

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLUENZA BENZERİ HASTALIKLA HASTANEYE BAŞVURAN  
HASTALARDA, MODİFİYE ERKEN UYARI SKORU (MEUS) VE  
NUTRİSYONEL RİSK TARAMA SKORUNUN (NRS-2002) HASTANEDE  
KALIŞ SÜRESİNİ ÖNGÖRME VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLUENZA BENZERİ HASTALIKLA HASTANEYE BAŞVURAN  
HASTALARDA, MODİFİYE ERKEN UYARI SKORU (MEUS) VE  
NUTRİSYONEL RİSK TARAMA SKORUNUN (NRS-2002) HASTANEDE  
KALIŞ SÜRESİNİ ÖNGÖRME VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet ÇAKMAK

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK

İKİNCİ DANIŞMAN

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

ANKARA

2022

## TEŞEKKÜR

“Hiçbir Őeye ihtiyacınız yok, yalnız bir Őeye ihtiyacımız vardır; çalıŐkan olmak.”

**M. Kemal ATATÜRK**

Tez danışmanlarım, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın **Doç. Dr. Lale ÖZİŐIK** ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın **Prof. Dr. Serhat ÜNAL'** a hem asistanlık hayatımda hem de tez yazımda değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösterdikleri için,

Başta öğretim üyelerimiz olmak üzere tüm Hacettepe Dahiliye ailesine eğitim-öğretim hayatıma yapmış oldukları katkılar için,

Son olarak her daim yanımda olan sevgili eŐim **Özgöl ÇAKMAK** ve çocuklarım **Öykü ve Mustafa Yağız ÇAKMAK'** a,

Çok teşekkür ederim.

**Dr. Mehmet ÇAKMAK**

**ANKARA, 2022**

## ÖZET

**Çakmak, M., İnfluenza Benzeri Hastalıkla Hastaneye Başvuran Hastalarda, Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS) ve Nutrisyonel Risk Tarama Skorunun (NRS-2002) Hastanede Kalış Süresini Öngörme ve Mortalite Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022.** Bu çalışmada influenza benzeri hastalıkla hastaneye başvuran hastalarda, başvuru anındaki MEUS ve NRS-2002 skorlarının hastaların hastanede yatış süresini öngörme ve mortalite üzerinde etkisini incelemek amaçlanmıştır. Prospektif çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları servislerinde ve acil serviste yatan influenza benzeri hastalık (İBH) ile ilişkili tanı kodlarına sahip hastalar taranmıştır. İBH semptom kriterlerini karşılayan hastalar içerisinde onamı alınıp anket uygulanabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 2019-2020 influenza sezonunda 64, 2020-2021 influenza sezonunda ise 104 hasta alınmıştır. 2019-2020 sezonunda çalışmaya alınan 64 hastanın %31,2' sinde (20) influenza saptanmıştır. 2020-2021 sezonunda çalışmaya dahil edilen 104 hastanın 97' sinin solunum örnekleri çalışılabilmiş ve 65' inde (%67) SARS-CoV-2'ye rastlanmıştır. 2020-2021 sezonunda hiç influenza tespit edilememiştir. İBH nedenli hastaneye başvuran hastalarda en sık sistemik semptom **halsizlik**; en sık solunumsal semptom **öksürük** olduğu görülmüştür. En sık komorbiditeler **KVH**, **diyabet** ve **KOAH** olduğu görülmüştür. MEUS ve NRS-2002 skorlarının hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. İnfluenza pozitiflerin negatiflere göre sağkalımı daha düşük; SARS-CoV-2 pozitif hastaların negatiflere göre hastane yatış süresi daha uzun olduğu görülmüştür. COVID-19 hastalarının, influenza hastalarına göre daha genç ve daha az ek hastalığı olduğu görülmüştür. İnfluenza hastalarında, KOAH ve nörolojik hastalıkların COVID-19 hastalarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. İnfluenza ve COVID-19 hastalarının MEUS, NRS-2002 değerleri, yatış süreleri ve sağkalım açısından benzer olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler: İBH, COVID-19, İnfluenza, MEUS, NRS-2002.**

**ABSTRACT**

**Çakmak, M. The Effect of Modified Early Warning Score (MEWS) and Nutritional Risk Screening Score (NRS-2002) on Predicting Length of Hospital Stay and Mortality in Patients Admitted to Hospital with Influenza-like Illness. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine Department. Ankara, 2022** In this study, we aimed to examine the effect of MEWS and NRS-2002 scores on predicting hospitalization time and mortality in patients admitted to the hospital with influenza-like illness. In our prospective study, patients with diagnosis codes associated with influenza-like illness (ILI), hospitalized in Hacettepe University Internal Medicine services and the emergency room were screened. Among the patients who met the ILI symptom criteria, the patients whose consent was obtained and the questionnaire could be applied were included in the study. 64 patients were recruited in the 2019-2020 influenza season and 104 patients in the 2020-2021 influenza season. Influenza was detected in 31.2% (20) of 64 patients included in the study in the 2019-2020 season. Respiratory samples of 97 of 104 patients included in the 2020-2021 season were studied and SARS-CoV-2 was found in 65 (67%) of them. No influenza was detected in the 2020-2021 season. The most common systemic symptom in patients admitted to the hospital with ILI is fatigue; the most common respiratory symptom was cough. The most common comorbidities were CVD, diabetes and COPD. It was observed that MEWS and NRS-2002 scores had no effect on length of hospital stay and mortality. Influenza positives have a lower survival than negative ones; It was observed that SARS-CoV-2 positive patients had a longer hospital stay than negative patients. It has been observed that COVID-19 patients are younger and have fewer comorbidities than influenza patients. COPD and neurological diseases are more common in influenza patients than in COVID-19 patients. Influenza and COVID-19 patients were found to be similar in terms of MEUS, NRS-2002 values, length of stay and survival.

**Keywords: ILI, COVID-19, Influenza, MEWS, NRS-2002**

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>x</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Solunum Yolu Viral Enfeksiyonları Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.1. İnfluenza virüsü (IV)	4
2.1.2. Koronavirüs	11
2.1.2.1. SARS-CoV-2 (COVID-19)	12
2.1.3. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)	20
2.2. Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS)	22
2.3. Nutrisyonel Risk Skoru-2002 (NRS-2002)	24
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>27</b>
3.1. Hastalar	27
3.2. Yöntem	29
3.3. İstatistiksel Yöntem	29
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	30
<b>4. BULGULAR</b>	<b>31</b>
4.1. Genel Sosyodemografik ve Komorbidite Bulguları	31
4.2. Başvuru Sırasında Hastaların Semptomları	34
4.3. Başvuru Sırasında Klinik Değişkenler	35
4.4. Başvuru Sırasında MEUS ve NRS-2002 Değerleri	36
4.5. Hastaların Yatışı Süresince Takibi	39
4.6. İnfluenza ve SARS-CoV-2 Pozitif Hastaların Karşılaştırılması	43

<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>v</b> <b>49</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>60</b>
<b>7. ÖNERİLER</b>	<b>63</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>64</b>
<b>EKLER</b>	<b>74</b>
EK-1: Veri Toplama Formu	74
EK-2: Nutrisyonel Risk Tarama Skoru 2002 (NRS-2002)	80
EK-3: Kırılganlık Skalası	81

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>%</b>	Yüzde
<b>+</b>	Pozitif
<b>ACE2</b>	Angiotensin Converting Enzyme 2 (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2)
<b>ADEM</b>	Akut Demyelinizan Ensefalomyelit
<b>APACHE 2</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)
<b>AV</b>	Adenovirüs
<b>AVPU</b>	Alert, Voice, Pain, Unresponsive
<b>BAM</b>	Baloksavir Marboksil
<b>BoV</b>	Bocavirüs
<b>BPH</b>	Benign Prostat Hiperplazisi
<b>CDC</b>	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CI</b>	Confidence Interval (Güven Aralığı)
<b>CoV</b>	Koronavirüs
<b>CPR</b>	Cardiopulmonary Resuscitation (Kardiyopulmoner Resüsitasyon)
<b>CURB-65</b>	Combination of Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure and Age $\geq 65$
<b>DM</b>	Diyabet
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECDC</b>	Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>ECMO</b>	Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu



<b>EIA</b>	Enzim İmmünoassay
<b>ESH</b>	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
<b>ESPEN</b>	Avrupa Parantral ve Enteral Beslenme Derneği
<b>EUS</b>	Erken Uyarı Skoru
<b>FDA</b>	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GLIM</b>	Global Leadership Initiative on Malnutrition
<b>HA</b>	Hemaglutinin
<b>HEWS</b>	Hamilton Early Warning Score (Hamilton Erken Uyarı Skoru)
<b>HİKA</b>	Hastane İçi Kardiyak Arrest
<b>IAV</b>	İnfluenza A Virüsü
<b>IBV</b>	İnfluenza B Virüsü
<b>ICD</b>	International Classification of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)
<b>ICV</b>	İnfluenza C Virüsü
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>IV</b>	İnfluenza Virüsü
<b>IVIG</b>	İntravenöz İmmünglobülin
<b>İBH</b>	İnfluenza Benzeri Hastalık
<b>İY</b>	İmmün Yetmezlik
<b>JAK</b>	Janus Kinase
<b>kb</b>	Kilobaz
<b>KBH</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>M</b>	Matriks proteini
<b>Maks</b>	Maksimum
<b>MERS-CoV</b>	Orta Doğu Solunum Yetmezliği Koronavirüsü
<b>MET</b>	Medical Emergency Team (Medikal Acil Ekip )
<b>MEUS</b>	Modifiye Erken Uyarı Skoru
<b>MI</b>	Maastricht İndeksi
<b>Min</b>	Minimum
<b>MNA</b>	Mini Nutrisyonel Değerlendirme
<b>MPV</b>	Metapnömovirüs
<b>MUST</b>	Malnutrition Universal Screening Tool (Evrensel Malnutrisyon Tarama Aracı)
<b>NA</b>	Nöraminidaz
<b>NAI</b>	Nöraminidaz İnhibitörleri
<b>NEWS</b>	National Early Warning Score (Ulusal Erken Uyarı Skoru)
<b>NEWS 2</b>	National Early Warning Score 2 (Ulusal Erken Uyarı Skoru 2)
<b>NIMV</b>	Noninvaziv Mekanik Ventilatör
<b>NP</b>	Nükleoprotein
<b>NRI</b>	Nutrisyonel Risk İndeksi
<b>NRS-2002</b>	Nutrisyonel Risk Tarama Skoru
<b>OR</b>	Odds Ratio (Odds Oranı)
<b>PB1</b>	Polymerase Basic Protein 1 (Polimeraz temel protein 1)
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PIV</b>	Parainfluenza Virüs

<b>PPI</b>	Proton pompa inhibitörü
<b>PSI</b>	Pneumonia Severity Index (Pnömoni Şiddet İndeksi)
<b>PSS</b>	Worthing Fizyolojik Skorlama Sistemi
<b>PV</b>	Polisitemi Vera
<b>RRT</b>	Rapid Response Team (Hızlı Yanıt Ekibi)
<b>RSV</b>	Respiratuvar Rinsityal Virüs
<b>RT-PCR</b>	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>RV</b>	Rinovirüs
<b>SARI</b>	Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları
<b>SARS-CoV-2</b>	Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Koronavirüsü
<b>SCS</b>	Simple Clinical Score (Basit Klinik Skor)
<b>SD</b>	Standart Sapma
<b>SEWS</b>	Standart Hale Getirilmiş Erken Uyarı Skoru
<b>SGA</b>	Subjektif Global Değerlendirme
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Function Assessment
<b>SVO</b>	Serebrovasküler Olay
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VOCs</b>	Variants of Concern (Endişe Verici Varyantlar)
<b>VOIs</b>	Variants of Interest (Dikkate Alınması Gereken Varyantlar)
<b>YBÜ</b>	Yoğun Bakım Ünitesi
<b>qSOFA</b>	quick Sequential Organ Function Assessment

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> 2018-2019 İnfluenza Sezonunda Türkiye’de Haftalara Göre İnfluenza Pozitiflik Oranları ve İnfluenza Alt Tipleri	7
<b>2.2.</b> 2015-2021 Yılları Arasında Türkiye’de İnfluenza Pozitiflik Yüzdeleri	7
<b>2.3.</b> SARS-CoV-2’ nin yapısı	13
<b>2.4.</b> COVID-19 Yatan Hastalarda Güncel Tedavi	20
<b>4.1.</b> 2019-2020 İnfluenza Sezonu Çalışmaya Dahil Edilme Şeması	32
<b>4.2.</b> 2020-2021 İnfluenza Sezonu Çalışmaya Dahil Edilme Şeması	32
<b>4.3.</b> Son Hastalık Öncesi Kırılganlık Kategorileri Dağılımı	34
<b>4.4.</b> İBH Nedenli Hastaneye Başvuran Hastalarda Sistolik Kan Basınçları	36
<b>4.5.</b> İBH Nedenli Hastaneye Başvuran Hastalarda Solunum Hızları	36
<b>4.6.</b> MEUS Dağılımı	37
<b>4.7.</b> MEUS grupları ile sağkalım ilişkisi	38
<b>4.8.</b> İBH Nedenli Başvuran Hastaların Nutrisyonel Risk Açısından Dağılımı	38
<b>4.9.</b> NRS- 2002 grupları ile sağkalım ilişkisi	39
<b>4.10.</b> Taburculuk öncesi Kırılganlık Durumu	40
<b>4.11.</b> İnfluenza (+) Hastalarda Sağkalım	42
<b>4.12.</b> Yoğun Bakıma Yatan Hastalarda Sağkalım	43
<b>4.13.</b> COVID-19 ve İnfluenza Hastalarının Yaş Dağılımı	43
<b>4.14.</b> COVID-19/ İnfluenza Hastalarında Ek Hastalık Varlığı	44
<b>4.15.</b> İnfluenza ve COVID-19 Hastalarında Nutrisyonel Risk Dağılımı	48
<b>4.16.</b> İnfluenza/SARS-CoV-2 (+) Hastalarda Sağkalım	48
<b>5.1.</b> 2019-2020 Türkiye İnfluenza Sürveyansı- İnfluenza Alt Tipleri	50

**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> 2021-2022 Sezonu İnfluenza Aşıları, ABD	9
<b>2.2.</b> COVID- 19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	16
<b>2.3.</b> Hastane Dışı COVID-19 Hastalarında Güncel Tedavi Rejimleri	17
<b>2.4.</b> Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS)	23
<b>3.1.</b> İnfluenza Benzeri Hastalıkla İlişkili Olabilecek Tanı Kodları	28
<b>4.1.</b> Hastaların Sosyodemografik Bilgileri ve Komorbiditeleri	33
<b>4.2.</b> İnfluenza Aşı Durumu	34
<b>4.3.</b> İBH Nedenli Hastaneye Başvuran Hastalarda Başvuru Semptomları	35
<b>4.4.</b> İBH nedenli Başvuran Hastalarda Modifiye Erken Uyarı Skoru	37
<b>4.5.</b> İBH nedenli Başvuran Hastalarda NRS-2002 Skorları	38
<b>4.6.</b> İBH Nedenli Başvuran Hastaların Yatış Sürecindeki Verileri	40
<b>4.7.</b> SARS-CoV-2, İnfluenza, Komorbidite Varlığının Hastanede Kalış Süresine Etkisi	41
<b>4.8.</b> İnfluenza/COVID-19 Hastalarının Başvuru Semptomları	44
<b>4.9.</b> İnfluenza/SARS-CoV-2 (+) Hastaların Komorbiditeleri	45
<b>4.10.</b> İnfluenza/ SARS-CoV-2 (+) Hastaların Hastaneye Kabulündeki Vital Bulguları ile İzleminde Steroid Kullanımı ve NIMV/ Yoğun bakım İhtiyacı	46
<b>4.11.</b> İnfluenza ve SARS-CoV-2 (+) Hastalarda MEUS	46

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfluenza benzeri hastalık (İBH) gerek sık görülmesi gerek de hastane yatışlarına, ölümlere, iş gücü kayıplarına neden olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Bu hastalık tablosuna influenza virüsünün yanı sıra birçok solunum yolu viral etkeni neden olabilmektedir. Bu etkenler arasında en önemlilerinden biri de ilk kez 2019 yılında Çin' in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve milyonlarca kişinin ölümüne neden olan SARS-CoV-2' dir.

Kötüleşen hastanın erken tanınması ve müdahale edilmesi hem mortalitelerin hem de hastanede kalış süresinin azaltılması açısından önemlidir. Modifiye erken uyarı skoru (MEUS) bu bağlamda geliştirilmiş bir skortlama sistemidir.

Hastaların mevcut klinik durumlarının ve komplikasyonlarının tedavisi kadar nutrisyonel durumunun belirlenip risk durumuna göre destek tedavisinin verilmesi de büyük önem taşımaktadır. Nutrisyonel risk tarama skoru (NRS-2002) beslenme açısından risk altındaki hastaları belirlemek adına geliştirilmiş bir tarama skorudur.

Bu çalışmada amacımız, önemli bir sağlık sorunu olan influenza benzeri hastalıkla hastaneye başvuran hastalarda, MEUS ve NRS-2002 skortlamalarının hastanede kalış süresini öngörme ve mortalite üzerine olan etkisini incelemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Solunum Yolu Viral Enfeksiyonları Hakkında Genel Bilgiler

Influenza benzeri hastalık (İBH) influenza ve diğer solunum yolu viral etkenlerinin neden olduğu akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının genel adıdır. İnfluenza ve İBH semptom ve bulguları çoğunlukla aynıdır. En sık semptomlar ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, öksürük, kas-eklem ağrıları, yorgunluktur (1). İBH tanımı net olmamakla beraber Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, DSÖ) tarafından 10 gün içinde ortaya çıkan  $>38^{\circ}\text{C}$  ateş ve öksürük olarak tanımlamıştır (2). Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC) tarafından ise semptomların akut gelişmesi ve bu semptomlar arasında sistemik semptomlardan en az biri (ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik) ve solunum semptomlarından en az birinin olması (öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı) şeklinde tanımlanmaktadır (3). Genellikle İBH basit bir soğuk algınlığından daha ağır seyretmektedir. Geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Minör semptomlarla ayaktan geçirilebileceği gibi hayati tehlike oluşturup hastaneye yatış gerektirebilecek kadar da ağır seyredebilmektedir. Şiddetli İBH tablosunda ağır solunum yolu semptomları, organ yetmezlikleri, bilinç durumunda kötüleşme, altta yatan kronik hastalığın kötüleşmesi görülebilmektedir (1, 2).

Çoğunlukla soğuk algınlığı olarak değerlendirilen üst solunum yolu viral enfeksiyonları insanlarda sıklıkla akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Yetişkinlerde yılda 2-4, çocuklukta ise yılda 6-10 kez üst solunum yolu enfeksiyonu görülebilmektedir (4). Viral enfeksiyonların çoğu üst solunum yolunda kendini sınırlarken, alt solunum viral enfeksiyonları çocuklarda ağır tablolara –pnömoni, bronşiolit, krup, astım alevlenme- neden olabilmektedir (5, 6). Son yıllarda erişkinlerde de viral enfeksiyonlar ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (5). Daha önceleri solunum yolu viral etkenlerini saptamak güç iken multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle hastalığa neden olan virüs spesifik olarak tespit edilebilmektedir (6). En sık akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüsler: Respiratuvar sinsityal virüs (Respiratory syncytial virus, RSV), influenza A ve B (influenza virus, IV), parainfluenza tip 1, 2, 3 (parainfluenza virus,

PIV), adenovirüs (adenovirus, AV), koronavirüs (coronavirus, CoV) ,rinovirüs (rhinovirus, RV), bokavirüs (bocavirus , BoV), metapnömovirüs (metapneumovirus, MPV) dür (6).

İnfluenza benzeri hastalıklar içerisinde, şiddetli akut solunum yetmezliği koronavirüsünün (SARS-CoV-2) neden olduğu ve günümüzde hali hazırda milyonlarca kişinin ölümüne neden olan COVID-19 da yer almaktadır. İlk vaka Çin' in Wuhan kentinde nedeni belirsiz atipik pnömoni olarak karşımıza çıkmıştır. 7 Ocak 2020' de ise yeni tip betakoronavirüs olarak SARS-COV-2 tespit edilmiş ve COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Bu yeni tip koronavirüs zamanla tüm dünyaya yayılıp son yüzyılın en önemli pandemilerinden birine neden olmuştur (7, 8).

Sürveyans, verilerin toplanması , sistematik olarak derlenmesi, analiz edilmesi, bu bilgilerin önlem almak için bu bilgilere ihtiyaç duyanlara dağıtılması olarak tariflenmiştir. Başlıca sürveyans yöntemlerini bildirim zorunlu hastalıklar, laboratuvar kaynaklı sürveyans, sentinel sürveyans, periyodik veya devam eden prevalans araştırmaları, hayati kaynaklar (doğum ve ölüm kayıtları), başka amaçla toplanmış veri kümelerinin ikincil analizi olarak sınıflandırabiliriz. Sentinel sürveyans, raporlayıcılardan bir bölümü bildirim kaynağı olarak belirlenir. Sentinel sürveyansta amaç tüm olayların en erken olanını teşhis yerine bir hastalığın büyüklüğünü ve eğilimini tahmin etmektir (9).

Ülkemizde 2004 yılında yayımlanan Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Yönergesi kapsamında influenza sürveyansı başlatılmıştır. Sentinel ve non-sentinel (sentinel dışı) influenza sürveyansı olmak üzere iki şekilde yürütülmektedir. Sentinel sürveyansta belirlenmiş noktalardan sınırlı sayıda rutin olarak sistematik veri toplanırken; sentinel dışı sürveyansta Türkiye genelinde belirlenen merkezler dışında kalan sağlık kurum ve kuruluşlarında vaka tanımına uyan kişilerden gönderilen numuneler ve vaka bilgi formları değerlendirmeye alınmaktadır. Ülkemizde sentinel sürveyans, 2005 yılından itibaren 'Sentinel İnfluenza Benzeri Hastalık Sürveyansı' olarak sürdürülmektedir. Hastaneye yatan ağır influenza hastalarını takip etmek ve risk faktörlerini belirlemek adına 2015 yılından itibaren 'Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları (SARI) Sürveyansı' da uygulanmaya başlanmıştır (10).



### 2.1.1. İnfluenza virüsü (IV)

İnfluenza virüsü Orthomyxoviridea ailesinden tek zincirli negatif polariteli 12-14 kb büyüklüğünde yedi veya sekiz segmentli RNA virüsüdür. İnfluenza A (IAV), influenza B (IBV), influenza C (ICV) olmak üzere 3 tipi vardır. Bu ayırım nükleoprotein (NP) ve matriks proteinindeki (M) antijenik farklılıklara göre yapılmıştır. IAV ve IBV 8 segmentli RNA içerirken; ICV 7 segmentli RNA içermektedir (11, 12). Yüksek mutasyon hızı immün sistemden kaçmaya olanak sağlamaktadır. IAV farklı konaklarda genomik yapısını tekrardan düzenleyerek (reassortment) pandemilere neden olabilmektedir (12).

İnfluenza A virüsü pandemilere neden olan influenza tipidir. Hemagglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) tiplerine göre alt gruplara ayrılır. Bilinen 16 tane HA ve 9 tane NA bulunmaktadır. 144 tane HA/NA kombinasyonu olması beklenirken insanlarda sadece birkaçı hastalık yapmaktadır. Son yüzyılda İAV nedenli önemli pandemiler meydana gelmiştir: A H1N1 (1918,İspanyol Gribi) ,A/H2N2 ( 1957, Asya Gribi), A/H3N2 (1968, Hong Kong Gribi), A/H1N1 (1997, Rusya Gribi) A/H1N1(2009 pandemisi) (13, 14). İnfluenza B ise filogenetik olarak 1980' li yılların başında influenza B/Victoria ve influenza B /Yamagata olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. İnfluenza B/Victoria 1990' larda Asya'da etkisini gösterirken, 21. yüzyılda hem Victoria hem de Yamagata tüm dünyada etkili olmuştur (15). İnfluenza C virüsü ise çocukluk çağında akut solunum yetmezliği yapmakla beraber erişkinlerde nadiren görülmekte ve subklinik enfeksiyona neden olmaktadır (16).

