

Erzurum Yöresinde Üst Solunum Yolu Enfeksiyonlu Hastalarda Bazı Viral Etkenlerin Araştırılması

Demet ÇELEBİ AKARSU * ✍ Ülkü ALTOPARLAK **

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AbD, Erzurum - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): KVFD-2009-785

Özet

Bu çalışmada, hücre kültürü yöntemi ile üst solunum yollarında enfeksiyon oluşturan İnfluenzavirus, Adenovirus (ADV), Parainfluenzavirus, Respiratory Syncytial Virus (RSV) saptanması ve Erzurum yöresindeki prevalansının belirlenmesi amaçlandı. Araştırmada 97'si (%56.7) yetişkin, 74'ü (%43.3) çocuk olmak üzere toplam 171 hastaya ait nazofaringeal swap örneği kullanıldı. Yetişkin örnek grubunun 49'unu (%50.5) erkekler, 48'ini ise (%49.5) kadınlar oluştururken, çocuk örnek grubunun 33 adedini (%44.6) erkek çocuklar, 41 adedini de (%55.4) kız çocuklar oluşturmaktaydı. Çalışma sonucunda hiçbir numunede Parainfluenza virusuna rastlanmazken, 27 örnekte (10 çocuk, 17 erişkin; %15.8) İnfluenzavirus A, 11 örnekte (10 çocuk, 1 erişkin; %6.4) ADV, 7 örnekte (6 çocuk, 1 erişkin; %4.1) RSV ve 5 örnekte de (4 çocuk, 1 erişkin; %2.9) İnfluenzavirus B tespit edildi. Kuş gribi (H5N1) şüpheli bir çocuk hastada da Real Time PCR yöntemi ile Roboscreen RoboGene H5N1 hazır ticari kiti ile RNA araştırılması yapıldı ve hastada H5N1 nükleik asidi tespit edildi. Ayrıca marazi maddelerin MDCK (İnfluenzavirus A-B) ve Hep-2 (RSV, ADV) hücrelerine ekimleri yapılarak İmmun floresans antikor yöntemi ile viral etkenlerin varlığı araştırıldı. Viral etkenler arasında en fazla İnfluenzavirus A saptanırken, en az İnfluenzavirus B tespit edildi. Çalışmamızda hastaların yaş grupları ve cinsiyetler arasında viral ajan görülme oranları bakımından istatistiksel bir fark bulunamadı.

Anahtar sözcükler: *Influenzavirus A-B, Parainfluenza virus (1-3), Respiratory Syncytial virus, Adenovirus, H5N1 (Kuş Gribi), Grip*

The Investigation of Some Viral Agents in the Patients With Upper Respiratory Tract in Erzurum Region

Summary

In this study, we aimed to determine the prevalence of Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza and Adenovirus leading to infection and influenza in upper respiratory tract by means of cell culture method. In the study, samples belonging to total 171 patients, 97 of whom are adults (56.7%) and 74 of whom are children (43.3%) were used. While 49 of adult sampling group were male (50.5%), 48 of them were female (49.5%), and children sampling group consisted of 33 male (44.6%) and 41 female (55.4%). In the conclusion of the study, while parainfluenza virus couldnt be observed, there was Influenza A in 27 samples (10 children, 17 adults; 15.8%), and there was Adenovirus (ADV) in 11 samples (10 children and 1 adult; 6.4%), and there was Respiratory Syncytial Virus (RSV) in seen 7 samples (6 children and 1 adult; 4.1%) and there was Influenza B virus in 5 samples (4 children and 1 adult; 2.9%) and H5N1 Bird Flu Virus was detected in a patient by means of Real Time PCR method. By means of Roboscreen RoboGene H5N1 Ready-Commercial Kit, RNA investigation was carried out in one sample (a children) H5N1 virus was detected. After planting for MDCK and Hep-2 cells, and by using direct immunofluorescence (IFA) method in order for cytopathic effects to be devided, virus agents were detected. By means of cell culture, Influenza A and B were produced in MDCK cells, and RSV and ADV were produced in Hep-2 cells. Among viral agents, while Influenza A was detected the most, Influenza B was found the least. In our study, we couldnt find a distinction in the rates of viral agents prevalence according to age and genders of the patients by means of chi-square method.

