* 2009; 27: 2907-2913.

31. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.
32. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase- MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-41.
33. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186- 91.
34. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89:1200-4.
35. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
36. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:945-8.
37. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
38. BOIVIN G, HARDY I, TELLIER G, MAZGADE J.(2000). Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis*, 31: 1166-9.
39. COLLINS PL, MCINTOSH K, CHANOCK RM. (1996). Respiratory syncytial virus. In: *Fields Virology*. Eds: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia,,1313-1351.

40. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. (Erişimtarihi:18.06.2009)(http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6/en/index.html)
41. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615.
42. La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, et al. The epidemic intelligence team at InVS. The 2009 pandemic H1N1 influenza and indigenous populations of the Americas and the Pacific. *Euro Surveill* 2009; 14: 19366. (Erişim tarihi: 22.10.2009) (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19366>)
- 43 Waugh, DJ; Wilson, C. (Nov 2008). "The interleukin-8 pathway in cancer". *Clinical Cancer Research* 14 (21): 6735–41.
44. De Larco, JE; Wuertz, BR; Furcht, LT (Aug 2004). "The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8". *Clinical Cancer Research* 10 (15): 4895–900.
45. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–444.
46. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:504–508.
47. S. Gökhan, A. Özhasenekler, H. Mansur Durgun, E. Akıl, M. Üstündag, M. Orak, Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.
48. Ahmet Temiz, Emine Gazi, Ömer Güngör, Ahmet Barutçu, Burak Altun, Adem Bekler, Emine Binnetoğlu, Hacer Şen, Fahri Güneş, Sabri Gazi, Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction, *Med Sci Monit*, 2014; 20: 660-665.
49. Jayesh H. Prajapati, Sibasis Sahoo, Tushar Nikam, Komal H. Shah, BhumikaMaheriya, and Meena Parmar, Association of High Density Lipoprotein with Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratios in Coronary Artery Disease Patients, *Journal of Lipids*, Volume 2014, Article.

50. Aravind Suppiah & Deep Malde & Tameem Arab & Mazin Hamed & Victoria Allgar & Andrew M. Smith & Gareth Morris-Stiff, The Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR, 2013 The Society for Surgery of the Alimentary Tract.
51. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 80.
52. Cornelis PC de Jager^{1*}, Paul TL van Wijk², Rejiv B Mathoera¹, Jacqueline de Jongh-Leuvenink³, Tom van der Poll⁴, Peter C Wever², Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit, *Critical Care* 2010, 14:R192
53. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15–23.
54. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–220.
55. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2007;9:456–460.
56. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16 th Edition, New York, McGraw Hill 2005: 1425-27.
57. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1990;9: 908-18.
58. Q.M. Shao, G. Xu, S. Miao, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio and red blood cell distribution width levels in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol*, 20 (2014), pp. 2827–2842

59. P.H. Gibson, B.H. Cuthbertson, B.L. Croal, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 105 (2010), pp. 186–191
60. S. Chatterjee, P. Chandra, G. Guha, et al. Pre-procedural elevated white blood cell count and neutrophil-lymphocyte (N/L) ratio are predictors of ventricular arrhythmias during percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* (2011)
61. S. Uthamalingam, E.A. Patvardhan, S. Subramanian, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*, 107 (2011), pp. 433–438
62. Turkdoğan KA, Eren SH, Coskun A, Engin A, Sonmez E, Civelek C. Ratio of neutrophil to lymphocyte Counts in Crimean Congo Hemorrhagic Fever. *J Clin Anal Med* 2016;7(1): 10-3
63. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Jan;11(1):55-9.
64. Marchioni M, Primiceri G, Ingrosso M, Filograna R, Castellan P, De Francesco P, Schips L. The Clinical Use of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Apr 22. pii: S1558-7673(16)30098-2
65. Nakamura Y, Watanabe R, Katagiri M, Saida Y, Katada N, Watanabe M, Okamoto Y, Asai K, Enomoto T, Kiribayashi T, Kusachi S. Neutrophil/lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer. *World J Surg Oncol*. 2016 May 16;14(1):148.
66. Kurtul BE, Ozer PA, Kabatas EU. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 2016 May 6. doi: 10.1038/eye.2016.89.
67. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016 Apr 22;36:94-99. doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.006.

68. Park CH, Han DS, Jeong JY, Eun CS, Yoo KS, Jeon YC, Sohn JH. The Optimal Cut-Off Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Prognosis in Adult Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *PLoS One*. 2016 Apr 13;11(4):e0153238.

69. Karabacak M, Turkdoğan KA, Coskun A, Akpınar O, Duman A, Kapci M, Eren SH, Karabacak P. Detection of neutrophil-lymphocyte ratio as a serum marker associated with inflammations by acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Acute Disease* 2015; 4(4): 305–308

70. Eren, Sevki Hakan, et al. "Clinical severity in forecasting platelet to lymphocyte ratio in Crimean–Congo hemorrhagic fever patients." *Journal of medical microbiology* 65.10 (2016): 1100-1104.



8. EKLER

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI H1N1 VİRÜS ENFEKSİYONU TANISI ALAN OLGU RAPOR FORMU

Dosya Numarası:

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Laboratuvar

Nötrofil Sayısı:

Lenfosit Sayısı:

Yoğun Bakım Yatışı:

Mekanik Ventilasyon İhtiyacı:

Anti-viral Tedavi Başlanmış mı?:

İyileşme Durumu:

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Mete Nail ÇİMEN

Doğum Tarihi: 26 Nisan 1979

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Dicle Üniversitesi	2006
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Acil Tıp	Gaziantep Üniversitesi	2013

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Prts. Hekim	Hassa Akbez Sağlık Ocağı /HATAY	2007-2007
Tbp Asteğ	Dağlıca Tab. Yüksekova / HAKKARİ	2007-2008
Prts. Hekim	Osmancık 112 ASH / ÇORUM	2009-2011
Prts. Hekim	Hacıhamza ASM KARGI / ÇORUM	2011-2011
Prts. Hekim	Cengiz gökçek Dh	2011-2013
Araştırma Gör.	Gaziantep ÜNİVERSİTESİ	2013-