İnfluenza virüsü antijenik sürüklenme (drift) ve kayma (shift) mekanizmaları ile direnç kazanır. Antijenik değişiklikler influenza A virüslerinde, influenza B ve influenza C virüslerine göre daha fazla görülmektedir (17). Antijenik sürüklenme influenza A ve influenza B virüsünde görülürken, antijenik kayma influenza A virüsünde görülmektedir. Antijenik sürüklenme mekanizması ile önemli nokta mutasyonlar sonucunda viral genomda değişiklikler olmaktadır. Mutasyonların çoğu viral genom replikasyon döngüsünden rol alan ve düzeltme mekanizmasında görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enzimidaki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu

mutasyonlar çoğunlukla minör değişiklikler yaparken zaman zaman da HA ve NA glikoproteinlerinin antikor bağlayan bölgelerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişikliklerin birikmesi sonucunda daha önce meydana gelmiş konak hücredeki immün sistemden kaçabilmekte ve hastalık yapabilmektedir. Bu şekilde epidemilere neden olmaktadır (14, 18).

Antijenik kayma, daha farklı antijenik yapılar içeren hayvan rezervuarına sahip olduğu için sadece influenza A tipinde görülmektedir. HA ve/veya NA genlerinin (nadiren NA) tamamen değişmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu yeni oluşan HA (nadiren NA) ile influenza virüsü immün sistemden kaçıp bulaşıcılığı yüksek salgınlara neden olmaktadır (14, 18).

Kuşlara ait virüsün insanlara bulaşması sonucu oluşan 1918 salgını (H1N1); kuşlara ait HA ve polimeraz temel protein 1 (polymerase basic protein 1, PB1) genlerin kazanımı sonucu oluşan 1968 salgını (H3N2); insan, kuş ve domuz virüsünün segmentlerini içeren 2009 salgını (H1N1) son yüzyılda gelişen salgınlara verilebilecek birkaç örnektir.

İnfluenza virüsü çoğunlukla enfekte kişilerin solunum yolu sekresyonlarında bulunmaktadır. Enfeksiyon enfekte kişilerin hapşırma ve öksürmesiyle büyük damlacıklar (>5 mikron) ve küçük partikül aerosol yoluyla bulaşmaktadır (19). Büyük damlacıklar havada uzun süre kalamadığı için yakın temas gerektirirken (yaklaşık 180 cm ye kadar yayılabilir) küçük partikül aerosoller ise daha uzun mesafelere yayılabilmektedir (20).

İnkübasyon periyodu 1-4 gün arasında değişmekle beraber ortalama 2 gündür (21). İnfluenza çok değişik şekillerde kendini gösterebilir. Yaygın olarak görülen semptomları ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, yorgunluk, kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı, iştahsızlıktır. Çocukluk çağında kendini otitis media, bulantı, kusma ile de gösterebilir (21-23).

İnfluenza ağır komplikasyonlarla kendini gösterebilir. Bu komplikasyonlar arasında en yaygını pnömonidir. Pnömoni *primer* influenza pnömonisi olabileceği gibi *sekonder* bakteriyel enfeksiyon da üzerine eklenmiş olabilir. Çoklu organ yetmezliği

ile giden akut solunum yetmezliği sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) tablosuyla karşımıza çıkabilmektedir. Bunun dışında myozit, rabdomiyoliz, ensefalit, menenjit, transvers myelit, Guillane Barre, toksik şok sendromu gibi tablolar influenza sonrası görülebilmektedir (23).

DSÖ, influenza benzeri hastalığı başka bir tanın yokluğunda  $>38^{\circ}\text{C}$  ateş ile beraber öksürük veya boğaz ağrısı olması olarak tanımlamış. Bu tanımın sensitivitesi %50, spesifitesi %87' dir. İnfluenza tanısı için altın standart orofarengeal/nazofarengeal örneği ile çalışılan kültürüdür. Ancak virüslerin izolasyonun zor olması, kültürün 3-10 gün arası zaman alması kültürün kullanımını kısıtlamıştır. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR), nükleik asitleri saptayan, daha duyarlı ve  $<1$  saatten kısa sürede sonuç vermesi nedeni kültürün yerini almıştır (24).

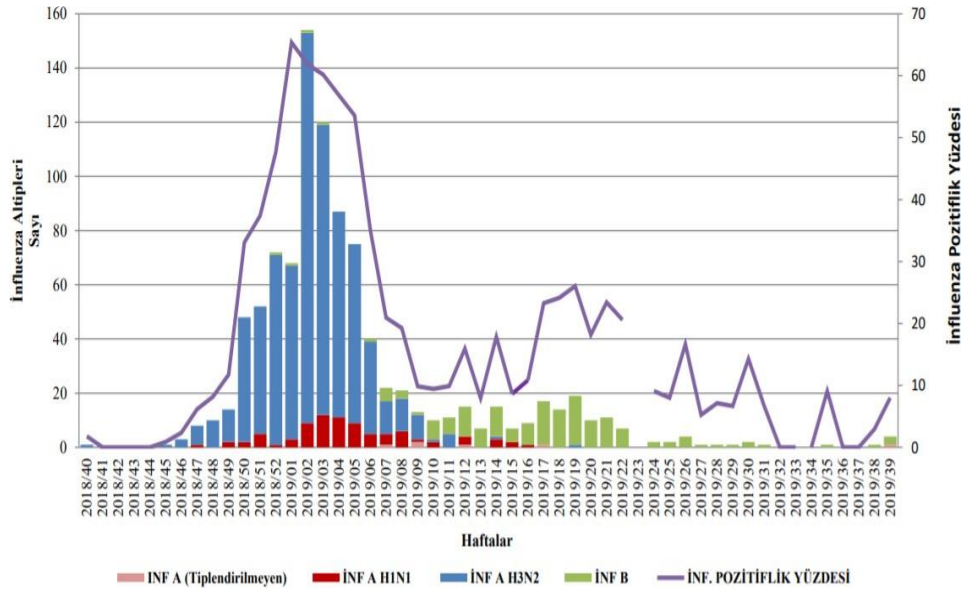
İnfluenza virüsü bazı hasta gruplarında daha ağır seyretmektedir (24, 25)

- Yaşlı hastalarda ( $>65$ y),  $<5$  yaş çocuklarda (özellikle  $<2$  yaş)
- Kronik hastalığı olanlarda (kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, karaciğer, böbrek yetmezliği, diyabet)
- Bakım hastalarında, immünsüprese hastalarda, gebe kadınlarda (özellikle 3.trimesterde), postpartum ilk 2 haftada
- 19 yaşının altında uzun süre aspirin veya salisilat içeren ilaç kullananlarda
- Kalıtsal metabolik veya mitokondriyal hastalığı olanlarda
- Vücut kitle indeksi (VKİ) $> 40$  olanlarda

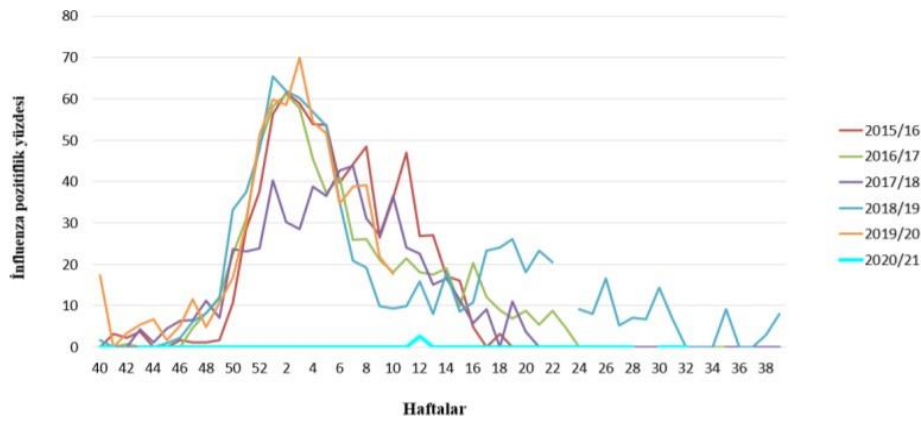
Ülkemizde, COVID-19 pandemisinden önce yapılan sürveyans çalışmalarında influenza pozitifliğinin 40-44. Haftalarda başlayıp 52. Haftada pik yaptığı ardından ise azalmaya başladığı görülür (Şekil 2.1.) (26). COVID-19 pandemisi gölgesinde yapılan 2020-2021 influenza sürveyans çalışmasında ise bu seyrin değiştiği ve influenza pozitifliğinin %99 oranında azaldığı görülmüştür (Şekil 2.2.) (27).

Mevsimsel influenza ülkemizde ve dünyada milyonlarca kişiyi etkilemekte, sanıldan çok daha fazla hastane yatışına ve ölüme neden olmaktadır. Mevsimsel

grip ciddi iş gücü ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. 2019-2020 influenza sezonu sürveyansında, ülkemizde İBH nedenli birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran bireylerden alınan 3085 sentinel örneğin %33,8' inde influenza tespit edilmiş. Tespit edilen influenzaların %48,8' ini influenza B, %46,7'sini influenza A (H1N1), %2,9'unu birden fazla influenza virüsü, %1,6'sını influenza A (H3N2) virüsü oluşturmaktaydı. Ağır akut solunum yetmezliği tablosu olan hastalardan alınan örneklerin ise %27,5' inde influenza tespit edilmiştir (28).



**Şekil 2.1.** 2018-2019 İnfluenza Sezonunda Türkiye’de Haftalara Göre İnfluenza Pozitiflik Oranları ve İnfluenza Alt Tipleri (26)



**Şekil 2.2.** 2015-2021 Yılları Arasında Türkiye’de İnfluenza Pozitiflik Yüzdeleri (27)

İnfluenza enfeksiyonuna karşı korunma ve tedavi yöntemlerimiz vardır. Tedavi için kullanılan ilaçlar olmasına rağmen korunma için en etkili yol aşılamadır. Aşılama, Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 aydan büyük herkese, ülkemizde ise 65 yaş üzerindeki kişilere ve komplikasyon riski olan kişilere, kontrendike durumu yoksa önerilmektedir (29). İnfluenza aşılardan antijenik sürüklenme neticesinde influenza virüsü immün sistemden kaçabilmektedir. İnfluenza A (H1N1, H3N2) ve influenza B virüsünün soyundan gelen virüsler insanlar arasında dolaşmakta ve hastalığa neden olmaktadır. Etkili bir aşı için bu üç virüsün aşıda olması gerekmektedir (14, 22, 30).

İnfluenza aşıları üç veya dört valanlı olabilmektedir. Üç valanlı aşı 2 influenza A alt tipini (AH1N1, AH3N2) ve influenza B'nin bir alt tipini içerirken; dört valanlı aşı AH1N1, AH3N2 ile influenza B'nin 2 alt tipini (B/Victoria ve B/Yamagata) içermektedir (31).

İnfluenza aşıları inaktif, rekombinan ve canlı zayıflatılmış aşı olarak da sınıflandırılabilir. İnaktif aşı tavuk embriyolarından üretilip allontoyik sıvıdan saflaştırılan, her bir virüs için 15 µg HA içeren influenza aşısıdır. Canlı influenza aşısı ise daha önce enfekte tavuk embriyolarını seri pasajlaması sonucu meydana gelmektedir. Canlı aşı intranasal uygulanmaktadır (30).

Ülkemizde dört valanlı inaktif aşı uygulanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2021-2022 sezonu için onaylı aşılarda tablo 2.1.'de verilmiştir (29).

Aşılama zamanı genel olarak ekim ayının sonunda başlayıp influenza sezonu boyunca olabilmektedir. Çocuklarda ise 6 ay ile 8 yaş arasında, 2 doz arasında 4 hafta olacak şekilde aşılama önerilmektedir. Gebelerin 3.trimesterde aşılması önerilmektedir (29).

İnaktif ve rekombinan aşı, aşı veya içeriğine karşı daha önce ciddi alerjik reaksiyon (anafilaksi) geçirenlerde kontrendikedir. Aşı sonrası ateşli/ateşsiz şiddetli hastalık geçirenlerde; aşı sonrası 6 hafta içinde Guillain Barre Sendromu gelişenlerde ise dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 2.1.** 2021-2022 Sezonu İnfluenza Aşıları, ABD

Ticari ismi	Tipi	Yaş	Uygulama Yolu
Afluria Quadrivalent (Seqirus)	İnaktif aşı		İntramusküler
	0.25ml	6-35 ay	
Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	İnaktif aşı	>3 yaş	İntramusküler
	(0.5 ml)	>6 ay	
FluLaval Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	İnaktif aşı	>6 ay	İntramusküler
	(0.5 ml)		
Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	İnaktif aşı	>6 ay	İntramusküler
	(0.5 ml)		
Flucelvax Quadrivalent (Seqirus)	İnaktif aşı	>6 ay	İntramusküler
	(0.5 ml)		
Fluzone High-Dose Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	İnaktif aşı	>65 y	İntramusküler
	(0.7 ml)		
Fluad Quadrivalent (Seqirus)	İnaktif aşı	>65 y	İntramusküler
	(0.5 ml)		
Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	Rekombinan aşı	>65 y	İntramusküler
	(0.5 ml)		
FluMist Quadrivalent (AstraZeneca)	Canlı attenue aşı	2-49 y	İntranazal
	(0.2 ml)		

Canlı zayıflatılmış aşıların ise kontrendike olduğu durumlar aşağıda verilmiştir  
(29):

-Aşı veya içeriğine bağlı anafilaksi hikayesi olanlar

- Aspirin/salisilat kullanan çocuk veya adölesanlar
- 2-4 yaş arasında astım tanısı olanlar
- Gebeler, immünsüprese kişiler
- immünsüprese kişilerle temasta olanlar
- Beyin omurilik sıvısı ve nazo/orofarenks arasında aktif bir yola neden olan travma/hastalıklar
- Kohlear implantı olanlar
- 48 saat içerisinde oseltamivir/zanamivir, 5 gün içinde peramivir, 17 gün içerisinde baloksavir kullananlar

Antiviral tedavi, hospitalize olan influenza tanısı konmuş veya şüpheli, komplike, progresif ilerleyen tüm hastalara başlanmalıdır. Hastanede yatmayan ancak komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalara (aterosklerotik kalp hastalığı, böbrek yetmezliği, immünsüprese hasta vs.), 65 yaşından büyük veya 2 yaşından küçük hastalara, gebelere, postpartum ilk 2 haftada tedavi önerilmektedir. Tedaviye başlamak için en etkin dönem semptom başlamasıyla beraber ilk 48 saatlik periyottur. Bu dönemde tedavinin başlanması semptomların süresini kısaltıp olası komplikasyonlarını da azaltmaktadır (18, 32).

Influenza tedavisinde geleneksel tedaviler ve yeni geliştirilmiş tedaviler mevcuttur. Klasik tedaviler arasında adamantanlar (amantadin, rimantadin) ve nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir, son zamanlarda peramivir) bulunmaktadır. 2004-2005 influenza sezonu itibari ile adamantanlar direnç geliştirdiği için önerilmemektedir. Oseltamivire karşı direnç ise ilk kez 2007-2008 ve 2008-2009 sezonlarında görülmüştür. Oseltamivir ile diğer nöraminidaz inhibitörleri (NAI) arasında çapraz direnç görülmediği için genelde oseltamivir dirençli suşlar diğer NAI ilaçlara duyarlıdır (33).

Baloksavir marboksil (BAM) ise 2018' de Japonya ve Amerika' da kullanım onayı alan bir ön ilaçtır. Oral olarak alınıp vücutta aktif hali olan baloksavir aside dönüşmektedir. BAM, cap-dependent endonükleaz enzimini inhibe ederek etkisini

göstermektedir. Bu sayede viral replikasyon inhibe edilip enfekte hücrelerden viral salınım azaltılmaktadır (33).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından önerilen ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı dört ilaç bulunmaktadır: oseltamivir, zanamivir, peramivir, BAM (34).

Oseltamivir fosfat oral olarak kullanılır. Hap ve süspansiyon hali vardır. Tüm yaşlarda kullanım endikasyonu varken, profilaksi 3 aydan büyük kişilerde endikedir. Günde 2 kez 75 mg dozunda alınacak şekilde 5 gün tedavi önerilmektedir. Profilaksi dozu günde 1 kez 75 mg' dır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekir. Gebelerde ilk tercihtir (34, 35).

Zanamivir inhaler kullanılır. 7 yaşından büyükler için kullanım onayı mevcuttur. Profilaksi de ise 5 yaş ve üzerinde onamı vardır. Günde 2 kez 10 mg dozunda alınacak şekilde 5 gün tedavi önerilmektedir. Profilaksi dozu 1x75 mg' dır. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlara önerilmez (34, 35).

Peramivir intravenöz kullanılır. Günde tek doz 600 mg verilir. 2 yaşından büyükler için kullanım onayı vardır. Profilaksi için kullanım onayı yoktur (34, 35).

BAM oral tek doz (40-80 kg: 40mg; >80 kg: 80 mg) kullanılır. 12 yaşından büyükler için onayı vardır (34, 36).

### **2.1.2. Koronavirüs**

Koronavirüs, *Coronaviridae* (*Nidovirales*) ailesinde bir üst solunum yolu virüsüdür. Alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere 4 tipi mevcuttur. Bunlardan alfa ve beta memeli canlıları, gamma kuşları, delta ise hem memeli hem de kuşları enfekte eder. Koronavirüs, zarflı, pozitif polariteli RNA virüsüdür. RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahip olan virüstür (27-32 kb). Alfa ve beta koronavirüsler insanlarda hastalık yapan koronavirüs tipleridir. Beta koronavirüsler içerisinde şiddetli akut solunum yetmezliği koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu solunum yetmezliği koronavirüsü (MERS-CoV) de bulunmaktadır (37).



İnsanlarda hastalık yaptığı gösterilmiş yedi koronavirüs serotipi mevcuttur. Bunlar HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) ve MERS-CoV' dur (38).

Koronavirüs, genelde asemptomatik veya hafif olarak geçirilirken orta-ağır üst solunum yolu enfeksiyonu tablolarına da neden olabilmektedir. Yaşlılarda, bebeklerde, immün sistemi baskılanmış kişilerde ağır alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Koronavirüs insanlardaki akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10' unu oluşturmaktadır. İnfluenza benzeri hastalıkların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Toplumdan kazanılmış pnömoniye, KOAH alevlenmelerine, astım ataklarına neden olabilmektedir. (38, 39). Rhinovirüsler gibi akut otitis media yapabilmektedir (38). Koronavirüs respiratuvar sistem dışında enterik ve sinir sistemini de etkileyebilmektedir. Akut demyelinizan ensefalomyelit (ADEM), Kawasaki ile ilişkili vakalar belirtilmiştir. Diğer sistemleri de etkileyerek, kendini ishal ile de gösterebilmektedir (38, 40).

Koronavirüsün etkin bir tedavisi olmamakla beraber destek tedavisi verilebilir. Önemli olan el yıkama ve nazal sekresyonlarla kirlenmiş yüzeylerin temizlenmesi ile korunma yöntemidir (38).

#### **2.1.2.1. SARS-CoV-2 (COVID-19)**

İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde görülen ve ardından tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi 21 Ocak 2022 tarihi itibarıyla DSÖ verilerine göre 340,543,962 kişiyi etkilemiş ve 5,570,163 kişinin ölümüne neden olmuştur (41). 1918 İnfluenza (İspanyol gribi) salgından sonra en büyük salgın olarak karşımıza çıkmıştır. İlk vaka 2019 aralık ayında ortaya çıkmış ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020' de pandemi olarak kabul edilmiştir (42). DSÖ, SARS-CoV-2 virüsünün varyantlarını, dikkate alınması gereken varyantlar (variants of interest: *VOIs*) ve endişe verici varyantlar (variants of concern: *VOCs*) olarak iki gruba ayırmıştır. Dikkate alınması gereken varyantlarda, beklenen/tahmin edilen genetik değişiklikler virüsün yayılımını, hastalık şiddetini ve bağışıklık sisteminden kaçışını etkilemektedir. Bu varyantların birçok ülkede toplumsal bulaşa neden olduğu ve prevalansının arttığı görülmüştür. Dikkate

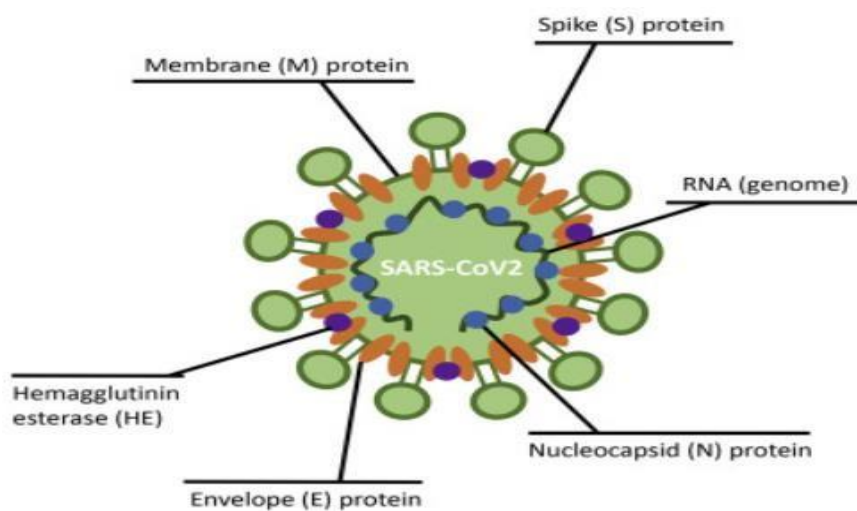
alınması gereken varyantlar içerisinde mu ve lamda varyantlarını sayabiliriz. Endişe verici varyantlar ise bulaştırıcılığı artmış, virülansı değişmiş, farklı klinik prezentasyonlarla kendini gösterebilen ve alınan halk sağlığı ve toplumsal önlemlerin etkinliğinin azaldığı varyantlardır. Bu varyantalar içerisinde alfa, beta, gamma, omicron varyantları sayılabilir (43).

SARS-CoV-2 diğer koronavirüslerden farklı olarak anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne yüksek afinite göstermekte ve S1/S2 spike bölgesinde polibazik kesim bölgesi bulunmaktadır. Bunlar da infektivitesini ve konak hücre çeşitliliğini arttırmaktadır (44) (Şekil 2.3.).

Li ve arkadaşları Wuhan kentinde COVID-19 pnömonisi görülen 425 hastayla yapmış oldukları çalışmada ortalama yaşın 59, vakaların %56' sının ise erkek olduğunu tespit etmişlerdir. İnkübasyon periyodu 4-7 gün arasında değişmekle beraber ortalama 5,2 gün olduğu görülmüştür (45).

SARS-CoV-2 tanısında en çok kullanılan yöntem nazofarengeal ve/veya orofarengeal alınan örneklerle yapılan RT-PCR testidir. Tükürük örnekleri de kullanılabilir (46).

Hastalığın en sık semptomları arasında ateş, öksürük, nefes darlığı bulunmaktadır (44).



**Şekil 2.3.** SARS-CoV-2' nin yapısı. S protein ACE2 reseptörüne bağlanma; E ve M protein virüse şeklini verme; HE hücreye diğer bir giriş mekanizması; N protein RNA genomunun yapısına katılır (47).

COVID-19 hastalığında respiratuvar olmayan semptomlar da görülebilmektedir. Bu semptomlardan en önemlisi ishaldir. Virüsün direkt gastrointestinal sisteme etkisi, indirekt olarak nörolojik sisteme etkisi veya sitokinlere bağlı ishali olabileceği düşünülmüştür. Net olmasa da dışkıda yüksek viral RNA bulunması fekal-oral bulaşabileceğini de düşündürmüştür.

Koku, tat kaybı da COVID-19 hastalığının belirtileri arasındadır (48). Koku kaybı %25 hastada ilk semptom olarak karşımıza çıkmaktadır (49). Giacomelli ve arkadaşlarının hospitalize edilen 59 COVID-19 hastası ile yapmış olduğu çalışmada 20 hastada (%33.9) koku ve/veya tat duyusunda kayıp; 11 hastada (%18.6) ise her iki duyunun kaybı görülmüştür (50).

SARS-CoV-2 ile enfekte kişiler ensefalit, menenjit, serebrovasküler olay (SVO), Guillain Barre Sendromu ile de karşımıza çıkabilmektedir (51).