Keywords: *Influenzavirus A-B, Parainfluenzavirus (1-3), Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus, H5N1 (Avian influenza), Flu*

✍ İletişim (Correspondence)

☎ +90 442.3166333/1190

✉ celebi78@hotmail.com

GİRİŞ

Solunum yolu infeksiyonları sık rastlanan ve toplum sağlığını en çok etkileyen hastalıklardandır. Bu hastalıkların çoğu hayati tehlike arz etmese bile yetişkinlerdeki iş gücü kaybının %30-50'sinden, çocuklarda ise okul devamsızlıklarının %60-80'ninden sorumludurlar ¹.

İnfluenza virusları (A-B), Parainfluenza virusu ¹⁻³, Respiratory Syncytial Virus ve Adenoviruslar; çocuklar ve erişkinlerde ağır seyreden hastalıkların büyük çoğunluğundan sorumlu tutulmakta ve özellikle; burun, paranasal sinüs, kulak, farenks ve nazofarenks bölgelerini kapsayan üst solunum yolu infeksiyonları (ÜSYİ)'na neden olmaktadır ¹⁻⁵. Etkenler arasında yer alan influenza viruslarının neden olduğu enfeksiyon grip olarak isimlendirilmekte, toplumda hızla yayılması ve ölümcül pandemilere sebep olması nedeniyle de ayrıca bir önem arz etmektedir. 1930'lu yıllara kadar etiyojisi bilinmeyen grip tablosundan influenza viruslarının sorumlu olduğu ilk olarak Smith ve ark.'nın ⁷ etkeni izole etmesi ile ortaya konulmuştur. Daha sonraki dönemlerde gelişen teşhis metotlarının uygulamaya girmesi ile İnfluenza viruslarının A, B, C olmak üzere 3 antijenik tipi saptanmış ve influenza araştırmaları hız kazanmıştır ⁶.

Sanayileşen dünyada grip olguları giderek ülkelerin sosyal ve ekonomik bir yararı haline gelmiştir ⁸. Gerek dünyada gerekse ülkemizde gündemi sıkça işgal eden grip vakalarının görülmesi, ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar arasında olmasına karşın yapılan çalışmaların yetersizliği, 2003 yılına kadar Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) grip konulu web sitesinde ⁹ ülkemize ait çok az veri yer alması ve Erzurum yöresinde bu konuyla ilgili hiçbir çalışmanın olmaması sebebiyle bu araştırma yapılmıştır. Erzurum yöresindeki insanların başlıca geçim kaynağı hayvancılık ve tarım olmasından dolayı büyük ve küçük baş hayvanların yanı sıra kümes hayvanları da bu bölgede oldukça yaygın olarak yetiştirilir. Bu çalışmada Erzurum yöresinde ÜSYİ ve kümes hayvanlarından insanlara bulaşan kuş gribi infeksiyonu şüphesi ile hastanelere baş vuran ve tedavi gören hastaların nazofarenks swap örneklerinde en sık rastlanan viral patojenlerin tespiti ve bu ajanların ne sıklıkla etkin olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Araştırmada Erzurum'da bulunan yataklı sağlık kuruluşlarında grip tablosuyla tedavi gören toplam 171 hastanın nazofaringeal swapları toplandı. Usulüne uygun

olarak alınan nazofaringeal swaplar viral transport medium içerisinde kullanılıncaya kadar -20°C de saklandı.

Toplanan örneklerin Madin Darby Canine Kidney (MDCK) ve insan epidermoid karsinoma (Hep-2) hücre kültürlerine ekimleri yapılarak, 7-10 gün içerisinde oluşan karakteristik sitopatik değişiklikler ile virüsün tespit edilmesine göre sonuçlar değerlendirildi.