SARS-CoV-2, ACE2 reseptörleri aracılığıyla miyokarda direk hasar oluşturmakta ve immün disregülasyon, sitokin fırtınası, oksijen arz-talep dengesini bozması sonucunda kardiyovasküler hastalıklara neden olabilmektedir. Myokardit, aritmiler, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği ile prezente olabilmektedir (52, 53).

COVID-19 hastalığı ayaktan asemptomatik geçirilebileceği gibi hafif-orta şiddette ve komplikasyonlarla (ARDS, myokardit, pulmoner tromboemboli vs.) hospitalizasyon hatta yoğun bakım ihtiyacı doğurabilmektedir (54). DSÖ, COVID-19 hastalığını *hafif, orta, şiddetli* ve komplikasyonlarla giden *kritik hastalık* olarak sınıflanmıştır. Bu sınıflamaya göre hastanın viral pnömoni bulguları ve hipoksisi yoksa hafif hastalık; viral pnömonisi olup oda havasında  $SO_2 \geq 90\%$  ise orta şiddetli hastalık; pnömoni semptomları olup solunum sayısı  $>30/dk$  veya oda havasından  $SO_2 < 90\%$  ise şiddetli hastalık olarak sınıflanmıştır. Hastanın kliniğine sepsis, septik şok, ARDS, tromboembolizm ve çoklu organ yetmezliğinden biri veya birkaçı eşlik ediyorsa kritik hastalık olarak kabul edilmiştir (55).

COVID-19 hastalığının şiddetini ön görmede bazı klinik, radyolojik ve serum parametreleri kullanılabilir. Takipne, hipoksemi, D-Dimer (1000ng/ml), C-reaktif protein (CRP>normalden 10 kat), ferritin yükseklikleri ( $>500$  ng/ml), lenfopeni

(<800/ $\mu$ l), görüntüleme bilaterale yaygın akciğer tutulumu (>50% tutulum) kötü prognostik göstergeler olarak kabul edilmektedir (56).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında da 14'ü ağır şiddette olmak üzere toplam 43 COVID-19 hastası değerlendirilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), D-dimer, İnterlökin-6, İnterlökin-10 düzeylerinin hastalığı ağır geçirenlerde daha yüksek olduğu; albümin düzeyinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (57).

COVID-19 pandemisinde mortalite ve morbiditenin gün gittikçe artması aşı ve ilaç çalışmalarını hızlandırmıştır. Birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi tedaviden daha da önemli olan şey bulaşın engellenmesi ve aşı ile korunmaktadır.

12 Ocak 2022 tarihi itibarıyla DSÖ tarafından acil kullanım onayı alan 9 aşı bulunmaktadır (58). DSÖ verilerine göre 18 Ocak 2022 tarihi itibarıyla her 100 kişiden 51,4' ü tam doz aşısını yaptırmıştır (59). Güncel Türkiye verilerine bakıldığında ise (21 Ocak 2022) toplam 140,5 milyon aşı yapılmış olup en az 1 doz aşı yapılanların oranı %92,3 ve 2 doz aşı yapılanların oranı %84,1' dir (60).

Aşı çalışmaları devam ederken daha önce antiviral etkinliği gösterilmiş ajanlar tedavide kullanılmıştır. COVID-19 pandemisinde kullanılan tedaviler Tablo 2.2.' de verilmiştir (47, 61, 62). Bunlardan bazıları hidrosiklorokin, azitromisin, favipravir gibi ilaçlardır. Ancak bu ilaçların COVID-19' a karşı etkinlikleri gösterilememiştir. Hidrosiklorokin tek ya da azitromisinin ile kombinasyonu antiviral ve antiinflamatuvar etkinliği düşünülerek uzun bir süre kullanılmış ancak malign ventriküler aritmi yapması sonucu ölümlere yol açması nedeniyle DSÖ 17 Haziran 2020' de kullanımını durdurmuştur (63).

Favipravir intrasellüler fosforilasyon ile aktif hale gelen ve oral yolla alınan bir ön ilaçtır. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek etkinliğini göstermektedir (62). Uzun bir dönem başta ülkemiz olmak üzere tüm dünyada kullanılmıştır.

Özlüsen ve arkadaşlarının, favipravirin COVID-19 hastalarında etkinliğini değerlendirdikleri derlemede orta ve ağır COVID-19 hastalarında, favipravirin mortaliteyi ve mekanik ventilatör ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir (64). Bu ve

benzeri favipravirin etkinliğinin gösterilemediği çalışmalar olmakla beraber bazı klinik çalışmalarda favipravirin semptom süresini azaltabileceği bildirildiğinden, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hekim kararı ile favipravirin kullanılabilirliği önerilmiştir (65).

**Tablo 2.2.** COVID- 19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç Adı	Grubu	Etki mekanizması	Dozu
(Hidroksi)klorokin	Viral giriş inhibitörleri	ACE2 reseptörünün glikolizasyonu, endosomların alkalizasyonu ile hücre girişinin inhibisyonu	Hidroksiklorokin 1-5 gün: 2x200 mg oral Klorokin 1-5 gün : 2x500 mg oral
Favipravir	RNA polimeraz inhibitörü	Guenozin nükleotid analogu, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu	1. gün 2x1600 mg oral 2-7. gün (10 güne uzayabilir) 2x600 mg
Lopinavir/ritonavir	Proteaz inhibitörleri	Viral protein sentezini inhibe eder	1-10 gün (14 güne uzayabilir) 400/100 mg 2x1 oral
Azitromisin	Antiviral ve immünmodülatör	Endozomların alkalizasyonu	1. Gün 500 mg, 2-5. Gün 2x250 mg oral
Kortikosteroidler	İmmünmodülatör		
İntravenöz İmmünglobülin(IVIG)	İmmünmodülatör		
Tocilizumab	İmmünmodülatör	İnterlökin 6 (IL-6) inhibitörü	8 mg/kg tek doz intravenöz
Anakinra	İmmünmodülatör	İnterlökin 1 (IL-1) inhibitörü	
Barisitinib/tofasitinib	İmmünmodülatör	Janus Kinase (JAK) inhibitörleri	Barisitib:1-14 gün 4mg oral
Nitazoksanid	İmmünmodülatör	Viral replikasyon, sitoplazmik RNA duyarlı amplifikasyon, tip 1 IFN yolaklarını etkileyerek yapar	

İmmünmodulator olarak kortikosteroidler, IVIG, tocilizumab, barisitinib, anakinra ve hastalığı geçiren kişilerden elde edilen konvelasan plazma pandemi döneminde kullanılan diğer tedaviler arasındadır (47, 66).

Ocak 2022 itibariyle, ayaktan COVID-19 hastalığında kullanılan virüs spesifik tedavi rejimlerini **oral antiviral ajanlar, monoklonal antikolar, remdesivir ve diğer tedaviler** olarak sınıflandırabiliriz (Tablo 2.3.).

**Tablo 2.3.** Hastane Dışı COVID-19 Hastalarında Güncel Tedavi Rejimleri

Grup	Etki Mekanizması	Dozu
Oral antiviral ajanlar <b>nirmatrelvir-ritonavir (300+100mg)</b> <b>molnupiravir</b>	Proteaz inhibitörü Nükleozid analogu	2x1, 5 gün, oral 2x800mg, 5 gün, oral
Monoklonal antikolar <b>sotrovimab</b> <b>casirivimab-imdevimab</b> <b>bamlanivimab-etesevimab</b>	SARS-CoV-2' nin spike proteinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar	500mg, tek doz, iv 600-600mg, tek doz, iv/sc 700-1400mg, tek doz, iv
<b>Remdesivir</b>	RNA polimeraz inhibitörü	İlk gün 1x200mg 2. ve 3. Gün 1x100mg, iv
Diğer <b>Fluvoksamin</b> <b>sistemik kortikosteroidler</b> <b>inhale kortikosteroidler</b> <b>kolşisin</b> <b>ivermektin</b> <b>konvelasan plazma</b> <b>hidroksiklorokin</b> <b>azitromisin</b>		

Oral antiviral ajanlar arasında kombine proteaz inhibitörü olan **nirmatrelvir-ritonavir** kombinasyonu ve bir nükleozid analogu olan **molnupiravir** bulunmaktadır. Her iki tedavinin COVID-19 semptomlarının başlamasıyla ilk 5 gün içinde başlanması

önerilmektedir. Her iki tedavi, hafif veya orta şiddette COVID-19 tablosunda olup şiddetli hastalık geçirme riski olan hastalara önerilmektedir (67). Banel ve arkadaşlarının çift kör plasebo kontrollü molnupriavir çalışmasında, molnupravirin hem hastaneye yatma riskini hem de ölüm riskini azalttığı görülmüştür (68).

Monoklonal antikorlar ise SARS-CoV-2' nin spike proteinlerine karşı geliştirilmiştir. FDA, hafif-orta COVID-19 kliniğine sahip şiddetli hastalık geçirme riski olan hastalar için **sotrovimab, casirivimab-imdevimab, bamlanivimab-etesivimab** acil kullanım onayı vermiştir.

Bu ajanlar içerisinde sadece sotrovimabın, Omicron varyantına karşı etkinliği bulunmaktadır. Bu ajanlar da oral antiviral tedaviler gibi mümkün olan en kısa sürede (semptom başlangıcından sonraki ilk 5 gün içinde) başlanmalıdır. Gupta ve arkadaşlarının sotrovimabla yapmış oldukları plasebo kontrollü çift kör çok merkezli çalışmasında hafif/orta şiddetli COVID hastalarında sotrovimabın hastalık progresyon riskini azalttığı gösterilmiştir (69). Ganesh ve arkadaşlarının şiddetli klinik için risk taşıyan COVID-19 hastalarda bamlanivimab ve casirivimab-imdevimab etkinliğini değerlendirdikleri retrospektif çalışmada her iki ajanın COVID-19 ilişkili hastane yatışlarını benzer oranda azalttığı görülmüştür (70).

**Remdesivir**, adenosin nükleotid analogu olup RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etkisini göstermektedir. Daha önceleri Ebola, Marburg viral enfeksiyonlarında kullanılmış olup günümüzde orta-ağır COVID-19 hastalığında verilmektedir (62, 66). Grein ve arkadaşlarının çalışmasında oksijen ihtiyacı olan 61 hastaya remdesivir verilmiş. Çalışmaya alınan 53 hastanın 36' sında (% 68) klinik iyileşme görülmüştür (71).

Sınırlı değere sahip diğer tedaviler içerisinde ise fluvoksamin, sistemik/inhale kortikosteroidler, konvelasan plazma, ivermektin, kolşisin, hidroksiklorokin, azitromisin sayılabilir (67).

Ocak 2022 tarihi itibarıyla yatan hasta yönetimi, genel önlemler ve COVID-19 spesifik tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır.

Genel önlemler içerisinde; uygun oksijen desteğinin sağlanması (nazal kanül, maske, NIMV, invaziv mekanik ventilatör), venöz tromboemboli profilaksisi verilmesi (düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin ve fondaparinux) ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyoterapi verilmesi yer almaktadır. Özellikle influenza sezonunda influenza ve COVID-19 belirtileri karışabileceği için influenza şüphesi durumunda ampirik influenza tedavisi verilmesi ve moleküler yöntemlerle influenza negatif çıkması halinde tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.

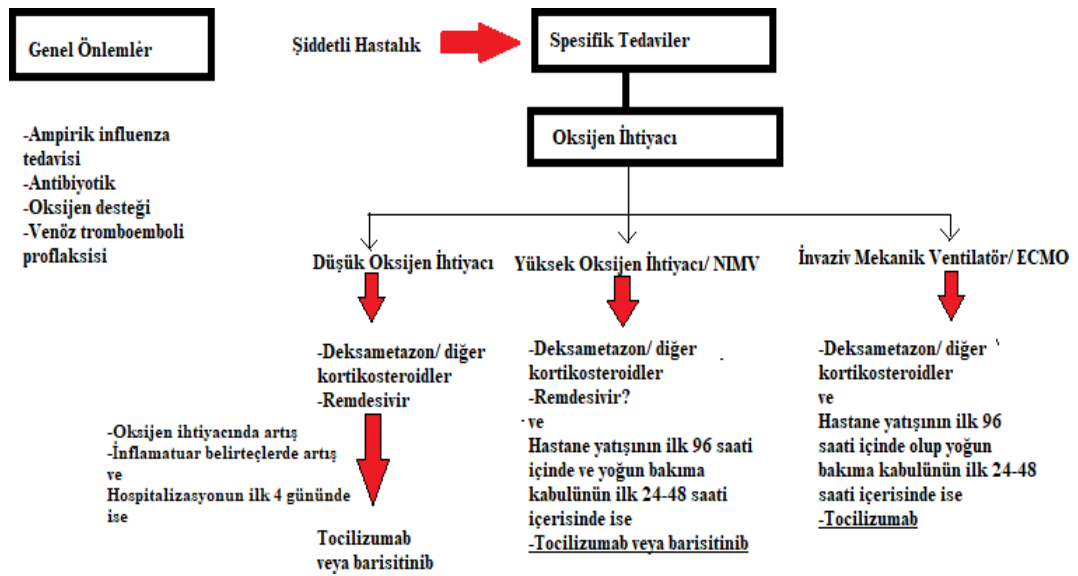
COVID-19 spesifik tedaviler ise oksijen ihtiyacı olan şiddetli COVID-19 hastalarına önerilmektedir. Bu tedaviler başlıca deksametazon, tocilizumab (anti-IL-6), barisitinib (JAK inhibitörü), remdesivirdir. Tedavi seçimi hastanın oksijen ihtiyacına göre değişmektedir.

Düşük oksijen ihtiyacı olan hastalara remdesivir ve deksametazon tedavisi önerilmektedir. Deksametazon, 6 mg dozunda oral veya IV 10 gün önerilirken; remdesivir intravenöz yolla ilk doz 200mg diğer dozlar ise 100mg olacak şekilde 5-10 gün önerilmektedir. Hastaneye yatışının ilk 96 saatinde olup akut faz reaktanları artan, son 24 saatte oksijen ihtiyacı 6 lt/dk artan veya oksijen ihtiyacı 10 lt/dk' nın üzerinde olan hastalarda tedaviye barisitinib/ tocilizumab eklenebilir.

Yüksek oksijen ihtiyacı olan veya NIMV ihtiyacı olan hastalarda deksametazon ile etkinliği tartışmalı olmakla beraber remdesivir verilebilir. Hastaların hastane yatışlarının ilk 4 gününde ve yoğun bakıma kabulünün 24-48 saatleri içerisinde ise tedaviye tocilizumab/ barisitinib eklenir. Barisitinib, JAK inhibitörü olup oral 4 mg dozunda 14 gün kullanılırken; tocilizumab, monoklonal IL-6 inhibitörü olup bir kez 8 mg/kg dozunda intravenöz yolla kullanılır.

İnvaziv mekanik ventilasyon veya ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulanan hastalarda ise tedavide deksametazon ve tocilizumab önerilmektedir (72) (Şekil 2.4.).





**Şekil 2.4.** COVID-19 Yatan Hastalarda Güncel Tedavi

### 2.1.3. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

RSV *Paramyxoviridae* ailesinden zarflı, negatif polariteli tek zincirli 15,2 kilobazlık (kb) genomu olan bir RNA virüsüdür (73, 74). İlk kez 1956' da şempanzelerde üst solunum yolu semptom ve bulgularıyla kendine gösteren bu virüse 'Şempanze nezle ajanı' denilmiştir. Daha sonra infantlardan izole edilen virüsün, doku kültüründeki sitopatojenik etkisi göz önüne alınarak 'Respiratuvar Sinsityal Virüs' denilmiştir (75). RSV' nin A ve B olmak üzere 2 alt grubu vardır (74). Genelde her salgında bir grup daha baskındır. RSVa daha yaygın ve genellikle daha şiddetli olan tiptir (76). RSV' nin birincil bulaş yolu nazofarengeal ve oküler membranların enfekte sekresyonları ile teması ile olmaktadır. Diğer bir bulaş yolu ise aerosol yolla bulaştır (77). Deride, giyside, enfekte cisimde uzun bir süre kalabilir. İnkübasyon periyodu 2-8 gündür (74). RSV tüm yaş gruplarını etkileyip akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olarak önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olur.

Şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu riski olan gruplar (77):

- 6 aydan küçük infantlar

-35 haftanın altında doğan infantlar

RSV en çok üst solunum hastalığı yaparak kendini öksürük, burun akıntısı, ateş ile gösterir. Çocuklarda 1/3 oranında akut otitis media kliniği verir. Bronşioilit, krup, pnömoni, apne, akut solunum yetmezliği yapabilir. KOAH alevlenmelerine neden olabilir (74, 77).

RSV tanısı koymak için geliştirilen testler aslında solunum yolu sekresyonlarındaki RSV' yi tespit etmeye dayalı yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında hücre kültürü, seroloji, solunum sekresyonlarının direk incelenmesi, elektron mikroskopi, direkt ve indirek immünfloresan antikor testleri, enzim bağımlı immünoassay (EIA), nükleik asit amplifikasyon testleri (örneğin, PCR) bulunmaktadır. Bu testler içerisinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle nükleik asit amplifikasyon testleri altın standarttır (78).

RSV tedavisinin temelini destek tedavisi oluşturmakla beraber en çok kullanılan ve çalışma yapılan ajanlardan biri ribavirindir. Ribavirin bir nükleozid analogudur. Ribavirinle yapılan çalışmaların bir kısmı etkin olduğunu göstermekle beraber bir kısmında ise etkinliği gösterilememiştir (79). Hall ve arkadaşlarının 33 infantla yapmış olduğu çalışmada ribavirin tedavisi alanlarda hastalığının şiddetinin daha az olduğu, oksijen saturasyonlarının daha yüksek olduğu, alt solunum yolu bulgularının daha az olduğu bulunmuştur (80). Meert ve arkadaşlarının çalışmasında ise RSV enfekte mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ribavirin tedavisi alanlar ile plasebo alanlar karşılaştırılmış. Hastane yatış süresi, yoğun bakım süresi, mekanik ventilatöre bağlı kaldığı gün sayısı, oksijen aldığı gün sayıları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (81).

Palivizumab, RSV-spesifik insan monoklonal antikoruna ile yapılan çalışmalarda da olumlu sonuç alınamamıştır. Lloren ve arkadaşlarının 59 çocukla farklı doz palivizumab ve plasebo ile yapmış olduğu çalışmada klinik sonuçlar bakımından herhangi bir fark bulunamamıştır (82).

## 2.2. Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS)

Hastane içi kardiyak arrest (HİKA) önemli bir hasta güvenliği ve halk sağlığı problemidir. 2003-2007 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde HİKA insidansı her 1000 hastada 6-7 olarak saptanmıştır. Avrupa'da ise HİKA insidansı her 1000 hastada yıllık 1,5-2,8 olarak saptanmıştır. Hastane içi kardiyak arrestlerin hastane dışı kardiyak arrestlere göre en önemli farkı, hastanede yaşamı tehdit eden olaylar meydana gelmesinden saatler veya günler önce yaşamsal belirtilerin bozulmasıyla erken tespit edilebilir ve bu nedenle önlenebilir olmasıdır. Hastaların yeterli şekilde izlenmesi ile risk altındaki hastaların erken tespiti sağlanmalıdır. Bu nedenle saf bir kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) ekibi yerine tercihen bir tıbbi acil durum ekibi (MET) veya hızlı yanıt ekibi (RRT) işlev görmelidir (83).

Kardiyak arrest öncesi 24 saat içerisinde fizyolojik (hipotansiyon, taşikardi, takipne, mental durum değişikliği, idrar çıkışında azalma) ve laboratuvar anormallikler (asidoz, hipoksi, hiponatremi, hiperkalemi, kreatinde artma) meydana gelmektedir (84, 85). Hastanede yatan hastaların kötüleşmesini önlemek; *respiratuvar ve kardiyak arrestleri* azaltmak, plansız yoğun bakım yatışlarını azaltmak için erken uyarı skorları geliştirilmiştir. Amerika Kalp Cemiyeti, 2015' te kardiyopulmoner resüsitasyon kılavuzunda güncelleme yaparak hastane içi yaşam zincirine 'erken tanıma ve önlemeyi' bir halka olarak eklemiştir (86).

Erken uyarı skorları ilk olarak 1995 yılında Avustralya'da "medikal acil ekip" kavramı içerisinde kullanılmaya başlanmış, sonrasında başka ulusal sağlık sistemlerinde de kabul görmüş ve farklı isimlerle (örneğin; *rapid response, outreach service, medical emergency team*) kullanılmıştır. Tetikleme ve izleme ("track and trigger system") sistemleri olarak da adlandırılan bu sistemler ülkemizde "hızlı yanıt sistemleri" olarak adlandırılmıştır (87, 88). Bu skorlama sistemlerinde bazıları Erken Uyarı Skoru (EUS), MEUS, Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS), Basit Klinik Skor ( The Simple Clinical Score, SCS), Worthing Fizyolojik Skorlama Sistemi (PSS), Elektronik Entegre Monitorizasyon Sistemi'dir.

MEUS, hastanın yatak başında hızlıca değerlendirmesine olanak sağlamaktadır. Hastanın bakılan vital değerleri (sistolik kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, ateş) ve bilinç durumu baz alınmaktadır. Bilinç durumunu değerlendirmede AVPU skoru kullanılmaktadır (alert, voice, pain, unresponsive) (89).

MEUS ile hastalar en düşük 0 en yüksek de 14 puan alabilmektedir (Tablo 2.4.). Subbe ve arkadaşlarının çalışmasında, MEUS  $\geq 5$  olan hastaların ölüm riskinin 5.4 kat, yoğun bakıma yatışının ise 10.9 kat daha yüksek görülmüştür (90).

**Tablo 2.4.** Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEUS)

	3	2	1	0	1	2	3
Sistolik Kan Basıncı (mmHG)	<70	71-80	81-100	101-199		$\geq 200$	
Kalp hızı		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	$\geq 130$
Solunum Hızı		<9		9-14	15-20	21-29	$\geq 30$
Ateş ( $^{\circ}\text{C}$ )		<35		35-38,4		>38,4	
AVPU skoru				Uyanık	Sese tepki	Ağrıya tepki	Yanıt yok

Ho ve arkadaşlarının 2011-2013 yılları arasında Malawi'de SARI epidemiyolojisi, influenza enfeksiyonu için risk faktörleri ve klinik şiddeti değerlendirdiği çalışmada MEUS 4' ün üzerinde olan hastalar klinik olarak şiddetli hastalık olarak değerlendirilmiş. SARI olan 1126 hastanın 238 tanesi klinik olarak şiddetli olarak değerlendirilmiş. Aynı çalışmada 163 influenza pozitif SARI olgusunun 40 tanesinde (%24,5) MEUS > 4 ve üzerinde görülmüştür. (91).

Gardner-Thorpe ve arkadaşlarının 334 acil ve elektif cerrahi girişim planı olan hastayla yapmış olduğu prospektif çalışmasında kritik bakıma alınan hastalarda MEUS için eşik değerleri kıyaslanmış. Eşik değer 4 alındığında duyarlılığın %75, özgüllüğün ise %83 olduğu görülmüştür. Eşik değer arttıkça duyarlılık düşerken özgüllük

artmaktadır. MEUS  $\geq 4$  olan hastaların mortalite ve hastanede yatış süresinin daha fazla olduğu görülmüştür (92).

Cooksley ve arkadaşlarının 840 onkoloji hasta üzerinde yapmış olduğu retrospektif çalışmada ise MEUS ile hastane mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yoğun bakıma kabul edilen ve hastanede ölen hastaların MEUS değeri incelendiğinde ortanca değerin 5 olduğu saptanmıştır (93).

Burch ve arkadaşlarının çalışmasında da MEUS değeri arttıkça mortalitenin arttığı gösterilmiştir. MEUS  $\geq 5$  olan hastalarda mortalite 4,6 kat daha yüksek saptanmıştır (OR:4.6 %95 CI:2.7-7.8) (89).

### **2.3. Nutrisyonel Risk Skoru-2002 (NRS-2002)**

Malnutrisyon, kişinin aldığı ve ihtiyacı olan enerji ve besinler arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır. Malnutrisyon nedenleri arasında travma, enfeksiyon, inflamasyon sonucu değişen metabolizma, yetersiz beslenme, artmış ihtiyaç, azalmış besin absorpsiyonu, artmış nutrisyonel kayıplar ve kullanılan ilaçlar sayılabilir (94, 95).

Malnutrisyon sonucunda kas ve yağ kitlesinde azalma görülür. Hem kas kitlesinde azalma hem de mikro besin (örneğin: tiamin) eksikleri sonucu kilo kaybı, kardiyorespiratuvar yetmezlik görülebilir. Pankreatik ekzokrin bez fonksiyonun etkilenmesi, intestinal kan akımının değişmesi, bağırsak villüslerinin yapısının bozulması sonucu ishal meydana gelebilmektedir. İshal sonucunda ise hastada malnutrisyon ağırlaşmaktadır. Malnutrisyon hücre aracılı savunma, kompleman, sitokin ve fagosit mekanizmalarını etkileyerek enfeksiyon riskini arttırmakta ve yara iyileşmesini geciktirmektedir.

Malnutrisyon aynı zamanda apati, depresyon, anksiyete gibi psikolojik sorunlara da neden olmaktadır (95).

Malnutrisyonun getirmiş olduğu riskleri en aza indirmek ve gerekli müdahalelere başlamak adına birçok ölçek geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA), Nutrisyonel Risk İndeksi (NRI), Subjektif Global

Değerlendirme (SGA), Maastricht İndeksi (MI) dir. Bu ölçeklerle hastanede yatan hastalarda nutrisyonel durumu değerlendirmek adına bir uzlaşya varılamamıştır (96). Bu amaçla Kondrup ve arkadaşları tarafından 2002 yılında, Nutrisyonel Risk Tarama (NRS-2002) geliştirilmiştir (97). Avrupa Paranteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN) tarafından da hastanede yatan hastaların nutrisyonel durumunu değerlendirmek adına önerilmiştir (98).

Bu tarama ölçeği iki bölümden oluşmakta ve ilk bölümü geçen hastalar final değerlendirmeye alınmaktadır. İlk bölümde hastanın VKI, son 2 ayda kilo kaybı, son 1 hafta içinde besin alımında azalma ve şiddetli hastalık değerlendirilir. Bu dört kriterden birine yanıt evet olarak alındığında ise hastalık şiddeti ve besin azalmasındaki veya kilo kaybındaki orana göre puanlama yapılır. Hasta 70 yaşından büyükse yaşa göre ayarlanmış skor hesaplanır (aldığı puana 1 eklenir). 3 ve üzerinde skor alan hastalar nutrisyonel açıdan risk altında olduğu kabul edilip nutrisyonel tedavinin başlanması önerilir (97, 98).

Gür ve arkadaşlarının genel cerrahi servisine kabul edilen hastaları değerlendirdiği prospektif çalışmada; NRS-2002  $\geq 3$  olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada kanser hastalarında, özellikle de gastrointestinal kanseri olan hastalarda diğer hastalara göre nutrisyonel risk skorunun daha yüksek olduğu görülmüştür (96).

Pimentel ve arkadaşlarının COVID-19 nedenli hospitalize edilen hastalarda nutrisyonel risk ve obeziteyi değerlendirdiği çalışmada 41 hastanın 32' sinde NRS-2002 kullanılarak yüksek nutrisyonel risk olduğu saptanmıştır (99).

Mercadal-Orfila ve arkadaşları 1075 hasta ile NRS-2002 ile mortalite ve morbidite ilişkisini değerlendirmiş. NRS-2002  $\geq 3$  olan hastalarda intestinal yetmezlik, fistül, akciğer enfeksiyonları, böbrek yetmezliği, üriner enfeksiyon, hiperglisemi, hastanede ölüm ve 6 ay içinde ölüm oranları nutrisyonel riski düşük olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (100).

Cui ve arkadaşları KOAH tanısı olan ve non invaziv mekanik ventilatör (NIMV) uygulanan hastalarda NRS-2002 ve NIMV başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve

NRS-2002  $\geq 3$  olan hastalarda NIMV başarısızlığını anlamlı olarak daha fazla saptanmışlardır (101).

Papadimitriou-Olivgeris ve arkadaşlarının 4 influenza sezonunda influenza enfeksiyonuna bağlı mortaliteyi değerlendirildiği çalışmada malnutrisyonun mortaliteyi anlamlı bir şekilde etkilediği saptanmıştır ( $P < 0.001$ ; OR 25.0; 95% CI 4.5–138.8) (102).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya son 72 saat içinde erişkin acil servis veya dahiliye servislerine yatmış ve en az bir gece hastanede geçirmiş hastalardan uygun olanlar seçildi. Çalışmaya aşağıdaki uygunluk kriterlerini karşılayan ve koopere oryante olup çalışmayı kabul eden 2019-2020 sezonunda 64, 2020-2021 sezonunda 104 hasta olmak üzere toplam 168 hasta alındı.

##### *Uygunluk kriterleri:*

-18 yaşından büyük olmak

-İBH ile ilişkili *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) kodlarından birine sahip olmak (tablo 3.1.)

-İBH ile ilişkili aşağıda belirtilen semptom kriterlerini karşılamak

##### *Dışlama kriterleri:*

-Koopere, oryante olmayan hastalar

-Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

Semptom kriterleri için hastanın son 7 gün içinde İBH için belirtilen sistemik semptomlardan en az biri ve solunum semptomlarından en az birine sahip olması gerekmektedir. Sistemik semptomlar arasında **ateş/ateşli olma, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik; solunum semptomları arasında ise öksürük, boğaz ağrısı, nefes darlığı, burun akıntısı** yer almaktadır (3).



**Tablo 3.1.** İnfluenza Benzeri Hastalıkla İlişkili Olabilecek Tanı Kodları

18 yaş ve üzeri hastalar için	ICD 9 Kodu	ICD 10 Kodu
Akut üst veya alt solunum yolu hastalığı	382.9; 460-466	J00-J06, J20-J22, H66.90
Akut miyokard enfarktüsü veya akut koroner sendrom	410-411 ve 413-414	I20-I25.9
Akut astım veya alevlenmesi, şiddetlenmesi	493.92	J45.901
Akut kalp yetmezliği	428-429.0	I50-I50.9; I51.4
Pnömoni ve influenza	480-488	J09-J18
Bronşit ve KOAH alevlenmesi	490, 491.21 and 491.22,	J40; J44.0; J44.1
Akut solunum yetmezliği	518.82	J96
Kas ağrısı	729.1	M79.1
Akut metabolik yetmezlik (diyabetik koma, böbrek yetmezliği, asit-baz bozukluğu, su dengesindeki değişiklikler)	250.1- 250.3; 584-586; 276-277	E11.9, E10.9, E11.65, E10.65, E10.11, E11.01, E10.641, E11.641, E10.69, E11.00, E10.10, E11.69, N17.0, N17.1, N17.2, N17.8, N17.9, N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.6M N18.9, N19, E87.0, E87.1, E87.2, E87.3, E87.4, E87.5, E87.6, E87.70, E87.71, E87.79, E86.0, E86.1
Kas ağrısı	729.1	M79.1
Akut metabolik yetmezlik (diyabetik koma, böbrek yetmezliği, asit-baz bozukluğu, su dengesindeki değişiklikler)	250.1- 250.3; 584-586; 276-277	E11.9, E10.9, E11.65, E10.65, E10.11, E11.01, E10.641, E11.641, E10.69, E11.00, E10.10, E11.69, N17.0, N17.1, N17.2, N17.8, N17.9, N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.6M N18.9, N19, E87.0, E87.1, E87.2, E87.3, E87.4, E87.5, E87.6, E87.70, E87.71, E87.79, E86.0, E86.1
Bilinçte bozulma, konvulsiyon-havale, febril havale, bayılma ve kollaps	780.01-780.02; 780.09; 780.2; 780.31-780.32	R40.20, R40.4, R40.0, R40.1, R55, R56.00, R56.01
Dispne/solunumda bozulma	786.0	R06.0, R06-R06.9
Solunumda anormallik	786.00	R06.9
Nefes darlığı	786.05	R06.02
Başka bir tanı yoksa solunumda anormallik	786.09	R06.3, R06.00, R06.09, R06.83
Solunum semptomları/ göğüs semptomları	786.9	R06.89
Ateş veya nedeni bilinmeyen ateş veya belirtilmemiş	780.6-780.60	R50, R50.9
Öksürük	786.2	R05
Sepsis, Sistemik yanıt sendromu	995.90-995.94	R65.10, R65.11, R65.20, A41.9
SARS-CoV-2 (COVID-19)		U07.3

### 3.2. Yöntem

Çalışma prospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. Araştırmaya dahil edilen hastalara demografik bilgileri, hastalık semptomları, eşlik eden hastalıkları, influenza aşısı olup olmadıkları anket yöntemiyle soruldu (Ek-1). Bunların yanı sıra nutrisyonel risk durumu NRS-2002 ile kırılganlık durumları ise kırılganlık skalası ile değerlendirildi (Ek-2 ve Ek-3). Hastane kayıtlarından hastanın yatışındaki vital bulguları not alınıp modifiye erken uyarı skorları hesaplandı.

Hasta veya yakının onamı ile hastalardan orafarengeal ve nazofarengeal sürüntü alındı.

Numuneler akredite bir laboratuvar olan Düzen Laboratuvarı tarafından hizmet standartları çerçevesinde çalışıldı. Sürüntüler laboratuvara gönderilene kadar +4°C' de muhafaza edildi. 2019-2020 sezonunda RT-PCR ile influenza A (H1N1 ve H3N2), influenza B (B/Yamagata ve B/Victoria) ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) varlığı çalışıldı.

2020-2021 yılında ise COVID-19 pandemisi nedeni incelenen virüs sayısı arttırıldı. Bu sezonda influenza A (H1N1, H3N2), influenza B (Victoria/Yamagata) ve respiratuar sinsityal virüse ek olarak RT-PCR ile SARS-CoV-2, AV, MPV, PIV, BoV, RV ve diğer koronavirüsler de çalışıldı.

Hastalar taburcu/sevk veya ölüncüye kadar takip edildi. Hastaların tedavi sürecinde müdahalede bulunulmadı. Antiviral, antibiyotik, steroid tedavileri, proton pompa inhibitörü kullanma durumları ankete eklendi. Non invaziv mekanik ventilatör ve yoğun bakım ihtiyaçları, hastanede yatış süreleri, taburculuk öncesi kırılganlık kategorisi ve mortaliteleri hastane kayıtlarından ve/veya hastalarla görüşülüp bilgi edinilerek anketler tamamlandı.

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ise ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya ortanca değerleri ile

belirtilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar ve Ki-kare testleri kullanılmıştır. Non-parametrik veriler için 2 grup ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, 2' den fazla gruplarda ise Kruskal-Wallis testinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizi Spearman testi ile yapılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış olup grup karşılaştırmaları log-rank testi ile yorumlanmıştır. P değerinin 0,05` in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

#### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Çalışma Prof. Dr. Serhat Ünal`ın sorumlu araştırmacısı olduğu `Global İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı Projesi -2019-20, Türkiye` isimli projenin alt iş paketi olarak dizayn edildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından ` Global İnfluenza Hastane Sürveyans Ağı Projesi - 2019-20, Türkiye` Global , GO 19/1180 kayıt numaralı projenin alt iş paketi olarak 17 Aralık 2019 tarihinde kabul edildi (Ek-4).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Sosyodemografik ve Komorbidite Bulguları

ICD kodları kullanılarak yapılan tarama sonucunda 14 Aralık 2019 ile 12 Mart 2020 tarihleri arasında (2019-2020 influenza sezonu) 98 ve 22 Aralık 2020 ile 21 Mayıs 2021 tarihleri arasında (2020-2021 influenza sezonu) 141 hasta olmak üzere toplam 239 hastaya ulaşıldı.

2019-2020 sezonunda koopere olmaması veya çalışmayı kabul etmemesi nedeniyle 98 hastadan 21'ine anket uygulanamadı ve çalışmaya alınmadı. Anket uygulan hastalardan ise aşağıda verilen semptom kriterlerini karşılamayan 13 hasta için ankete son verilip örnek alınmadı. Çalışmaya 64 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 4' ü influenza B, 16' sı influenza A olmak üzere 20 hasta (%31,2) influenza; 4 hasta (%6,2) ise RSV pozitif saptandı.

2020-2021 sezonunda koopere olmaması veya çalışmaya katılmak istememesi nedeniyle 12 hastaya anket uygulanamadığı için çalışmaya alınmadı. Anket yapılan 129 hastadan 25 tanesi semptom kriterini karşılayamadığı için çalışmaya 104 hasta alındı. 97 hastanın nazofarengeal örneği çalışıldı ve 65 hasta SARS-CoV-2 pozitif saptandı.

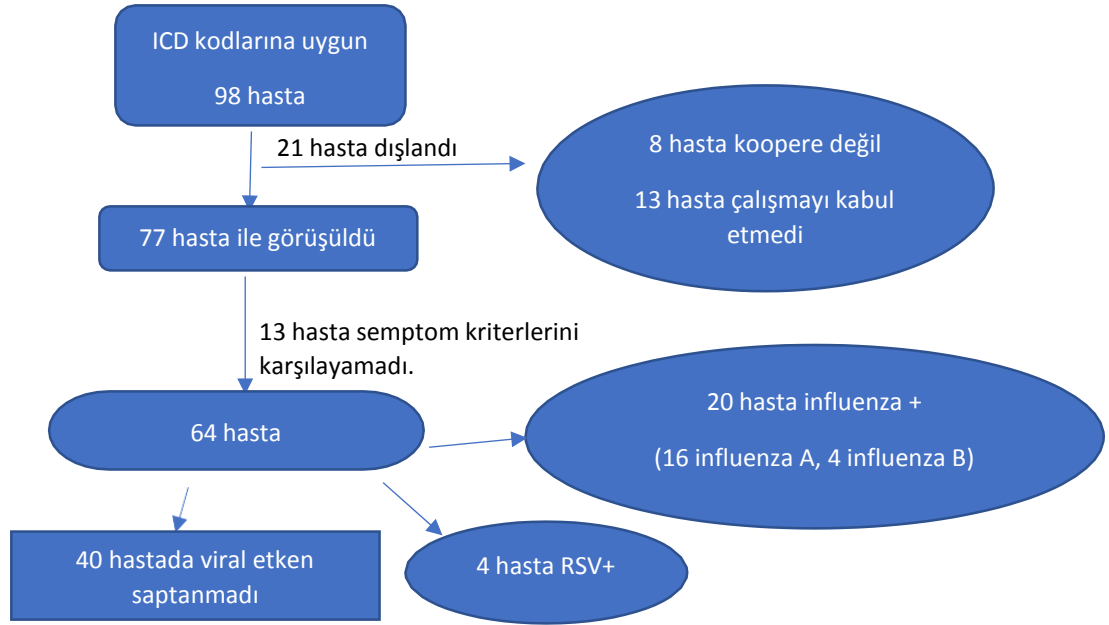
2019-2020 ve 2020-2021 influenza sezonlarında çalışmaya toplam 168 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastalar için akış şemaları şekil 4.1. ve şekil 4.2.' de gösterilmiştir.

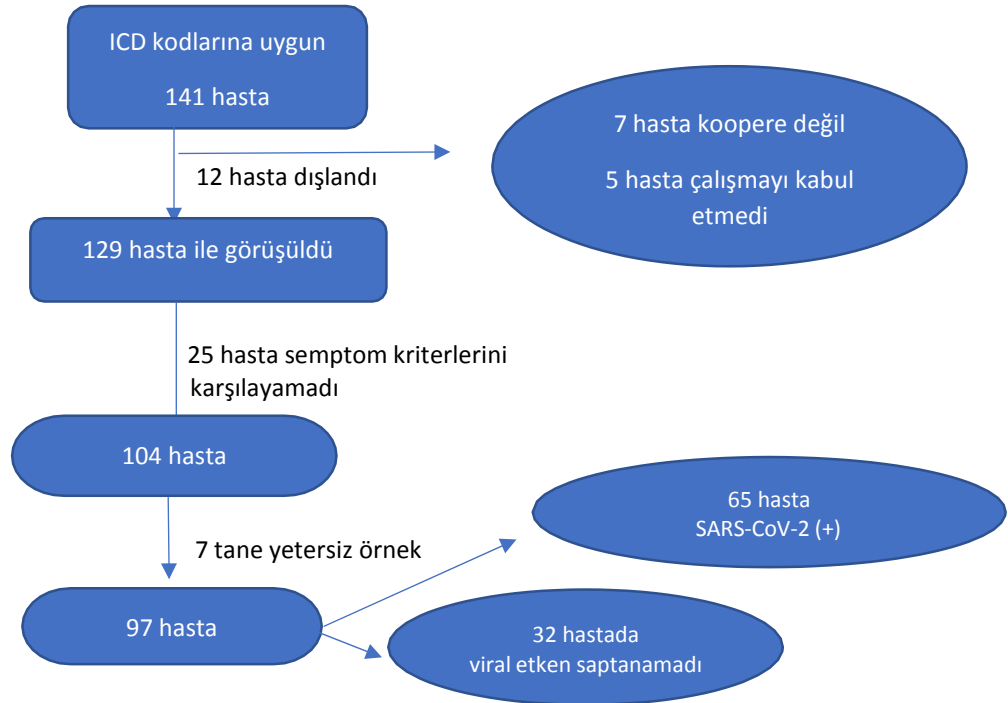
Çalışmaya dahil edilen hastaların 66 tanesi (%39,3) kadın, 102 tanesi (%60,7) erkekti. Çalışmaya alınan kadınların ortalama yaşı 59, erkeklerin ortalama yaşı 57, tüm hastaların ortalama yaşı ise 58 olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların 98 tanesi (%58,3) 65 yaşının altındaydı. Çalışmaya alınan hastalardan 2 tanesi gebeydi. 3 hasta ise huzurevinde kalıyordu.

En çok görülen komorbiditeler sırayla kardiyovasküler hastalık (%44), diyabet (%21,4), KOAH (%17,3), hematoloji dışı kanser (%14,3), astım (%11,3) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %22' sinin herhangi bir ek hastalığı

bulunmamaktaydı. 65 hastanın bir komorbiditesi, 66 hastanın ise 2 veya daha fazla komorbiditesi bulunmaktaydı.



**Şekil 4.1.** 2019-2020 İnfluenza Sezonu Çalışmaya Dahil Edilme Şeması



**Şekil 4.2.** 2020-2021 İnfluenza Sezonu Çalışmaya Dahil Edilme Şeması

Çalışmaya alınan hastalardan %42,3' ü hiç sigara içmemişken en az 1 yıldır sigarayı bırakmışların yüzdesi %42,9 olarak saptanmıştır. İBH benzeri semptom ile hastaneye başvuran ve çalışmaya dahil edilen hastalardan 25 tanesinin (%14,9) aktif sigara içtiği görüldü. Sosyodemografik bilgiler ve komorbiditeleri Tablo 4.1.' de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Hastaların Sosyodemografik Bilgileri ve Komorbiditeleri

Yüzde (n)	
<b>Cinsiyet (Kadın), yüzde</b>	%39,3 (66)
<b>Yaş, ortanca</b>	58
<b>Sigara</b>	
Aktif içiyor	%14,9 (25)
1 yıldır bırakmış	%42,9 (72)
Hiç kullanmamış	%42,3 (71)
<b>Komorbiditeler</b>	
Kardiyovasküler Hastalık (KVH)	%44 (77)
Diyabet (DM)	%21,4 (36)
KOAH	%17,3 (29)
Hematoloji dışı kanser	%14,3 (24)
Astım	%11,3 (19)
Nörolojik Hastalık	%6 (10)
Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)	%5,4 (9)
İmmun Yetmezlik (İY)	%3,6 (6)
Karaciğer Hastalığı	%2,4 (4)
Obezite	%2,4 (4)
Romatolojik Hastalık	%2,4 (4)
Lösemi	%0,6 (1)
Hemoglobinopati	%0,6 (1)
Diğer*	%5,4 (9)
*Diğer hastalıklar içerisinde hipotiroidi, hipertrioidi, kistik fibrozis, polisitemi vera (PV), kronik pankreatit, trombofili, benign prostat hiperplazisi (BPH), keratokonus yer almaktaydı. 2 hastada hipotiroidi bulunmakta, diğer hastalıklara sahip ise birer hasta bulunmaktaydı.	

Son hastalık öncesi kırılma durumu değerlendirilen hastaların %72,4' ünün kırılma kategorisinin 3 ve altında olduğu görüldü (Şekil 4.3.). 168 hasta içerisinde kırılma kategorisi 8 ve 9 olan herhangi bir hasta bulunmamaktaydı.



**Şekil 4.3.** Son Hastalık Öncesi Kırılganlık Kategorileri Dağılımı

2019-2020 influenza sezonunda çalışmaya alınan 64 hastanın %15,6' sının o sezon aşılandığı, %29,6' sının bir önceki sezon aşılandığı görülmüştür. 2020-2021 influenza sezonunda çalışmaya dahil edilen 104 hastanın %17,3' ünün o sezon, %13,4' ünün bir önceki sezon aşılandığı görülmüştür (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2.** İnfluenza Aşısı Durumu

İnfluenza Sezonu	O sezon aşı olanlar Yüzde (sayı)	Bir önceki sezon aşı olanlar Yüzde (sayı)
2019-2020 sezonu	<b>%15,6 (10)</b>	<b>%29,6 (19)</b>
2020-2021 sezonu	<b>%17,3 (18)</b>	<b>%13,4 (14)</b>

#### 4.2. Başvuru Sırasında Hastaların Semptomları

Hastalara anket yöntemiyle İBH ilişkili solunum ve sistemik semptom varlığı sorgulandı. Sistemik semptomlar içerisinde en sık semptom halsizlik (%79,8) olmakla birlikte halsizliği sırasıyla ateş (%68,5), baş ağrısı (%56), kas ağrısının (%49,4) takip ettiği saptandı. Solunum semptomları içerisinde ise en sık semptomun öksürük (%81,5) olduğu saptandı. Öksürüğü sırasıyla nefes darlığı (%64,9), burun tıkanıklığı (%35,7) ve boğaz ağrısı (%33,9) izledi. Çalışmaya alınan hastaların semptomları tablo 4.3.' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** İBH Nedenli Hastaneye Başvuran Hastalarda Başvuru Semptomları

Sistemik Semptomlar	Yüzde (Hasta sayısı)
Halsizlik	%79,8 (134)
Ateş	%68,5 (115)
Baş ağrısı	%56 (94)
Kas ağrısı	%49,4 (83)
Solunum Semptomları	Yüzde (Hasta sayısı)
Öksürük	%81,5 (137)
Nefes darlığı	%64,9 (109)
Burun tıkanıklığı	%35,7 (60)
Boğaz ağrısı	%33,9 (57)

### 4.3. Başvuru Sırasında Klinik Değişkenler

Hastane kayıtları ve hasta veya yakını ile görüşülerek başvuru sırasındaki klinik değişkenler kaydedildi. Bu klinik değişkenler arasında konfüzyon, apne, mekanik ventilasyon olmadan oksijen desteği, mekanik ventilatöre bağlanma, kan basınçları, solunum hızları, vazopressör destek alıp almadıkları değerlendirildi.

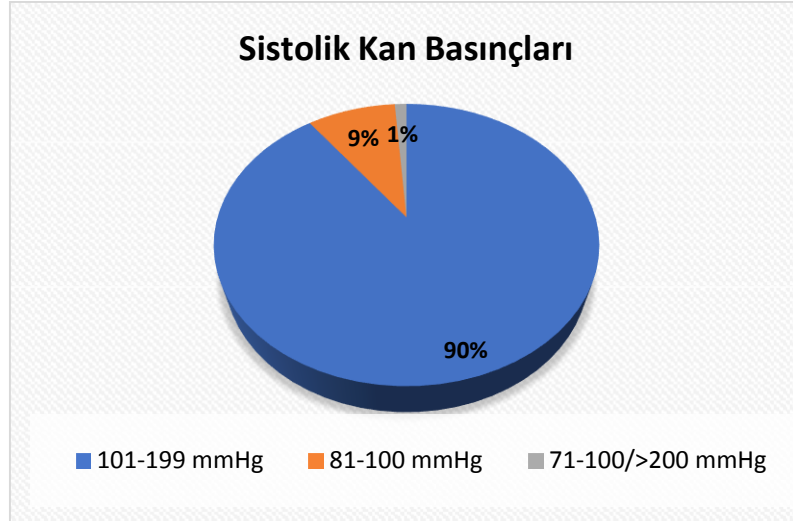
Çalışmaya dahil edilen hastalardan 8 (%4,8) tanesinde başvurusu sırasında konfüzyon, 2 (%1,2) tanesinde ise apne saptandı.

Başvuran hastaların %57,7' sinin oksijen ihtiyacı olduğu görüldü. 168 hastanın 36 tanesine (%21,4) başvuru sırasında *non invaziv* mekanik ventilatör uygulandığı saptandı.

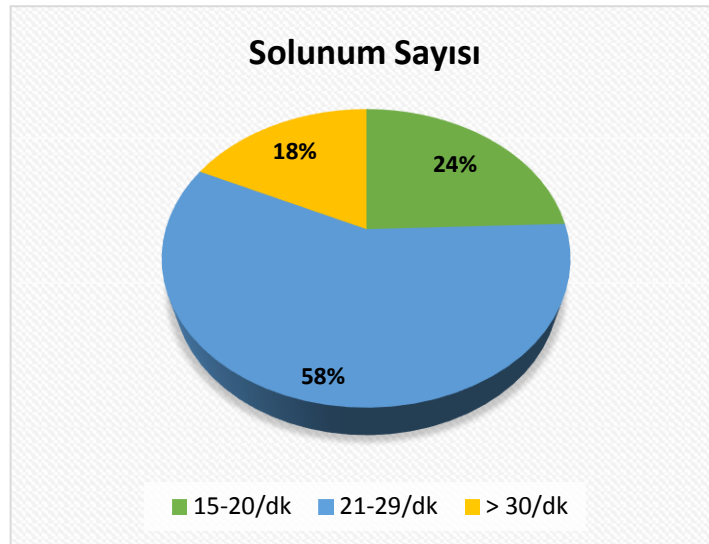
Hastaların başvurularındaki kan basınçları incelendiğinde %89,9' nun sistolik kan basınçlarının 101-199 mmHG arasında olduğu saptandı. Solunum sayıları değerlendirildiğinde ise %17,9' nun solunum sayısının 30 ve üzerinde olduğu görüldü.

Hastaların başvuru sırasındaki kan basınçları ve solunum sayıları Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.' te gösterilmiştir.





**Şekil 4.4.** İBH Nedenli Hastaneye Başvuran Hastalarda Sistolik Kan Basınçları



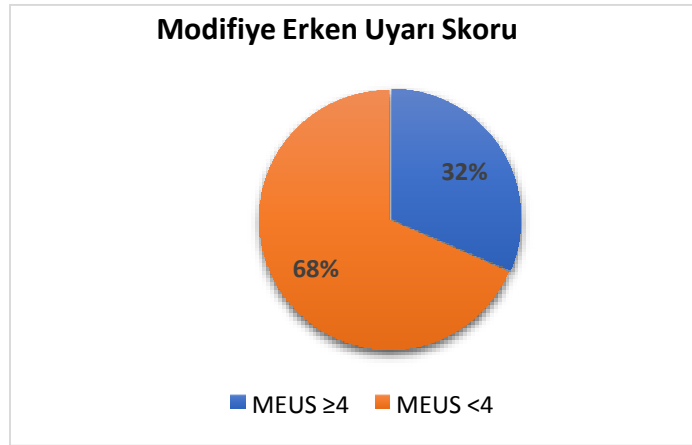
**Şekil 4.5.** İBH Nedenli Hastaneye Başvuran Hastalarda Solunum Hızları

#### 4.4. Başvuru Sırasında MEUS ve NRS-2002 Değerleri

Hastaların başvurularında sistolik kan basınçları, solunum hızları, nabızları, vücut sıcaklıkları ve AVPU skorları dikkate alınarak MEUS değerleri hesaplandı. Çalışmaya katılan 168 hasta en düşük 1 en yüksek ise 8 puan alabildi. Klinik olarak şiddetli kabul edilen, MEUS  $\geq$  4, hasta sayısının 53 olduğu görüldü. Başvuru sırasındaki MEUS değerleri Tablo 4.4. ve Şekil 4.6.' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** İBH nedenli Başvuran Hastalarda Modifiye Erken Uyarı Skoru

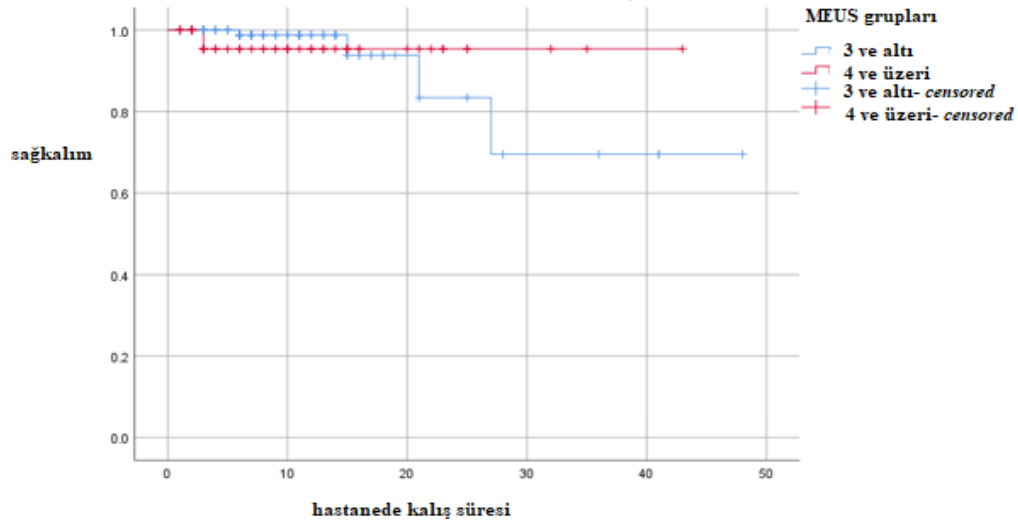
MEUS	Yüzde (hasta sayısı)
1	%20,2 (34)
2	%33,3 (56)
3	%14,9 (25)
4	%16,7 (28)
5	%8,9 (15)
6	%3,6 (6)
7	%1,8 (3)
8	%0,6 (1)
<b>Toplam</b>	<b>%100 (168)</b>

**Şekil 4.6.** MEUS Dağılımı

Modifiye erken uyarı skorunun yatış süresine etkisi incelendiğinde ise MEUS<4 olan grup ile MEUS  $\geq$  4 olan grup arasında anlamlı fark bulunamadı. ( $p=0,890$ ). MEUS<4 olan grubun ortalama yatış süresi 8 gün (en az: 1, en çok: 48 gün), MEUS  $\geq$  4 olan grubun ortalama yatış süresi 9 gün (en az: 1, en çok 43 gün) olarak saptandı.

MEUS ile mortalite ilişkisine baktığımızda ise MEUS < 4 olan dört hastanın öldüğü; MEUS  $\geq$  4 olan hastalardan ise 2' sinin öldüğü görülmüştür. İki grubun beklenen sağ kalım süreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir ( $p= 0,921$ ) (Şekil 4.7.).

Çalışmada hastaların nutrisyonel risk durumları NRS-2002 kullanılarak tarandı. 52 hastada final değerlendirmeye geçilemezken 72 hastanın (%42,9) nutrisyonel açıdan riskli olduğu görüldü.

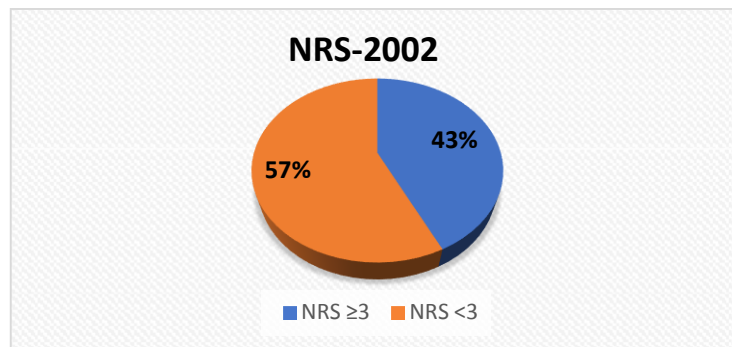


Şekil 4.7. MEUS grupları ile sağkalım ilişkisi

NRS-2002 skor dağılımı Tablo 4.5. ve Şekil 4.8.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. İBH nedenli Başvuran Hastalarda NRS-2002 Skorları

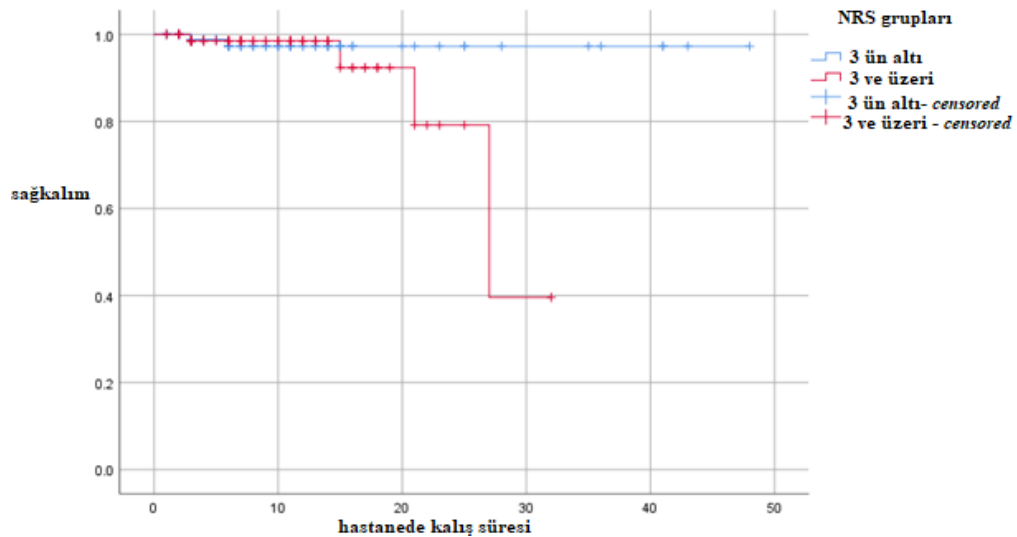
NRS-2002 skoru	Yüzde (hasta sayısı)
Final Değerlendirmeye Geçilemeyen (0)	%31 (52)
1	%7,7 (13)
2	%18,5 (31)
3	%22,6 (38)
4	%13,7 (23)
5	%6 (10)
6	%0,6 (1)
<b>Toplam</b>	<b>%100 (168)</b>



Şekil 4.8. İBH Nedenli Başvuran Hastaların Nutrisyonel Risk Açısından Dağılımı

NRS-2002 skorunun hastanede yatış süresini öngörmesini değerlendirdiğimizde ise nutrisyonel açıdan riskli grup (NRS-2002  $\geq 3$ ) ile diğer hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,379$ ). NRS-2002  $< 3$  olan grubun ortalama yatış süresi 8 gün (en az: 1, en çok: 48 gün), NRS-2002  $\geq 3$  olan grubun ortalama yatış süresi 8,5 gün (en az: 1, en çok: 32 gün) olarak saptanmıştır.

NRS-2002 skoru ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde ise skoru 3'ün altında olan 2 kişinin; skoru 3 veya daha yüksek olan 2 kişinin öldüğü görülmüştür. İki grup arasındaki sağkalım değerlendirildiğinde ise anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,174$ ) (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. NRS- 2002 grupları ile sağkalım ilişkisi

#### 4.5. Hastaların Yatışı Süresince Takibi

Hastaların yatış süresi incelendiğinde ortalama değer 8 gün olduğu (minimum 1 gün, maksimum 48 gün) saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %14,9'unda (25 hasta) yoğun bakım ihtiyacı geliştiği görüldü. 6 kişinin (%3,6) öldüğü saptandı (Tablo 4.6.).

Yatış sürecinde proton pompa inhibitörü (ppi) ve steroid kullanımı değerlendirildiğinde 89 hastaya (%53) kortikosteroid verildiği, 115 hastaya (%68,5) ppi verildiği görüldü (Tablo 4.6.).

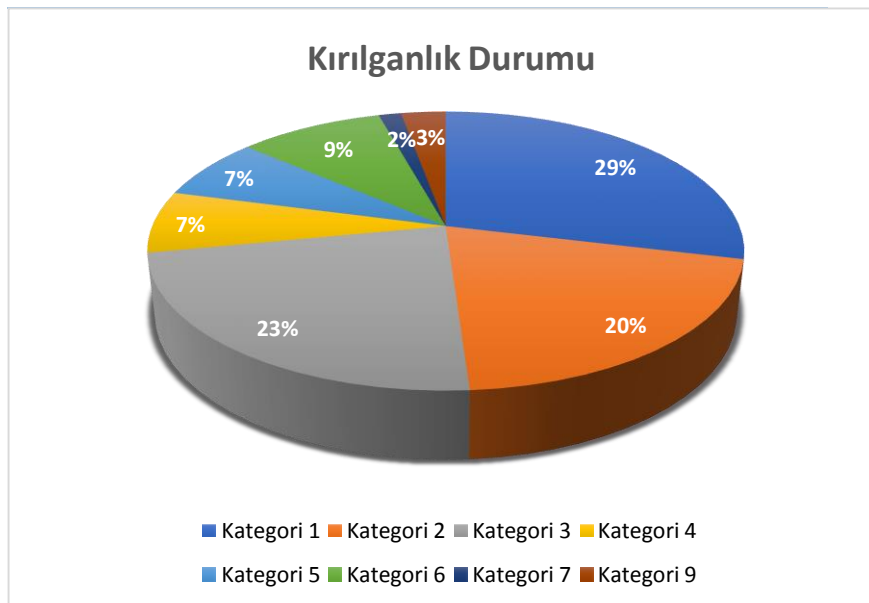
Hastaların İBH eşlik eden bakteriyemileri değerlendirildiğinde ise 14 hastanın (%8,3) kan kültüründe bakteri üremeleri tespit edildi (Tablo 4.6.).

Semptomların başlangıcı ile hastanede kaldıkları dönem göz önüne alındığında 139 hastanın (%82,7) antiviral tedavi, 96 hastanın (%57,1) antibiyotik tedavisi aldığı görüldü.

Çalışmaya katılan hastaların %82,7' sinin (139 hasta) taburculuk öncesi kırılglanlık durumu değerlendirildi. Değerlendirilen hastaların %59,5' inin kırılglanlık kategorisinin 3 ve altında olduğu saptandı (Şekil 4.10.).

**Tablo 4.6.** İBH Nedenli Başvuran Hastaların Yatış Sürecindeki Verileri

	Yüzde, n(kişi)
Yoğun Bakıma Yatan Hasta	%14,9 (25)
Ölen hasta	%3,6 (6)
Steroid kullanımı	%53 (89)
PPI kullanımı	%68,5 (115)
Eşlik eden bakteriyemi	%8,3 (14)
Antiviral tedavi	%82,7 (139)
Antibiyotik	%57,1 (96)



**Şekil 4.10.** Taburculuk öncesi Kırılglanlık Durumu

### YATIŞ SÜRESİ

Erkek ve kadın hastaların hastaneye yatış süreleri ortancaları arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,647$ ).

Yaş arttıkça hastanede kalış artmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $r=0,023$ ,  $p=0,76$ ). 65 yaş altı ve üstü hastalarının yatış süreleri ortancaları ve sağkalımları arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p=0,375$ ,  $p=0,379$ ).

Yatış semptomları ile yatış süreleri değerlendirildiğinde ise hiçbir semptomla anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İnfluenza pozitif olan hastalar ile negatif olan hastalar kıyaslandığında yatış süreleri ortancaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,62$ ) (Tablo 4.7.).

SARS-CoV-2 pozitif olanların ortanca hastane yatış süreleri 10 gün olup SARS-CoV-2 negatif olanların yatış süresi ortancasından (5,5 gün) anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0,009$ ) (Tablo 4.7).

RSV pozitif hastalar ile negatif hastalar değerlendirildiğinde yatış süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,952$ ).

Ek hastalığı olan hastalar ile olmayanların hastane yatış süreleri ortancaları kıyaslandığında ek hastalığı olanların anlamlı olarak daha uzun süre yattığı görüldü ( $p=0,038$ ) (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** SARS-CoV-2, İnfluenza, Komorbidite Varlığının Hastanede Kalış Süresine Etkisi

Değişken	Ortanca yatış süresi (min, maks) (gün)	P değeri
SARS-CoV-2 (+)	10 (2,48)	<b>0,009</b>
SARS-CoV-2 (-)	5,5 (1,41)	
İnfluenza (+)	9,5 (1,27)	0,62
İnfluenza (-)	8 (1,48)	
Komorbidite (+)	9 (1,48)	<b>0,038</b>
Komorbidite (-)	6 (2,36)	
<b>Tüm Hastalar</b>	<b>8 (1,48)</b>	

Komorbidite sayısı ile hastane kalış süresi arasında pozitif yönde korelasyon olmakla beraber bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r=0,119$ ,  $p=0,123$ ).

Bir komorbiditesi bulunan hastalar ile iki veya daha fazla komorbiditesi olan hastalar kıyaslandığında iki grup arasında hastane yatış süresi ( $p=0,764$ ) ve sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,350$ ).

### **SAĞKALIM**

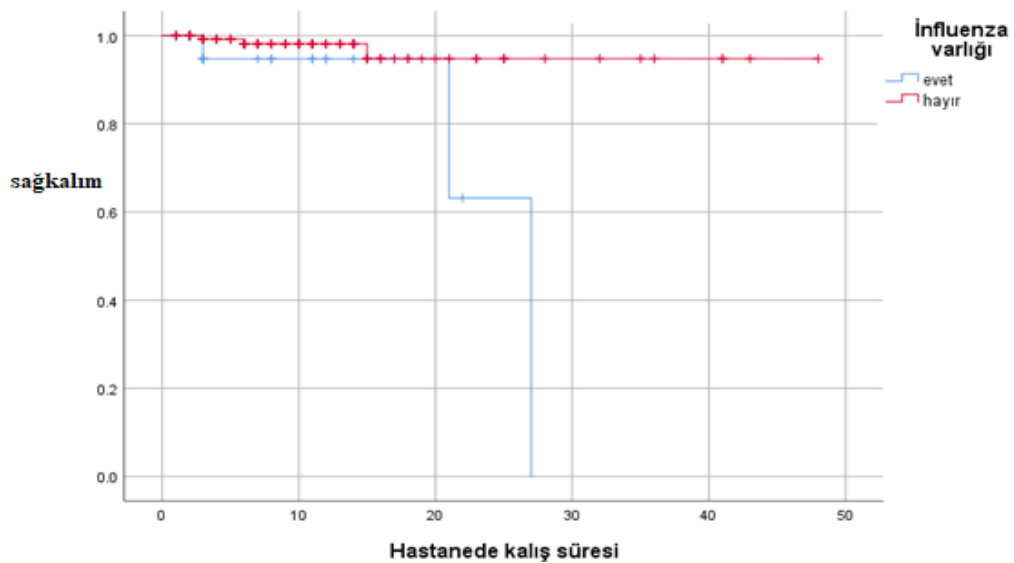
Cinsiyete göre sağkalım değerlendirildiğinde kadın ve erkek hastalar arasında tahmini sağkalımları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,234$ ).

Ek hastalığı olanlar ile olmayanlar kıyaslandığında sağkalımları arasında anlamlı fark saptanamamıştır ( $p=0,572$ ).

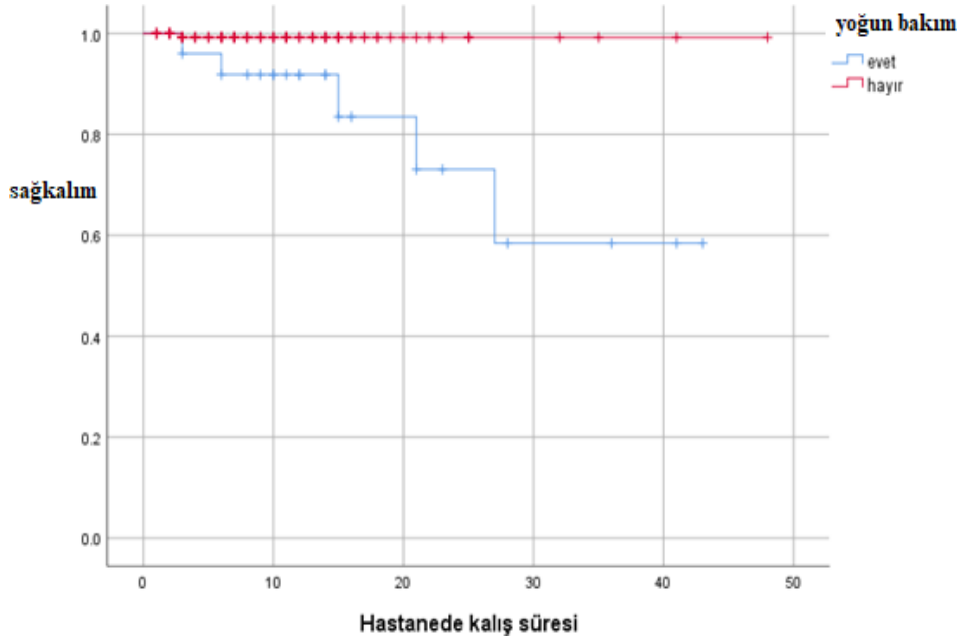
İnfluenza durumuna göre sağkalım analizi değerlendirildiğinde influenza pozitif olanların olmayanlara göre ortalama sağ kalımının daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0,009$ ) (Şekil 4.11.).

SARS-Cov-2 pozitif olanların ise olmayanlara göre sağkalım analizinde anlamlı fark saptanamamıştır ( $p=0,439$ ).

Yoğun bakım yatışı olan hastaların ortalama sağkalımı yoğun bakıma yatmayanlardan anlamlı olarak daha düşüktür. ( $p=0,003$ ) (Şekil 4.12.)



**Şekil 4.11.** İnfluenza (+) Hastalarda Sağkalım

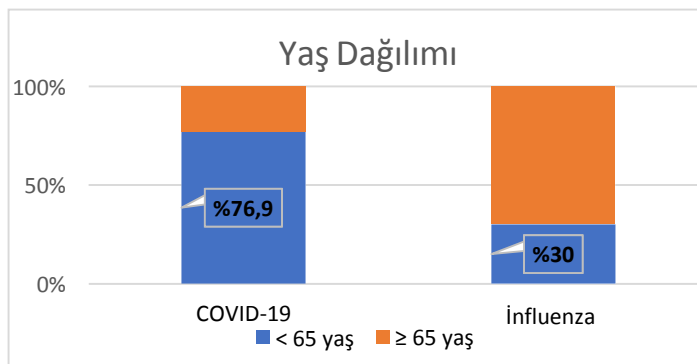


Şekil 4.12. Yoğun Bakıma Yatan Hastalarda Sağkalım

#### 4.6. İnfluenza ve SARS-CoV-2 Pozitif Hastaların Karşılaştırılması

İnfluenza (+) hastaların yaş ortancası 66 iken SARS-CoV-2 (+) hastaların yaş ortancasının 51 olduğu saptanmıştır. İnfluenza hastalarının yaş ortancalarının COVID-19 hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,019$ ). 65 yaş üstü ve altı hastaların her iki popülasyonda dağılıma baktığımızda SARS-CoV-2 (+) hastalarda anlamlı olarak genç hasta grubunun daha fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.13.).

Yatış semptomları incelendiğinde ise sadece nefes darlığının, influenza (+) olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,005$ ) (Tablo 4.8.).



Şekil 4.13. COVID-19 ve İnfluenza Hastalarının Yaş Dağılımı

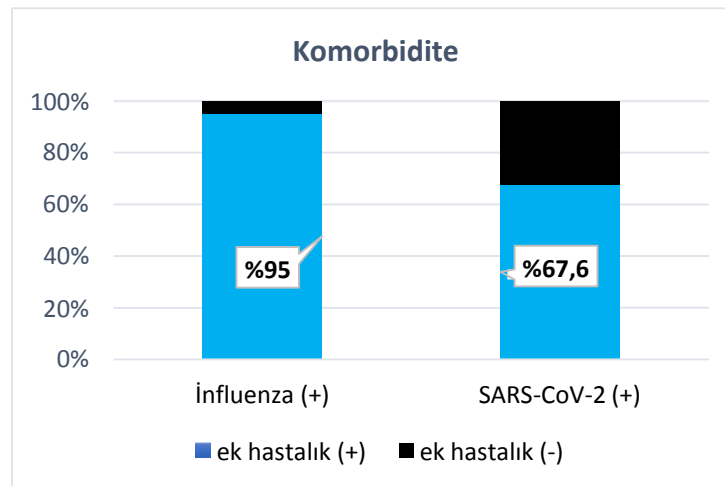


**Tablo 4.8.** İnfluenza/COVID-19 Hastalarının Başvuru Semptomları

	İnfluenza n: 20 Yüzde (hasta sayısı)	COVID-19 n: 65 Yüzde (hasta sayısı)	<i>p değeri</i>
Ateş*	%85 (17)	%83,07 (54)	1,00
Halsizlik*	%80 (16)	%76,92 (50)	1,00
Baş ağrısı	%50 (10)	%66,1 (43)	0,298
Kas ağrısı	%30 (6)	%55,3 (36)	0,084
Öksürük*	%90 (18)	%83,07 (54)	0,724
Boğaz ağrısı	%40 (8)	%33,8 (22)	0,813
Nefes darlığı	%85 (17)	%46,1 (30)	<b>0,005</b>
Burun tıkanıklığı	%35 (7)	%35,3 (23)	1,00

\*Ateş, halsizlik, öksürük semptomları değerlendirilirken Fisher's Exact testi, diğer semptomlar değerlendirilirken ki kare testi kullanılmıştır.

SARS-CoV-2 (+) hastalarda ek hastalık varlığı anlamlı olarak influenza (+) olan hastalardan daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,032$ ) (Şekil 4.14.).

**Şekil 4.14.** COVID-19/ İnfluenza Hastalarında Ek Hastalık Varlığı

Kororbidesi olan hastalar değerlendirildiğinde, influenza hastaları içerisinde 2 ve üzeri kororbidesi olanların, COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,009$ ).

**Tablo 4.9.** İnfluenza/SARS-CoV-2 (+) Hastaların Komorbiditeleri

	İnfluenza (+) n: 20 Yüzde (kişi sayısı)	SARS-CoV-2 (+) n: 65 Yüzde (kişi sayısı)	<i>p değeri</i>
<b>KVH *</b>	%50 (10)	%33,8 (22)	0,298
<b>DM</b>	%20 (4)	%13,8 (9)	0,494
<b>KOAH</b>	<b>%45 (9)</b>	<b>%1,5 (1)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hematoloji dışı kanser</b>	%15 (3)	%15,3 (10)	1,00
<b>Astım</b>	<b>%20 (4)</b>	<b>%4,6 (3)</b>	<b>0,05</b>
<b>Nörolojik Hastalık</b>	<b>%15 (3)</b>	<b>%1,5 (1)</b>	<b>0,039</b>
<b>KBH</b>	0	%9,2 (6)	0,328
<b>İmmun Yetmezlik</b>	%5 (1)	%3,07 (2)	0,558
<b>Obezite</b>	0	%1,5 (1)	1,00
<b>Romatolojik Hastalık</b>	0	%3,07 (2)	1,00
<b>Hemoglobinopati</b>	0	%1,5 (1)	1,00

*\*KVH değerlendirilirken ki kare testi; diğer hastalıklar karşılaştırıldığında ise Fisher's Exact testi kullanılmıştır.*

Komorbiditeler ayrı ayrı incelendiğinde ise influenza hastalarında KOAH ve nörolojik hastalıkların COVID-19 hastalarına göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Tablo 4.9.).

İnfluenza ve SARS-CoV-2 (+) hastalar kıyaslandığında influenza hastalarının başvuru anında oksijen desteği ihtiyacı ve izleminde NIMV ihtiyacının anlamsal olarak daha fazla olduğu görülmüştür. (Tablo 4.10.)

Hayatı boyunca en az bir dönem aktif sigara kullananlar her iki grupta da benzer oranda saptanmıştır. Hastaların yatışları süresince steroid kullanma durumu değerlendirildiğinde, influenza ve COVID-19 hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.10.).

İnfluenza ile COVID-19 hastaları hastaneye yatışı sırasındaki modifiye erken uyarı skoru açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 4.11.).

**Tablo 4.10.** İnfluenza/ SARS-CoV-2 (+) Hastaların Hastaneye Kabulündeki Vital Bulguları ile İzleminde Steroid Kullanımı ve NIMV/ Yoğun bakım İhtiyacı

	İnfluenza (+) n: 20 Yüzde (hasta sayısı)	SARS-CoV-2 (+) n: 65 Yüzde (hasta sayısı)	p değeri
<b>Konfüzyon varlığı *</b>	<b>%20 (4)</b>	0	<b>0,002</b>
<b>Sistolik Basınç *</b>			
<100 mmHG	%15 (3)	%6,15 (4)	0,347
<b>Solunum Sayısı</b>			0,299
15-20/dk	%20 (4)	%36,9 (24)	
21-29/<9/dk	%70 (14)	%58,4 (38)	
≥30	%10 (2)	%4,6 (3)	
<b>Oksijen Desteği İhtiyacı</b>	<b>%90 (18)</b>	<b>%38,4 (25)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIMV İhtiyacı *</b>	<b>%45 (9)</b>	<b>%3,07 (2)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yoğun Bakım İhtiyacı *</b>	<b>%25 (5)</b>	<b>%20 (13)</b>	0,755
<b>Steroid Kullanımı</b>	<b>%70 (14)</b>	<b>%58,5 (38)</b>	0,354

\*Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

**Tablo 4.11.** İnfluenza ve SARS-CoV-2 (+) Hastalarda MEUS

	İnfluenza (+) % (n)	SARS-CoV-2 (+) % (n)	p değeri
<b>MEUS&lt;4</b>	%75 (15)	%80 (52)	0,755
<b>MEUS≥4</b>	%25 (5)	%20 (13)	
<b>Toplam</b>	<b>%100 (20)</b>	<b>%100 (65)</b>	

İnfluenza (+) hastalarda, hastaneye kabulünde modifiye erken uyarı skoru yüksek olan ( $MEUS \geq 4$ ) ve düşük olan ( $MEUS < 4$ ) hastalar arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,553$ ,  $p=0,532$ ).

Benzer şekilde SARS-CoV-2 (+) hastalarda da modifiye erken uyarı skoru yüksek olan ( $MEUS \geq 4$ ) hastalar ile düşük olan ( $MEUS < 4$ ) hastalar arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,494$ ,  $p=0,511$ ).

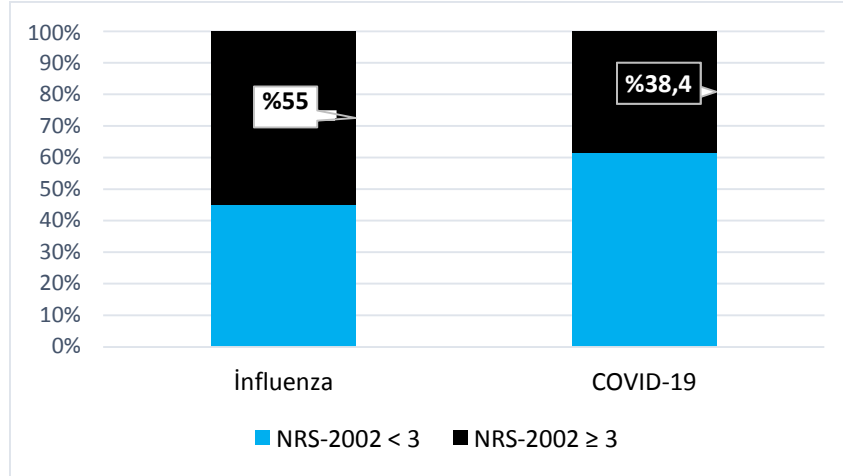
İnfluenza (+) hastalarda, nutrisyonel açıdan riskli hastaların, riskli olmayan hastalara ( $NRS-2002 < 3$ ) kıyasla ortalama yatış süresi anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,025$ ). İki grup arasından sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,241$ ).

COVID-19 hastalarda, NRS-2002 skoru 3 ve üzerinde olan hastalar ile üçün altında olan hastalar arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,93$ ,  $p=0,241$ ).

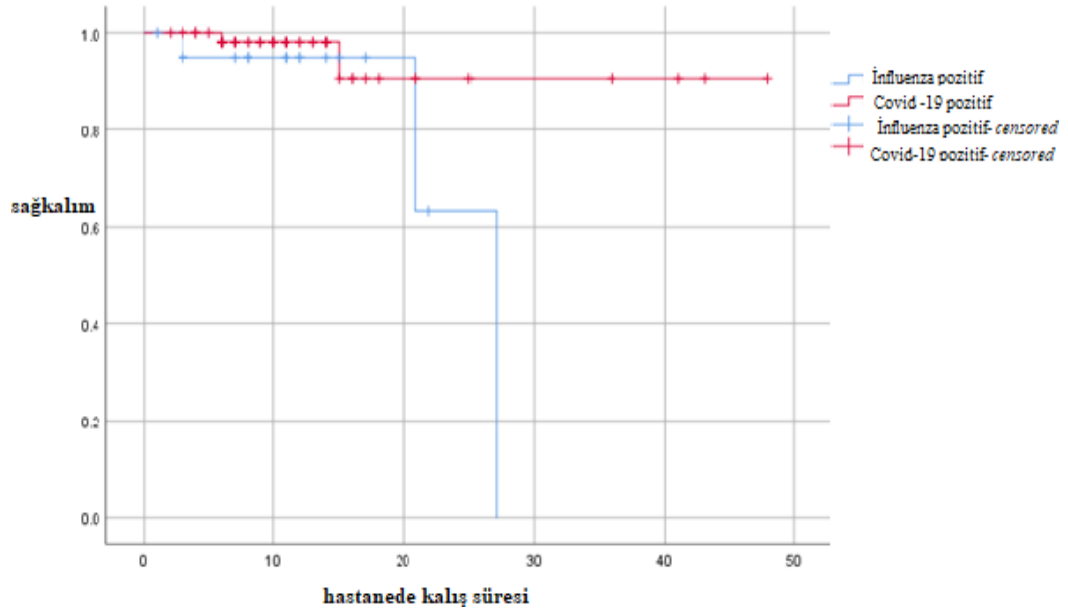
İnfluenza (+) hastalar ile SARS-CoV-2 (+) hastalar nutrisyonel risk durumu açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,294$ ) (Şekil 4.15.).

Her iki grubun yatış süreleri değerlendirildiğinde ise anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,779$ ).

İnfluenza pozitif hastalar ile SARS-CoV-2 (+) hastaların ortalama sağkalımları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,06$ ) (Şekil 4.16.).



Şekil 4.15. İnfluenza ve COVID-19 Hastalarında Nutrisyonel Risk Dağılımı



Şekil 4.16. İnfluenza/SARS-CoV-2 (+) Hastalarda Sağkalım

## 5. TARTIŞMA

Çalışma COVID-19 pandemisi nedeni 2019-2020 yılları arasında yeterli veriye ulaşamadığı için 2020-2021 yılını da kapsayacak şekilde prospektif sürveyans çalışması olarak yapılmıştır. Anketleri tamamlanıp nazofarengeal solunum yolu viral paneli alınan 2019-2020 sezonunda 64; 2020-2021 sezonunda ise 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 2020-2021 yılında 7 örnek yetersiz olduğu için çalışılmamıştır.

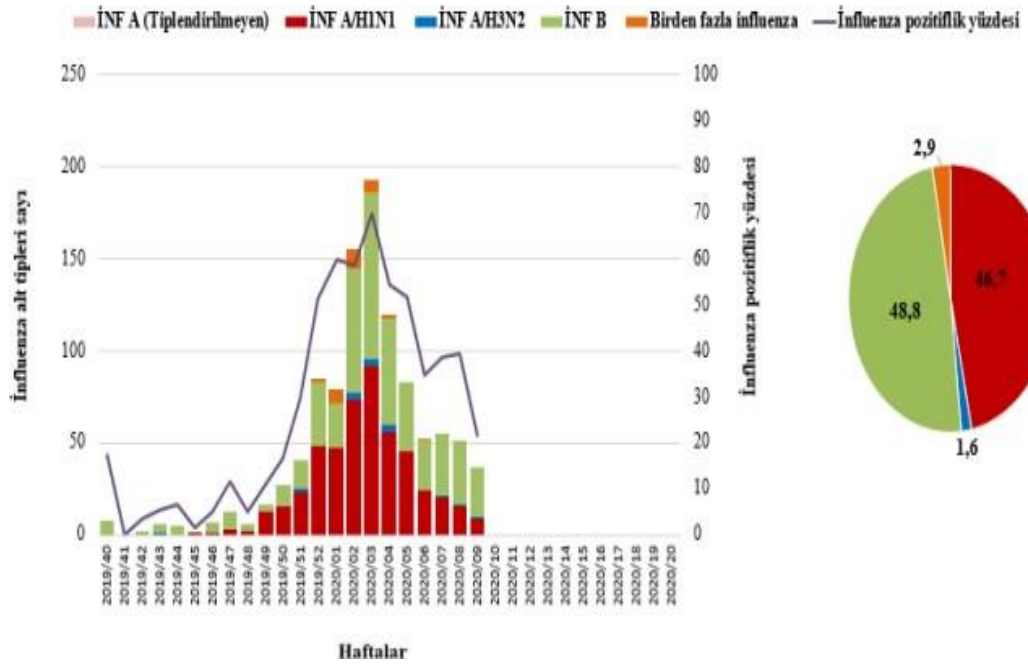
2019-2020 sezonunda solunum yolu viral örneklerinden sadece influenza alt tipleri ve RSV çalışılırken; 2020-2021 sezonunda bunlara ek olarak SARS-CoV-2, CoV, AV, PIV, BoV, MPV, RV çalışılmıştır. Buna sebep olarak COVID-19 pandemisi nedeniyle daha geniş bir veri tabanına gereksinim duyulmasını gösterebiliriz.

2019-2020 sezonunda 4 hastada influenza B, 16 hastada influenza A, 4 hastada ise RSV saptanmıştır. 2019-2020 sezonu Türkiye influenza s rveyansında influenza A ve influenza B' nin en yüksek düzeylere çıktığı zaman dilimi olarak 2020 yılının 2. ve 3. Haftaları olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 5.1.) (28). Bizim çalışmamızda da influenza B hastaların 2 tanesi 2020 yılının 3. Haftası, 1 tanesi 6. Haftası, 1 tanesi de 10. Haftasında saptanmıştır. İnfluenza A hastaların dağılımına baktığımızda ise 2019 yılı 51. hafta ile 2020 yılı 4. hafta arasında çalışmamızda pozitiflikler görülmüştür. En fazla influenza A saptanan haftalar dörder hasta ile 2020 yılının 1. hafta ve 3. Haftasında rastlanmıştır (4 hasta). Dördüncü haftada 3, ikinci haftada 1 hasta; 2019 yılı 51. ve 52. haftalarda ise ikişer hastada influenza A rastlanmıştır.

2020-2021 influenza sezonunda ise çalışmamızda hiç influenza saptamamız alınan maske, mesafe, temizlik önlemleri veya viral interferansa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu duruma yüz yüze eğitime ara verilmesi de etken olmuş olabilir.

İnfluenza ve SARS-CoV-2 birlikteliği vaka serilerinde gösterilmiştir (103, 104). Bizim çalışmamızda koenfeksiyon saptanmamıştır.

Bu çalışma hem influenza benzeri hastalıkla hastaneye yatan hastaların sosyodemografik özelliklerini, klinik şiddetlerini, nutrisyonel risk durumunu, yatış sürelerini, mortalitelerini değerlendirmekte hem de influenza ve SARS-CoV-2 (+) hastaların kıyaslanmasına olanak sağlamaktadır.



**Şekil 5.1.** 2019-2020 Türkiye İnfluenza Sürveyansı- İnfluenza Alt Tipleri (28)

Tanrıöver ve arkadaşlarının, İBH ile hospitalize edilen hastaların değerlendirdiği çalışmada hastaların %40' ı 18 yaş üzerinde olup bu hastaların %62' si 65 yaş ve üzerindedir. 18 yaş ve üzerindeki hastaların %49,5' u kadındır (2). Adler ve arkadaşlarının, İngiltere'deki İBH insidansı ve risk faktörlerini değerlendirdiği çalışmada erişkin hastaların %49' u kadın, %10,9' u 65 yaş ve üstü olarak saptanmıştır (105). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 58 olup hastaların %41,7' si 65 yaş ve üstü olarak bulunmuştur. Hastaların yaşı ile yatış süreleri arasında pozitif yönde ilişki olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $r=0.023$ ,  $p=0.765$ ). 65 yaş üstü ve altı değerlendirildiğinde iki grup arasından hastanede kalış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların %60,7' sini erkekler oluşturmaktadır. İBH nedeni kabul edilen hastalarda erkeklerin sayısı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0,005$ ). Cinsiyetin sağkalım ve yatış süresini etkilemediği görülmüştür ( $p=0,234$ ,  $p=0,647$ ).

Auvinen ve arkadaşlarının influenza ve COVID-19 hastalarını değerlendirdiği prospektif çalışmada COVID-19 hastalarının ortanca yaşı 53, influenza hastalarının ise 56 olarak saptanmıştır ( $p=0,465$ ). COVID-19 hastalarında erkeklerin yüzdesi %61, influenza hastalarında erkeklerin yüzdesi %67 olup iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,790$ ) (106). Bizim çalışmamızda ise influenza hastalarının yaş ortancası 66, COVID-19 hastalarının yaş ortancası 51 olup COVID-19 ile yatışı yapılan hastaların influenza nedenli yatan hastalara göre daha genç olduğu saptanmıştır ( $p=0,019$ ).

Monto ve arkadaşlarının influenza benzeri semptomla hastaneye başvuran hastaları değerlendirdiği çalışmada, laboratuvar olarak da doğrulanmış influenza hastalarının en sık sistemik semptomu halsizlik ve kas ağrısı iken en sık solunumsal semptomu öksürük olarak saptanmıştır. Ateş %68' inde görülmüştür. Laboratuvar olarak negatif olan hastalar içerisinde ise en sık solunumsal semptom halsizlik, kas ağrısı; en sık solunumsal semptom boğaz ağrısı olarak görülmüştür (107). Vaira ve arkadaşlarının 72 COVID-19 hastasıyla yapmış olduğu tek merkezli çalışmada en sık sistemik semptom ateş; en sık solunumsal semptom öksürük olarak bulunmuştur (108). Lei ve arkadaşlarının ameliyattan kısa süre sonra COVID-19 pnömonisi geçiren hastaları değerlendirdiği çalışmada en sık sistemik semptom ateş; en sık solunumsal semptom ise öksürük olarak saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda ise İBH nedenli başvuran hastalarda sistemik semptomlar içerisinde halsizlik (%79,8); solunumsal semptomlar içinde ise öksürüğün (%81,5) en sık semptom olduğu görülmüştür. SARS-CoV-2 (+) hastalar ile influenza (+) hastalar değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık semptom ateş ve öksürüktür. İki grup arasında nefes darlığı dışında anlamlı bir fark yoktur. Nefes darlığı, influenza (+) hastalarda, SARS-CoV-2 (+) hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,005$ ).

Tanrıöver ve arkadaşlarının İBH sebebiyle hastaneye yatan hastaları değerlendirdiği çalışmada, erişkin hastalarda en sık görülen komorbiditelerinin sırasıyla KVH, KOAH ve diyabet olduğu görülmüştür (2). Chen ve arkadaşlarının 2016-2017,2017-2018,2018-2019 influenza sezonlarını kapsayan, İBH sebebiyle hastanede yatan 594 hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise en sık komorbidite KOAH, ikinci sırada ise KVH bulunmuştur (110).



Bizim çalışmamızda da KVH (%44) eşlik eden en sık yandaş hastalık olarak bulunmuştur. Diyabet ikinci, KOAH ise üçüncü en sık yandaş hastalık olarak saptanmıştır. Komorbidite varlığı yatış süresini etkileyen faktörken ( $p=0,038$ ), sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmamaktadır ( $p=0,572$ ). Bir ve birden fazla komorbiditesi olan hastalar kıyaslandığında iki grup arasında sağkalım veyatış süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Altunok ve arkadaşlarının, 722 erişkin COVID-19 pnömonisi olan hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastaların %34,8' sinde HT, %27,4' ünde diyabet, 66 tanesinde iskemik kalp hastalığı görülmüştür (111). Temporini ve arkadaşlarının, COVID-19 geçiren, 50 yaş altı erişkin hastayla yaptıkları retrospektif çalışmasında en sık komorbidite HT, ikinci sırada ise tiroid fonksiyon bozuklukları hemen ardından ise nörolojik hastalıklar gelmektedir (112). Auvinen ve arkadaşlarının influenza ve COVID-19 hastalarını değerlendirdikleri çalışmasında COVID-19 hastalarının %32' sinde komorbidite yokken influenza hastalarının ise sadece %15' inde komorbidite olmadığı saptanmıştır ( $p=0,138$ ). COVID-19 hastalarında en sık görülen komorbidite obezite iken (%41) bunu sırasıyla HT, DM ve pulmoner hastalıklar izlemiştir. İnfluenza hastalarında ise en sık komorbiditeler %45 ile HT ve pulmoner hastalıklar iken üçüncü sırada %36 ile obezite bulunmaktadır. İki grubun komorbiditeleri değerlendirildiğinde influenza hastalarında pulmoner hastalıklar anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,03$ ) (106).

Çalışmamızda iki grubun komorbidite varlığı değerlendirildiğinde influenza hastalarının %95' inde, COVID-19 hastalarının ise %67,6' sında ek hastalık bulunmaktaydı. İnfluenza (+) olup hastaneye yatan hastaların komorbidite varlığı SARS-CoV-2 (+) hastalara göre daha yüksektir ( $p=0,032$ ). İnfluenza hastalarında görülen en sık komorbidite KVH (%50), ikinci sırada KOAH (%45), üçüncü sırada ise DM ve astım (%20) bulunmaktaydı. COVID-19 hastalarını değerlendirdiğimizde en sık yandaş hastalık KVH (%33,8), ikinci sırada solid kanserler (%15,3), üçüncü sırada ise DM (%13,8) bulunmaktaydı. KOAH, influenza hastalarının %45' inde görülürken COVID-19 hastalarının ise sadece 1 tanesinde (%1,5) bulunmaktaydı. İnfluenza nedeniyle yatan hastalarda KOAH, COVID-19 hastalarına göre daha sık rastlanmaktadır ( $p<0,001$ ).

Nörolojik hastalık, influenza hastalarının %15' inde görülürken COVID-19 hastalarının %1,5' inde görülmüştür. Nörolojik hastalıklar influenza ile hastaneye yatan hastalarda, COVID-19 hastalarına göre daha sık rastlanmaktadır ( $p=0,039$ ). İnfluenza benzeri hastalıkla hastaneye yatan hastaların %17,9' unun solunum hızı 30 ve üzerinde tespit edilmiştir. Bu hastaların %57,7' sine oksijen desteği, %21,4' üne non invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekmiştir. %14,9' u yoğun bakıma yatmış ve 6 hasta (%3,6) ölmüştür. Yoğun bakıma yatan hastaların sağkalımı daha düşük saptanmıştır ( $p=0,003$ ).

Auvinen ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaneye kabul edilen hastaların klinik durumu değerlendirildiğinde COVID-19 ve influenza hastalarının solunum hızları, oksijen saturasyonları ve ateşleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların izleminde COVID-19 hastalarının oksijen desteği ihtiyacı, invaziv mekanik ventilatör gereksinimi, yoğun bakıma yatışları ve hastanede kalış süreleri influenza hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (106). Bizim çalışmamızda ise solunum hızı ve kan basınçları açısından iki grup arasında anlamlı fark yokken, konfüzyon ( $p=0,002$ ) ve oksijen desteğine gereksinim, influenza hastalarında daha sık rastlanmıştır ( $p<0,001$ ). Mekanik ventilasyon ihtiyacı, influenza hastaların %45' inde görülürken COVID-19 hastalarının %3' ünde görülmüştür. İnfluenza ile hastaneye kabul edilen hastalarda, COVID-19 hastalarına göre NIMV ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). İnfluenza hastalarının COVID-19 hastalarına göre oksijen gereksiniminin fazla olması ve daha fazla NIMV desteği gerektirmesi benzer çalışmalara göre farklarındandır. Bu farklılık çalışmamızda saptansa da aşağıda da belirteceğimiz gibi seçim yanlılığı nedeniyle bu sonuca ulaşılmış olabilir.

İnfluenza pozitif hastalarda, negatif olanlara göre hastane yatış süreleri açısından anlamlı fark yokken; SARS-CoV-2 pozitif hastaların, negatif olan hastalara göre hastane yatış süresi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,009$ ). İnfluenza ve COVID-19 hastalarının, hastane yatış süreleri kıyaslandığında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

SARS-CoV-2 pozitif olan hastalarla, negatif olan hastalar arasında ortalama sağkalım açısından anlamlı fark yokken; influenza pozitif olan hastaların, ortalama sağkalımı negatif olanlara göre daha düşük saptanmıştır ( $p=0,009$ ).

COVID-19 hastaları ile influenza hastaları kıyaslandığında ise yoğun bakım ihtiyacı ve ortalama sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

2020-2021 sezonunda çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastaların büyük bir bölümünü, hastanemizin ilk değerlendirme polikliniği ve acil servisinde değerlendirilip COVID-19 servislerinde izlenen, hafif/orta şiddette COVID-19 kliniğine sahip hastalar oluşturmaktaydı. Oksijen ihtiyacı > 4 lt/dk olan ve solunum sayısı > 30/dk olan hastalar ilk değerlendirme alanlarından sonra covid yoğun bakım ünitesine (yb) kabul edilmekteydi. Çalışmamız, yoğun bakım hastalarını içermediği için şiddetli COVID-19 hastalarının büyük bir bölümünü kapsamamaktaydı. İnfluenza içinse hastaneye daha çok orta/şiddetli kliniği olan hastalar başvurmakta ve influenza için özel bir yoğun bakım bulunmamaktaydı. İnfluenza hastalarının birçoğu acil serviste veya dahiliye servislerinde takip edilmekteydi. Bu durum, çalışmamıza hafif-orta kliniği olan COVID-19 hastaları ve orta-şiddetli kliniğe sahip olan influenza hastalarının daha çok alınmasına neden olup seçim yanlılığı doğurmuştur.

Nitescu ve arkadaşlarının enfeksiyöz hastalıklar nedenli hospitalize edilen hastalarda nutrisyonel durumu değerlendirdiği çalışmasında, malnutrisyonun en sık görüldüğü popülasyonun viral st solunum yolu enfeksiyonu geçiren hastalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmada nutrisyonel değerlendirme *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)* ile yapılmıştır (113). Özışık ve arkadaşlarının influenza benzeri hastalıkla hastaneye yatan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirdiği bir çalışmada, düşük vücut kitle indeksi ile mortalite ilişkili saptanmıştır (114). Maruyama ve arkadaşlarının influenza hastalarındaki prognostik faktörleri değerlendirdiği prospektif çok merkezli bir çalışmada, erişkin influenza pozitif hastalarda malnutrisyonun pnömoni gelişimi ve mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, nutrisyonel durum değerlendirmesi için albümin düzeyi referans alınmıştır (115).

Bedock ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarındaki malnutrisyon prevalansı ve şiddetini değerlendirdiği bir çalışmada, hastaların %42,1' inde malnutrisyon saptanmıştır. %23,4' ünde orta, %14,7' sinde şiddetli malnutrisyon saptanmıştır. Çalışmada malnutrisyon değerlendirmesinde *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)* kriterleri kullanılmıştır. Malnutrisyon grupları ile yoğun bakıma kabul ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır ancak aynı çalışmada serum albümin seviyelerine göre değerlendirildiğinde ise albümin seviyesi düşük olan grubun yoğun bakıma yatışlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (116).

Allard ve arkadaşlarının COVID-19 nedenli hospitalize edilen hastaları değerlendirdikleri bir çalışmada, hastaların %38,9' unda malnutrisyon saptanmıştır. Nutrisyonel risk durumları NRI ile değerlendirilen 98 hastanın %49' unda orta, %35,7' sinde şiddetli risk tespit edilmiştir. Malnutrisyon ile COVID-19 klinik şiddeti arasında ilişki saptanmamış ancak düşük vücut-kitle indeksi ile COVID-19 klinik şiddeti ilişkili saptanmıştır. NRI düştükçe klinik olarak şiddetli COVID-19 hastaların oranı anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır (117).

Thomas ve arkadaşlarının kritik COVID-19 hastalarındaki nutrisyonel durumu değerlendirdiği bir derlemede, farklı nutrisyonel yöntemler değerlendirilmiştir. Değerlendirilen yöntemlerin her birinin kendine özgü güçlü yanları bulunmakla beraber NRS-2002 skorunun hastanede kalış süresini ön görmede daha etkili olduğu belirtilmiştir. NRS-2002 skorunun hastane yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmış ve NRS-2002 skorundaki her 1 birimlik artışta mortalitenin 1,23 kat arttığı görülmüştür (118).

Bizim çalışmamızda hastaların nutrisyonel risk durumu için NRS-2002 skoru kullanılmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak sadece İBH nedenli hastaneye başvuran hastalarda değerlendirme yapılmayıp influenza ve SARS-CoV-2 (+) hastaların nutrisyonel durumları hem ayrı ayrı hem de karşılaştırmalı olarak ele alınmıştır. NRS-2002 skorunun hastanede kalış süresine ve mortaliteye etkisi incelenmiştir.

İnfluenza benzeri hastalıkla hastaneye kabul edilen hastaların 72 tanesinde (%42,9' u) NRS-2002 skoru 3 ve üzerinde gelmiş ve nutrisyonel açıdan riskli kabul edilmiştir.

Bu hastaların nutrisyonel desteğine müdahil olunmayıp nutrisyonel açıdan riskli hastalar ile diğer hastaların hastanede yatış süresi ve mortaliteleri kıyaslanmıştır. Nutrisyonel açıdan riskli popülasyon ile risksiz popülasyon arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,174$ ). NRS-2002 skoru 3 ve üzerinde olanların ortanca hastanede kalış süresi 8 gün (en az=1, en çok=48 gün); NRS-2002 skoru 2 ve altında olan grubun ise ortanca yatış süresi 8,5 gün (en az=1, en çok=32 gün) olup iki grup arasından hastane yatış süresi açısından da anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,421$ ).

İnfluenza saptanan hastaların 11 tanesi (%55); COVID-19 olanların ise 25 tanesi (%38,4) NRS-2002 skoru kullanılarak nutrisyonel açıdan risk altında olduğu saptanmıştır. İnfluenza ve COVID-19 hasta grupları arasında nutrisyonel risk açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,294$ ).

Nutrisyonel açıdan risk altındaki influenza hastalarının, hastane yatış süresi nutrisyonel açıdan risk altında olmayan influenza hastalarına göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ( $p=0,025$ ). Ancak iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Nutrisyonel açıdan risk altındaki COVID-19 hastaları ve NRS-2002 skoru için altında olan COVID-19 hastaları arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sevic ve arkadaşlarının 2009-2010 yılları arasından influenza A (H1N1) nedenli hastaneye yatan hastaları değerlendirildiği çalışmada, yaşayanların kabulündeki MEUS ortancası 4 olup ölen hastalarında 6 bulunmuştur. Ölen hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde MEUS değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (119).

Wang ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında, COVID-19 ile yatan yaşlı hastalarda MEUS ile diğer skorlamalar, mortaliteyi tahmin etme açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Hızlı ve kolay bir değerlendirme yöntemi olan **MEUS**; *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)*, *Sequential Organ Function Assessment (SOFA)*, Pnömoni Şiddet İndeksi (**PSI**), *quick Sequential Organ Function Assessment (qSOFA)* skorlamaları ile mortaliteyi tahmin etme başarısı

benzer olup; *Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria (SIRS)*, *Combination of Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, and Age  $\geq 65$  (CURB-65)* skorlamalarına kıyasla **MEUS' un** mortaliteyi tahmin etme başarısı daha yüksek bulunmuştur (120).

Hu ve arkadaşlarının çalışmasında ise COVID-19 hastalarında, Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS), Ulusal Erken Uyarı Skoru 2 (NEWS2), Hamilton Erken Uyarı Skoru (HEWS), Standart Hale Getirilmiş Erken Uyarı Skoru (SEWS) ile MEUS kıyaslanmış ve MEUS' un mortaliteyi belirlemede diğer skorlamalara göre daha başarısız olduğu görülmüştür (121).

Bizim çalışmamızda erken uyarı skoru olarak MEUS kullanılmıştır. MEUS' un hastane yatış süresini öngörme ve mortaliteye etkisi değerlendirilmiştir. Diğer çalışmalardan en önemli farkı, İBH nedenli başvuran hastaların MEUS değerlerinin yanı sıra influenza (+) ve SARS-CoV-2 (+) hastaların MEUS değerlerini hem ayrı ayrı hem de karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır.

Çalışmamızda, klinik olarak şiddetli kabul edilen, MEUS  $\geq 4$ , hasta sayısı 53 olarak saptandı. MEUS' un yatış süresine etkisi incelendiğinde ise MEUS  $< 4$  olan grup ile MEUS  $\geq 4$  olan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,890$ ). İki grup arasındaki sağkalımlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,921$ ).

İnfluenza hastalarının 5' inin (%25) MEUS değeri 4 ve üzerindedir. COVID-19 hastaların ise 13' ünün (%20) MEUS değeri 4 ve üzerindedir. İnfluenza ve COVID-19 hastalarının MEUS değerleri kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,75$ ).

İnfluenza ile yatırılan hastalar MEUS değerlerine göre karşılaştırıldığında, MEUS değeri 4 ve üzerinde olan hastalar ile MEUS değeri 4' ün altında olanlar arasında hastane yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde COVID-19 hastalarında da MEUS değerlerinin hastane yatış süresi ve mortaliteyi etkilemediği saptanmıştır.

MEUS' un mortaliteyi ve hastanede kalış süresini belirlemede önemli bir rolü bulunmaktadır. Çalışmamızda ise MEUS değerinin, mortalite ve hastanede kalış süresini öngörmeye hem influenza hem de COVID-19 hastalarında yetersiz kaldığı görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların en yüksek MEUS değeri 8 olup sadece üçte birinin MEUS değeri 4 ve üzerindedir. Yüksek MEUS değerine sahip hastaların birçoğu entübe olmakta ve bu nedenle anket uygulanamamakta veya yoğun bakım ünitesinde izlenmesi nedeniyle çalışmaya alınamamaktaydı. Bu durum seçim yanlılığı oluşturup yüksek MEUS değerine sahip hastaların çalışmada olması gerektiğinden daha az yer almasına neden olmuştur.

Çalışmamızda hastaların aldıkları antiviral ve antibiyotik tedavileri değerlendirilmiştir. İBH nedenli hastaneye kabul edilen hastaların %82,7' si (139 hasta) antiviral tedavi alırken, %57,1' i (96 hasta) antibiyotik tedavisi almıştır. 14 hastada (%8,3) bakteriyemi saptanmıştır.

Sepuldeva ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif çok merkezli bir çalışmada, bakteriyemi SARS-CoV-2 (+) hastalarda, testi negatif olan veya test yapılmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda ise SARS-CoV-2 (+) hastalar ile influenza (+) hastalar arasında bakteriyemi açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

İnfluenza başta olmak üzere solunum yolu viral enfeksiyonları viral/bakteriyel diğer enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Azitromisin ve benzeri birçok antibiyotik, bakteriyel koenfeksiyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlemek ve tedavi etmek için kullanılmaktadır (123). MacIntyre ve arkadaşlarının H1N1 pandemisi sonrası 2009-2012 yıllarını içeren çalışmalar üzerinde yapmış oldukları derlemede influenza hastalarının %25 ' ine bakteriyel koenfeksiyonların eşlik ettiği ve değişken oranlarda da olsa en fazla eşlik eden bakterinin *S.Pneumoniae* olduğu görülmüştür (124). Çalışmamızda influenza hastalarının, COVID-19 hastalarına göre daha fazla antibiyotik tedavisi aldığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ancak influenza testi sonuçlanmadan başlanan ve test çıktıktan kısa bir süre sonra sonlandırılan klaritromisin başta olmak üzere birçok antibiyoterapi bulunmaktadır. Bu durum influenza hastalarının daha fazla antibiyoterapi aldığı sonucunu doğurmuş olabilir.

Antiviral tedavi açısından ise influenza ve COVID-19 hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

14 influenza hastası (%70) steroid tedavisi alırken, 38 COVID-19 hastası (%58,5) steroid tedavi almıştır. COVID-19 tedavisinde oksijen ihtiyacı olan hastalarda kullanımı önerilen steroid tedavisi, çalışmamızda influenza hastalarında daha fazla verilmekte olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır.

Steroid tedavisi, hastanemizde oksijen ihtiyacı olan İBH hastalarında tercih edilmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid tedavisi hastanemizde kullanılmakla beraber bu hasta grubu COVID yoğun bakımda izlenmekteydi. Çalışmamız yoğun bakımda yatan hasta grubunu içermediği için COVID-19 hasta popülasyonu göstermekte yetersiz kalmaktaydı. Şiddetli kliniğe sahip influenza hastalarının yoğun bakımlardan çok acil serviste izlenmesi ve bu hasta grubunu çalışmada yer alması seçim yanlılığı oluşturmuştur. Bunun neticesinde COVID-19 hastalarının olması gerektiğinde daha az steroid tedavisi aldığı görülmüştür.



## 6. SONUÇLAR

Çalışma 2019-2020 ve 2020-2021 sezonlarını içermektedir.

**COVID-19 pandemisi sonucunda influenza sürveyans çalışmalarına benzer şekilde influenza hasta sayıları belirgin azalmış olup çalışmamızda 2020-2021 sezonda influenza hastası görülmemiştir.**

İBH nedenli hastaneye yatan hastalarda en sık komorbiditeler **KVH, diyabet ve KOAH'** tır.

İBH nedenli hastaneye başvuran hastalarda en sık sistemik semptom **halsizlik**; en sık solunumsal semptom **öksürüktür.**

İBH nedenli başvuran hastaların %57,7' sinde oksijen ihtiyacı, %21,4' ünde mekanik ventilatör ihtiyacı bulunmaktaydı.

İBH nedenli hastaneye yatan hastalarda %31,5' i klinik olarak şiddetliydi (MEUS  $\geq$  4).

MEUS < 4 olan influenza benzeri hastalıkla yatan hastalar ile MEUS  $\geq$  4 olan hastalar arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark bulunamadı.

İBH nedenli başvuran hastaların %42,8' i nutrisyonel açıdan risk altındaydı (NRS-2002  $\geq$  3).

İBH nedenli kabul edilen nutrisyonel açıdan riskli hastalar ile risksiz hastalar arasında hastane yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmaya katılan 168 hastanın %14,9' unda yoğun bakım ihtiyacı geliştiği görüldü. 168 hastadan 6 tanesinin (%3,6) öldüğü saptandı.

Cinsiyet ve yatış semptomlarının hastanede kalış süresi ve mortaliteyi etkilemediği görüldü.

Hastaların yaşı arttıkça yatış süresi artmakta olup bu ilişki anlamlı bulunmadı.

**Ek hastalığı olanların olmayanlara göre daha uzun süre yattığı saptandı.**

**İnfluenza (+) hastaların negatiflere göre sağkalımı daha düşük olmakta ancak iki grup arasında yatış süresi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.**

**SARS-CoV-2 (+) hastaların negatif olanlara göre hastane yatış süresi daha uzun ancak iki grup arasından sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamaktadır.**

**Yoğun bakım yatışı olanların olmayanlara göre sağkalımı daha düşüktür.**

İnfluenza (+) ve SARS-CoV-2 (+) hastalar kıyaslandığında;

- **SARS-CoV-2 (+) hastaların daha genç olduğu,**
- Yatış semptomları açısından **nefes darlığının influenza hastalarında daha fazla** görüldüğü ancak diğer semptomlar açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı,
- **İnfluenza hastalarında komorbidite varlığının daha fazla olduğu ,**
- **İnfluenza hastalarında daha fazla KOAH ve nöroloji hastalık** görüldüğü,
- **İnfluenza (+) hastalarda, SARS-CoV-2 (+) hastalara göre oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve konfüzyonun daha sık olduğu,**
- İki grup arasından hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı,
- **İnfluenza (+) hastaların daha fazla antibiyotik aldığı,**
- İki grup arasında antiviral tedavi ve steroid tedavisi açısından anlamlı fark olmadığı,
- İnfluenza (+) ve SARS-CoV-2 (+) olup MEUS değerleri kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı,
- İnfluenza (+) hastalarda,  $MEUS \geq 4$  ve  $MEUS < 4$  olan hastalar arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı,
- SARS-CoV-2 (+) hastalarda,  $MEUS \geq 4$  ve  $MEUS < 4$  olan hastalar arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı,

- İnfluenza (+) ve SARS-CoV-2 (+) olup nutrisyonel risk altındaki hasta sayıları kıyaslandığından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı,
- Nutrisyonel açıdan risk altındaki COVID-19 hastaları ile risk altında olmayan COVID-19 hastaları arasında hastane yatış süresi ve sağkalım açısından fark olmadığı,
- **Nutrisyonel açıdan riskli influenza hastalarının, risk altında olmayanlara göre yatış süresi daha uzun olup iki grup arasında sağkalım açısından fark olmadığı** görülmüştür.

## 7. ÖNERİLER

Çalışmamız son yüzyılda yapmış olduğu pandemilerle daha fazla ön plana çıkan influenza ve halihazırda tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2' yi kıyaslaması açısından önem arz etmektedir. Birçok açıdan benzer olan bu iki hasta grubu arasındaki farkları daha iyi anlamak adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada influenza ve COVID-19 hastaları farklı yıllarda saptanmış ve karşılaştırılmıştır. Aynı sezonda görülen influenza ve COVID-19 hastalarının kıyaslandığı çalışmalar farkı daha iyi anlamak adına yararlı olacaktır.

Çalışma servis, acil servis ve akut bakımda yatmakta olan hastaları içermekte olup daha ağır klinikle gelen ve yoğun bakıma ilk 72 saatte yatışı olan hastaları içermemektedir. Yoğun bakım hastalarını da içerecek şekilde daha geniş bir hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece daha yüksek MEUS değerlerine sahip hastaları değerlendirmek mümkün olabilecektir.

Çalışmamız sadece hastaneye kabuldeki nutrisyonel risk durumunu değerlendirmiş olup yatış süresince almış oldukları nutrisyonel destekleri ve ara dönemdeki nutrisyonel durumları değerlendirmemiştir. Biyobelirteçleri de içerecek şekilde daha kapsamlı nutrisyonel değerlendirmelerin olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Dal Negro RW, Zanasi A, Turco P, Povero M. Influenza and influenza-like syndromes: the subjects' beliefs, the attitude to prevention and treatment, and the impact in Italian general population. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2018;13(1):1-11.
2. Tanriover MD, Bagci Bosi T, Ozisik L, Bilgin E, Güzel Tunçcan Ö, Özgen Ö, et al. Poor outcomes among elderly patients hospitalized for influenza-like illness. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(7):1201-7.
3. Guerrisi C, Ecollan M, Souty C, Rossignol L, Turbelin C, Debin M, et al. Factors associated with influenza-like-illness: a crowdsourced cohort study from 2012/13 to 2017/18. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1-9.
4. Proud D. Upper airway viral infections. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(3):468-73.
5. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(suppl\_4):S284-S9.
6. Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *Journal of Infection*. 2017;74(1):29-41.
7. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(7):842-7.
8. Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic-Review article. *International Journal of Surgery*. 2020;77:206-16.
9. Aneballa Gancia-Abreu WH, Isebella Danel. HALK SAĞLIĞI SÜRVEYANSI ARAÇ KİTİ 2002. [Internet]. [Erişim Tarihi: 11 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/surveyans.pdf>.
10. 2021-2022 Sezonu Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu 2021 [Internet]. [Erişim Tarihi: 18 Ocak 2022]. Erişim adresi: [https://grip.gov.tr/depo/influenza\\_raporu/2022/Haftalik\\_InfluenzaGrip\\_Surveyans\\_Raporu\\_2021\\_52.\\_Hafta\\_d8f5](https://grip.gov.tr/depo/influenza_raporu/2022/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_52._Hafta_d8f5)
11. Cheung TK, Poon LL. Biology of influenza a virus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1102(1):1-25.
12. Hutchinson EC. Influenza virus. *Trends in microbiology*. 2018;26(9):809-10.
13. Metzgar D, Myers CA, Russell KL, Faix D, Blair PJ, Brown J, et al. Single assay for simultaneous detection and differential identification of human and avian influenza virus types, subtypes, and emergent variants. *PloS one*. 2010;5(2):e8995.

14. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen. *Viral immunology*. 2018;31(2):174-83.
15. Caini S, Kuszniarz G, Garate VV, Wangchuk S, Thapa B, de Paula Júnior FJ, et al. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century. *PloS one*. 2019;14(9):e0222381.
16. Hampson AW. Influenza virus antigens and 'antigenic drift'. *Perspectives in Medical Virology*. 7: Elsevier; 2002. p. 49-85.
17. Glezen WP, Couch RB. Influenza viruses. *Viral infections of humans*: Springer; 1997. p. 473-505.
18. Rao S, Nyquist A-C, Stillwell PC. Influenza. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*: Elsevier; 2019. p. 460-5. e2.
19. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(4):257-65.
20. Noti JD, Lindsley WG, Blachere FM, Cao G, Kashon ML, Thewlis RE, et al. Detection of Infectious Influenza Virus in Cough Aerosols Generated in a Simulated Patient Examination Room. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(11):1569-77.
21. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-34.
22. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect*. 1992;7(1):26-37.
23. Dolin R. Seasonal influenza in adults: Transmission, clinical manifestations, and complications.
24. Clark NM, Lynch JP, editors. *Influenza: epidemiology, clinical features, therapy, and prevention*. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2011: © Thieme Medical Publishers.
25. People at Higher Risk of Flu Complications [Internet]. [Erişim Tarihi 17 Eylül 2021] Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>.
26. 2018-2019 İnflunza Sürveyans Raporu [Internet]. [Erişim Tarihi 2 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2018/InfluenzaGrip\\_Surveyans\\_Raporu\\_2019\\_21-39\\_hafta.pdf](https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2018/InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2019_21-39_hafta.pdf).
27. 2020-2021 İnfluenza Sürveyans Raporu [Internet]. [Erişim Tarihi 2 Eylül 2021]. Erişim Adresi: [https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2021/Haftalik\\_InfluenzaGrip\\_Surveyans\\_Raporu\\_2021\\_32\\_Hafta\\_7a82c.pdf](https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2021/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2021_32_Hafta_7a82c.pdf).
28. İnfluenza Sürveyans Raporu 2019-2020 [Internet]. [Erişim Tarihi 2 Eylül 2021]. Erişim Adresi: [https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2020/Haftalk\\_nfluenzaGrip\\_Srveyans\\_Raporu\\_2020\\_9\\_hafta.pdf](https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2020/Haftalk_nfluenzaGrip_Srveyans_Raporu_2020_9_hafta.pdf).

29. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, Broder KR, Blanton LH, Talbot HK, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021–22 Influenza Season. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021;70(5):1.
30. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(24):1778-87.
31. Reed C, Meltzer MI, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine*. 2012;30(11):1993-8.
32. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File Jr TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(6):e1-e47.
33. Principi N, Camilloni B, Alunno A, Polinori I, Argentiero A, Esposito S. Drugs for influenza treatment: is there significant news? *Frontiers in medicine*. 2019;6:109.
34. Centers for Disease and Control and Prevention [Internet]. [Erişim Tarihi 18 Eylül 2021] Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/treatment/whatyoushould.htm>.
35. Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı 2019 [Internet]. [Erişim Tarihi: 18 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal\\_pandemi\\_plani.pdf](https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf).
36. Baloxavir Marboxil [Internet]. [Erişim Tarihi: 18 Eylül 2021] <https://reference.medscape.com/drug/xofluza-baloxavir-marboxil-1000275>.
37. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual review of virology*. 2016;3:237-61.
38. Coronaviruses [Internet]. [Erişim Tarihi: 10 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=koronavir%C3%B Cs&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H4](https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=koronavir%C3%B Cs&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H4).
39. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014–2017. *Journal of Clinical Virology*. 2018;101:52-6.
40. Cabeça TK, Granato C, Bellei N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013;7(6):1040-7.
41. Who Covid 19 Dashboard [Internet]. [Erişim Tarihi: 21 Ocak 2022]. Erişimadresi: <https://covid19.who.int/>.

42. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). StatPearls. 2021.
43. Tracking SARS-CoV-2 Variants 2022 [Internet]. [Erişim Tarihi: 18 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
44. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W-C, Wang C-B, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020;57(6):365-88.
45. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. New England journal of medicine. 2020.
46. Covid 19 Diagnosis [Internet]. [Erişim Tarihi 20 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid%2019%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid%2019%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
47. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clinical immunology. 2020;215:108448.
48. Vetter P, Vu DL, L’Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. British Medical Journal Publishing Group; 2020.
49. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory dysfunction: a highly prevalent symptom of COVID-19 with public health significance. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2020;163(1):12-5.
50. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. Clin Infect Dis. 2020;71:889-90.
51. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. Frontiers in neurology. 2020;11:518.
52. Russo V, Bottino R, Carbone A, Rago A, Papa AA, Golino P, et al. Covid-19 and heart: from clinical features to pharmacological implications. Journal of clinical medicine. 2020;9(6):1944.
53. Siordia Jr JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. Journal of Clinical Virology. 2020;127:104357.
54. Covid 19 Clinical Features [Internet]. [Erişim Tarihi 19 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid%2019%20&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H1282615935](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid%2019%20&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1282615935).
55. Living guidance for clinical management of COVID-19 [Internet]. [Erişim Tarihi 17 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1394399/retrieve>.



56. Covid-19 Erişkin Hasta Yönetimi Rehberi [Internet]. [Erişim tarihi 20 Eylül 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>.
57. Zhang H, Wang X, Fu Z, Luo M, Zhang Z, Zhang K, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. MedRxiv. 2020.
58. COVID-19 Vaccines [Internet]. [Erişim Tarihi: 14 Ocak 2022]. Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?gclid=EAlaIQobChMI9cy9hZzF9QIVVON3Ch2PLQJIEAAYASAAEgKHRvD BwE&topicsurvey=v8kj13](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?gclid=EAlaIQobChMI9cy9hZzF9QIVVON3Ch2PLQJIEAAYASAAEgKHRvD BwE&topicsurvey=v8kj13).
59. COVID-19 Dashboard-Data Table [Internet]. [Erişim Tarihi: 18 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/table>.
60. T.C. Sağlık Bakanlığı- Covid 19 Aşı Tablosu [Internet]. [Erişim Tarihi:21 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>.
61. Covid 19 Treatment [Internet]. [Erişim Tarihi: 19 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid%2019&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2014414098](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2014414098).
62. Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(SI-1):611-9.
63. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. European journal of pharmacology. 2020:173644.
64. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek İB, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2021;40(12):2575-83.
65. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ 2021 [Internet]. [Erişim Tarihi: 20 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42169/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi20122021v6pdf.pdf>.
66. Gavriatopoulou M, Ntanasıs-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis I-G, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. Clinical and experimental medicine. 2021;21(2):167-79.
67. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults 2021 [Internet]. [Erişim Tarihi: 17 Ocak 2022]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=COVID-19:%20Outpatient%20evaluation%20and%20management%20of%20acute%20Oillness%20in%20adults.%20COVID-19:%20Management%20in%20hospitalized%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1041089498](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=COVID-19:%20Outpatient%20evaluation%20and%20management%20of%20acute%20Oillness%20in%20adults.%20COVID-19:%20Management%20in%20hospitalized%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1041089498).

68. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*. 2021.
69. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(21):1941-50.
70. Ganesh R, Philpot LM, Bierle DM, Anderson RJ, Arndt LL, Arndt RF, et al. Real-world clinical outcomes of bamlanivimab and casirivimab-imdevimab among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of infectious diseases*. 2021;224(8):1278-86.
71. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2327-36.
72. COVID-19: Management in hospitalized adults [Internet]. [Erişim Tarihi: 17 Ocak 2022]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2006857191](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2006857191).
73. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines. 2013:3-38.
74. Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw P. Respiratory syncytial virus. SARS, MERS and other viral lung infections. 2016.
75. Stott E, Taylor G. Respiratory syncytial virus. *Archives of virology*. 1985;84(1):1-52.
76. La Vla WV, Marks MI, Stutman HR. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment, and prevention. *The Journal of pediatrics*. 1992;121(4):503-10.
77. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis [Internet]. [Erişim Tarihi: 27 Eylül 2021]. Erişim adresi: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=rsv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H10](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=rsv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10).
78. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(11):S36-S40.
79. Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*. 1999;12(2):298-309.
80. Hall CB, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala CL, Hildreth S, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: a

- randomized double-blind study. *New England Journal of Medicine*. 1983;308(24):1443-7.
81. Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Critical care medicine*. 1994;22(4):566-72.
  82. Sáez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sánchez PJ, Top Jr FH, Connor EM, et al. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(8):707-12.
  83. Gräsner J-T, Herlitz J, Tjelmeland IB, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2021;161:61-79.
  84. Smith AF, Wood J. Can some in-hospital cardio-respiratory arrests be prevented? A prospective survey. *Resuscitation*. 1998;37(3):133-7.
  85. Ambery P, King B, Bannerjee M. Does concurrent or previous illness accurately predict cardiac arrest survival? *Resuscitation*. 2000;47(3):267-71.
  86. Kronick SL, Kurz MC, Lin S, Edelson DP, Berg RA, Billi JE, et al. Part 4: systems of care and continuous quality improvement: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015;132(18\_suppl\_2):S397-S413.
  87. DeVita MA, Bellomo R, Hillman K, Kellum J, Rotondi A, Teres D, et al. Findings of the first consensus conference on medical emergency teams. *Critical care medicine*. 2006;34(9):2463-78.
  88. Gao H, McDonnell A, Harrison DA, Moore T, Adam S, Daly K, et al. Systematic review and evaluation of physiological track and trigger warning systems for identifying at-risk patients on the ward. *Intensive care medicine*. 2007;33(4):667-79.
  89. Burch V, Tarr G, Morroni C. Modified early warning score predicts the need for hospital admission and inhospital mortality. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25(10):674-8.
  90. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Qjm*. 2001;94(10):521-6.
  91. Ho A, Mallewa J, Peterson I, SanJoaquin M, Garg S, Bar-Zeev N, et al. Epidemiology of severe acute respiratory illness and risk factors for influenza infection and clinical severity among adults in Malawi, 2011–2013. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2018;99(3):772.
  92. Gardner-Thorpe J, Love N, Wrightson J, Walsh S, Keeling N. The value of Modified Early Warning Score (MEWS) in surgical in-patients: a prospective

- observational study. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2006;88(6):571-5.
93. Cooksley T, Kitlowski E, Haji-Michael P. Effectiveness of Modified Early Warning Score in predicting outcomes in oncology patients. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2012;105(11):1083-8.
  94. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical nutrition*. 2008;27(1):5-15.
  95. Saunders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine*. 2010;10(6):624.
  96. Gur AS, Atahan K, Aladag I, Durak E, Cokmez A, Tarcan E, et al. The efficacy of Nutrition Risk Screening-2002 (NRS-2002) to decide on the nutritional support in general surgery patients. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(5):290-2.
  97. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AahEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition*. 2003;22(3):321-36.
  98. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical nutrition*. 2003;22(4):415-21.
  99. Pimentel RFW, de Moraes GC, Barcelos SGC, de Figueiredo PCM, Merces MCD. Evaluation of Nutritional Risk and Prevalence of Obesity in Patients with Covid-19 in A Reference Hospital in Salvador, Bahia, Brazil: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Nutrology*. 2021;14(01):011-5.
  100. Mercadal-Orfila G, Lluch-Taltavull J, Campillo-Artero C, Torrent-Quetglas M. Association between nutritional risk based on the NRS-2002 test and hospital morbidity and mortality. *Nutrición hospitalaria*. 2012;27(4):1248-54.
  101. Cui J, Wan Q, Wu X, Zeng Y, Jiang L, Ao D, et al. Nutritional risk screening 2002 as a predictor of outcome during general ward-based noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure. *Medicalscience monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:2786.
  102. Papadimitriou-Olivgeris M, Gkikopoulos N, Wüst M, Ballif A, Simonin V, Maulini M, et al. Predictors of mortality of influenza virus infections in a Swiss Hospital during four influenza seasons: Role of quick sequential organ failure assessment. *European journal of internal medicine*. 2020;74:86-91.
  103. Ozaras R, Cirpin R, Duran A, Duman H, Arslan O, Bakcan Y, et al. Influenza and COVID-19 coinfection: report of six cases and review of the literature. *Journal of medical virology*. 2020;92(11):2657-65.
  104. Konala VM, Adapa S, Naramala S, Chenna A, Lamichhane S, Garlapati PR, et al. A case series of patients coinfectd with influenza and COVID-19. *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2020;8:2324709620934674.
  105. Adler AJ, Eames KT, Funk S, Edmunds WJ. Incidence and risk factors for influenza-like-illness in the UK: online surveillance using Flusurvey. *BMC infectious diseases*. 2014;14(1):1-8.

106. Auvinen R, Nohynek H, Syrjänen R, Ollgren J, Kerttula T, Mäntylä J, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of hospitalized adult COVID-19 and influenza patients—a prospective observational study. *Infectious Diseases*. 2021;53(2):111-21.
107. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Archives of internal medicine*. 2000;160(21):3243-7.
108. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. *Head & neck*. 2020;42(6):1252-8.
109. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331.
110. Chen L, Han X, Bai L, Zhang J. Clinical characteristics and outcomes in adult patients hospitalized with influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2021;19(6):787-96.
111. Altunok ES, Alkan M, Kamat S, Demirok B, Satici C, Demirkol MA, et al. Clinical characteristics of adult patients hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 pneumonia. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(2):306-11.
112. Temperoni C, Grieco S, Pasquini Z, Canovari B, Polenta A, Gnudi U, et al. Clinical characteristics, management and health related quality of life in young to middle age adults with COVID-19. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1-10.
113. Nițescu M, Furtunescu FL, Pițigoi D, Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Oțelea M-R, et al. Screening for malnutrition risk at hospital admission in patients with infectious diseases. *J Contemp Clin Pract*. 2017;3:57-63.
114. Özişik L, Yuntçu K, Ünal S, Badur S, Çakır B. Mortality related factors in patients requiring hospitalization for influenza like illness. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2017;51(1):20-31.
115. Maruyama T, Fujisawa T, Suga S, Nakamura H, Nagao M, Taniguchi K, et al. Outcomes and prognostic features of patients with influenza requiring hospitalization and receiving early antiviral therapy: a prospective multicenter cohort study. *Chest*. 2016;149(2):526-34.
116. Bedock D, Lassen PB, Mathian A, Moreau P, Couffignal J, Ciangura C, et al. Prevalence and severity of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients. *Clinical nutrition ESPEN*. 2020;40:214-9.
117. Allard L, Ouedraogo E, Molleville J, Bihan H, Giroux-Leprieur B, Sutton A, et al. Malnutrition: percentage and association with prognosis in patients hospitalized for coronavirus disease 2019. *Nutrients*. 2020;12(12):3679.
118. Thomas S, Alexander C, Cassady BA. Nutrition risk prevalence and nutrition care recommendations for hospitalized and critically-ill patients with COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021.

119. Sević BJ, Obradović D, Batranović U, Stojanović M, Gmizić SS, Bošković T. Influenza A (H1N1)-past season's wonder flu in Vojvodina. *Vojnosanitetski Pregled: Military Medical & Pharmaceutical Journal of Serbia*. 2012;69(11).
120. Wang L, Lv Q, Zhang X, Jiang B, Liu E, Xiao C, et al. The utility of MEWS for predicting the mortality in the elderly adults with COVID-19: a retrospective cohort study with comparison to other predictive clinical scores. *PeerJ*. 2020;8:e10018.
121. Hu H, Yao N, Qiu Y. Comparing rapid scoring systems in mortality prediction of critically ill patients with novel coronavirus disease. *Academic Emergency Medicine*. 2020;27(6):461-8.
122. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(8):e00875-20.
123. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB life*. 2020;72(10):2097-111.
124. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):1-20.

## EKLER

## EK-1: Veri Toplama Formu

Tarama

- 1) Hasta İBH “yatış tanılarında” herhangi biriyle uyum sağlıyor mu?  Evet  Hayır
- a. Yatış tanısı (harf/kod.altkod) |\_|\_|\_|\_|·|\_|\_|\_|
- b. Hangi ICD’yi kullandınız  ICD-9  ICD-10
- 2) Yatış tarihi (yıl-ay-gün) |\_|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|
- 3) Hastane kodu |\_|\_|\_|
- 4) Hastanın çalışmaya ait numarası |\_|\_|\_|\_|
- 5) Cinsiyet  Kadın  Erkek
- 6) Yaş (Yıl) |\_|\_|\_|\_|

7) Hasta hastane yatmadan önceki son 7 günde aşağıdaki semptomlardan birini yaşamış mı?

## a) İnfluenza benzeri hastalığın (IBH) sistemik semptomları

- ✓ Ateş  Evet  Hayır
- ✓ Halsizlik  Evet  Hayır
- ✓ Baş ağrısı  Evet  Hayır
- ✓ Kas ağrısı  Evet  Hayır

## b) IBH’nin solunum sistemi semptomları

- ✓ Öksürük  Evet  Hayır
- ✓ Boğaz ağrısı  Evet  Hayır
- ✓ Nefes darlığı  Evet  Hayır
- ✓ Burun tıkanıklığı  Evet  Hayır

8) Hasta GIHSN IBH\* tanımı ve 7 gün kriterini karşılıyor mu?  Evet  Hayır

**\*GIHSN IBH vaka tanımı:** soru 7a VE 7b’de listelenen semptomlardan en az birer tanesinin hastada görülmesi

**Soru “1” ve soru “8” in cevapları “evet” ise hasta anketin başında tanımlanan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamaktadır. Lütfen sürüntü alın ve RT-PCR testi için gönderin, hastaların anketlerini tamamlayın.**

**Soru 1 ve 8’e cevap “Hayır” ise, anket sonlandırılmalıdır.**

### **Sürüntü Alma**

9) Sürüntü alınan tarih (yıl-ay-gün) |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_| - |\_|\_|  Bilinmiyor

### **Laboratuvar Sonucu**

10) a. Hastanın laboratuvar sonucu influenza pozitif mi?  Evet  Hayır  Yetersiz örnek

b. Eğer cevap “evet” ise lütfen influenza virüs tipini/tiplerini işaretleyiniz

- H1N1pdm09
- H3N2
- B/Yamagata
- B/Victoria
- Influenza A no subtype
- Influenza B no subtype

11) a. Diğer respiratuvar virüsler için test yapıldı mı?  Evet  Hayır  Yetersiz örnek

b. Eğer cevap “Evet” ise işaretleyiniz

- Respiratory syncytial virüs

12) Herhangi bir ko-enfeksiyon saptandı mı?  Evet  Hayır  Yetersiz örnek



## Klinik Sonuçlar

### Hastanın zellikleri

13) a. Hasta gebe mi?

Evet  Hayır  Soru uygun değil

b. Eğer gebe ise; gebelik haftası:

|\_|\_| Hafta  Bilinmiyor

14) a. Hastanın herhangi bir kronik hastalığı var mı?

Evet  Hayır  Sorulmadı

b. Eğer cevap "Evet" ise hangisi ya da hangileri olduğunu işaretleyiniz

- Kardiyovasküler hastalık
- KOAH
- Astım
- Diyabet
- İmmünyetersizlik (HIV hariç) / Organ nakli
- Böbrek yetmezliği
- Romatolojik/otoimmün hastalık
- Nörolojik veya nöromusküler hastalık
- Siroz/Karaciğer hastalığı
- Neoplasm (aktif)
- Őiřmanlık
- Aktif tüberküloz
- HIV enfeksiyonu
- Lösemi
- Hemoglobınopatiler
- Diğer

15) a. Őu andaki rahatsızlığı için antiviral verilmiş mi/almiş mi?

Evet  Hayır

b. Başlama tarihi (yıl-ay-gün)

|\_|\_|\_|\_| - |\_|\_| - |\_|\_|

16) a. Hastaneye yatmadan önce antibiyotik verilmiş mi/başlanmış mı?  Evet  Hayır  Bilinmiyor

b. Başlama tarihi (yıl-ay-gün) |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_| - |\_|\_|

17) Hastanın bu son hastalığından önceki durumu EK-2’de verilen kırılanlık skalasına göre nedir? (1-9’a kadar sıralanmakta)

Kategori  Sorulmadı  
|\_|\_|

### Aşılama Durumu

18) Aşılama durumu:

- a. Bu sezonda (2019-2020) grip aşısı olmuş mu?  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- b. IBH semptomlarının başlamasından 14 gün önce aşılanmış mı?  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- c. Önceki sezonda (2018-2019) grip aşısı olmuş mu?  Evet  Hayır  Bilinmiyor

### Hastanın Ciddiyet Durumu

- 19) Başvuru sırasında konfüzyon  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 20) Kan basıncı (sistolik/diyastolik) |\_|\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| mmHg  Bilinmiyor
- 21) Başvuru sırasındaki solunum sayısı (bir dakikadaki nefes sayısı) |\_|\_|\_| /dak  Bilinmiyor
- 22) Başvuru sırasında mekanik ventilasyon olmadan oksijen desteği  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 23) Başvuru sırasında vasopressor destek  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 24) Başvuru sırasında mekanik ventilasyon  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 25) Başvuru sırasında apne  Evet  Hayır  Bilinmiyor

### Hastanın Son Durumu

- 26) Yoğun Bakım Ünitesi’ne yatırıldı  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 27) Hastanede öldü  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 28) Taburcu/Ölüm tarihi (yıl-ay-gün) |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_| - |\_|\_|
- 29) Başka hastaneye sevk edildi  Evet  Hayır  Bilinmiyor
- 30) a. Taburcu/ölümdeki temel tanı (harf/kod.altkod) |\_|\_|\_|\_| . |\_|\_|\_|

b. Taburcu/ölümdeki 1. tanı (harf/kod.altkod) |\_|\_|\_| . |\_|\_|

c. Taburcu/ölümdeki 2. tanı (harf/kod.altkod) |\_|\_|\_| . |\_|\_|

d. Kullanılan ICD  ICD-9  ICD-10

31) Hasta taburcu olurken EK-2'de verilen kırılganlık skoru kaç? (kategori 1-9) Kategori |\_|\_|  Sorulmadı

**Diğer**

33) Meslek/sosyal sınıf (aşağıdaki listeden seçiniz) |\_|

1. Kamu idaresinde veya en az 10 çalışanı olan şirkette yönetici; profesyonel diplomaya sahip (doktor, avukat, mimar) veya yüksek lisans , doktora sahip.
2. 10'dandaha az çalışanı olan şirketlerde yönetici, üniversite diploması gerektiren bir işte çalışan, teknisyen, sanatçı ve sporcular.
3. İdari personel ve idari destek hizmeti veren profesyoneller veya finansal yönetim (muhasebeciler). Kişisel hizmetler (örn. kuaför). Güvenlik. Serbest meslek sahibi. Süpervizörler.
4. Özel vasıf gerektiren işçiler (özel eğitim gerektiren örneğin taş ustaları).
5. Yarı-vasıflı işçiler (örneğin endüstride, inşaatlarda, mobilya endüstrisinde, balıkçılık endüstrisinde çalışan yardımcı elemanlar)
6. Vasıfsız işçiler
7. Sınıflandırılmıyor/bilinmiyor

34) Sigara alışkanlığı

- |\_| İçiyor (Yaşam boyu 100 sigaradan fazla içmiş ve hala da içmeye devam ediyor)
- |\_| İçiyordu (Yaşam boyu 100 sigaradan fazla içmiş ama bir senedir bırakmış)
- |\_| Hiç içmedi (Yaşam boyu 100 sigaradan az içmiş kişi)

35) Hasta Bakımevinde yada Huzurevinde-Bakımevinde mi kalıyor? |\_| E |\_| H

36) Son 12 ay içinde kaç kez hastaneye yatırılmış? |\_|\_|

37) Son 3 ayda kaç kez ayakta doktora başvurmuş |\_|\_|

38) Hastaneye yatışında steroid başlanmış mı?

- Evet
- Hayır

**39) Hastaneye yatışında PPI başlanmış mı?**

**Evet**

**Hayır**

**40) Kan kültür pozitifliği mevcut mu?**

**Evet**

**Hayır**

**41) Hastanın kabulündeki Modifiye Erken Uyarı Skoru**      **I\_I\_I**

**42) Hastanın kabulündeki Nutrisyonel Risk Tarama Skoru**      **I\_I**

## EK-2: Nutrisyonel Risk Tarama Skoru 2002 (NRS-2002)

İlk Tarama		Evet	Hayır
1	VKI<20,5?		
2	Son 3 ayda kilo kaybı var mı?		
3	Geçen haftada gıda alımında azalma olmuş mu?		
4	Ciddi hastalık varlığı?		
*Sorulardan herhangi birine evet yanıtı alındıysa, final tarama ile devam edilir. *Sorulara hayır yanıtı alındıysa, hasta haftada bir tekrar değerlendirilir.			
<b>Final Tarama</b>			
<b>Nütrisyon Durumundaki Bozulma</b>		<b>Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)</b>	
<b>Yok Skor 0</b>	Normal nütrisyon durumu	<b>Yok Skor 0</b>	Normal besinsel gereksinimler
<b>Hafif Skor 1</b>	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	<b>Hafif Skor 1</b>	Kalça kemiğinde kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
<b>Orta Skor 2</b>	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 – 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	<b>Orta Skor 2</b>	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite
<b>Şiddetli Skor 3</b>	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	<b>Şiddetli Skor 3</b>	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
<b>Skor:</b>	+	<b>Skor</b>	= <b>Toplam skor</b>
<b>Yaş</b>	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	= yaşa uyarlanmış toplam skor	
<b>Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır</b>			
<b>Skor &lt;3: haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmelidir</b>			

### **EK-3: Kırılgnlık Skalası**

**Kategori 1:** Çok zinde. Dayanıklı, aktif, enerjik ve motive olan kişilerdir. Bu tür kişiler genelde düzenli egzersiz yaparlar. Kendi yaşlıları arasında genç ve dinamiklerdir.

**Kategori 2:** İyi durumda. Herhangi bir hastalığı olmayan ancak kategori 1'deki kişilere göre daha az zindedir. Sıklıkla egzersiz yaparlar veya zaman zaman çok aktif olurlar, örneğin mevsimsel olarak.

**Kategori 3:** İdare ediyor. Kişinin iyi kontrol edilen tıbbi problemleri var, ancak rutin yürüyüş yapmanın dışında düzenli aktif değildir.

**Kategori 4:** Hassas. Semptomları günlük aktivitelerini kısıtlamasına rağmen, günlük yaşamda başkalarına bağımlı değildir. Genel bir şikayetleri "yavaşlamaya başladıkları" ve gün içinde sıklıkla yorgun hissetmeleridir.

**Kategori 5:** Hafif kırılgn. Bu kişiler genellikle daha belirgin bir yavaşlamaya sahiptir ve bankacılık işlemleri, ulaşım, ağır ev işleri, ilaçlarını alma gibi durumlarda yardıma ihtiyaç duyarlar. Tipik olarak, hafif kırılgnlık kademeli olarak alışveriş yapmayı ve yalnız başına dışarıda yürümeyi, yemek hazırlamayı ve ev işlerini bozar.

**Kategori 6:** Orta derecede kırılgn. Bu kişiler tüm ev dışı işler ve ev işleri için yardıma ihtiyaç duyarlar. Evde sıklıkla merdiven çıkma, banyo yapma ve de yataktan kalkma, giyinme gibi aktivitelerde bile çok az da olsa yardıma ihtiyaç duyarlar.

**Kategori 7:** Ciddi kırılgn. Neden ne olursa olsun, fiziksel veya bilişsel olarak tamamen bakıma ihtiyaçları vardır. Buna rağmen durumları stabil ve yüksek ölüm riskinde değilmiş gibi görünür (yaklaşık 6 ay içinde).

**Kategori 8:** Çok ciddi kırılgn. Yaşamlarının sonu yaklaşmış kişilerdir, tamamen bağımlıdırlar. Çok hafif bir hastalıktan bile iyileşemezler.

**Kategori 9:** Terminal dönem. Hayatının sonuna yaklaşmaktadır. Diğer açılardan görünür şekilde kırılgn olmasa da beklenen yaşam süresi 6 aydan kısa olan kişiler bu kategoridedir.