Nazofaringeal swap örneklerinin hücre kültürlerine ekimini takiben üreyen sitopatik etkileri ile karakteristik virüs tespiti için immun floresan antikor yöntemi kullanıldı ^{10,11}. MDCK hücrelerine ekimden sonraki 7 gün içerisinde İnfluenza A, İnfluenza B ve Parainfluenza ¹⁻³ viruslarında oluşan sitopatik etkinin (CPE) belirlenmesi ile virüs tespiti ve Hep-2 hücrelerine ekimden sonraki 5-10 gün içerisinde Respiratory Syncytial Virus ve Adeno-viruslarda oluşan CPE'nin belirlenmesi ile virüs tespiti için direkt immun floresans yöntemi ile Fransa'dan ithal edilen Biotrin Respiratuar Virus Paneli hazır ticari kiti ile çalışıldı. Yapılan inceleme sonucunda, Adenovirus; nüklear ve/veya sitoplazmik parlak yeşil floresans, İnfluenza A ve B; nüklear ve/veya sitoplazmik parlak yeşil floresans, Parainfluenza ¹⁻³; sitoplazmik parlak yeşil floresans, Respiratory syncytial virus; sitoplazmik parlak yeşil floresans ve negatif hücre; sitoplazmik soluk kırmızı ve nüklear siyah floresans olarak immun floresans mikroskopta değerlendirildi. Kuş gribi şüpheli örnek H5N1 (Avian influenza), Fransa'dan ithal edilen, Roboscreen Robo Gene H5N1 hazır ticari kiti ile tekniğine uygun olarak RNA araştırılması ile tespit edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler için, Ki-Kare (χ^2) yöntemi kullanıldı ¹².

BULGULAR

Erzurum yataklı sağlık kurumlarında grip ön tanısı ile tedavi gören toplam 171 hasta çalışmamıza dâhil edildi. Hastaların 82'si (%47.9) erkek, 89'u (%52.1) ise kadın idi. Yaş ve cinsiyetlerine göre hastaların dağılımı *Tablo 1*'de verilmiştir.

İncelemeye alınan 171 hastanın nazofaringeal swap örneklerinden 120'sinde (%70.2) herhangi bir viral ajan saptanamazken, 51 örnekte (%29.8) viral patojen identifiye edildi. Toplam 89 kadının 21'inde (%23.4) kültür sonucu pozitif iken, 82 erkeğin 30'unda (%36.6) pozitiflik tespit edildi. Kültür sonucu pozitifliğinin kadın ve erkek hastalara göre dağılımı *Tablo 2*'de özetlenmiştir.

Hücre kültürü pozitifliği bakımından kadın ve erkekler arasında fark bulunamamıştır ($P>0.05$).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı**Table 1.** The distribution of the patients according to age and gender

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-5 yaş	8	4.6	6	3.5	14	8.1
5-10 yaş	16	9.3	22	12.9	38	22.2
10-15 yaş	9	5.3	13	7.6	22	12.9
15-30 yaş	14	8.2	20	11.7	34	19.9
30-45 yaş	13	7.6	16	9.4	29	17.0
45 üstü	22	12.9	12	7.0	34	19.9
Toplam	82	47.9	89	52.1	171	100

Tablo 2. Hücre kültüründe sitopatik etki oluşturan numunelerin ait olduğu hastaların cinsiyetlerine göre dağılımları.**Table 2.** The distribution according to gender of patients whose samples formed a cytopathic affect in cell culture

Cinsiyet	Kültür Pozitif		Kültür Negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	21	12.3	68	39.8	89	52.1
Erkek	30	17.5	52	30.4	82	47.9
Toplam	51	29.8	120	70.2	171	100

Tablo 3. Hücre kültüründe sitopatik etki oluşturan numunelerin ait olduğu hastaların yaş gruplarına göre dağılımları**Table 3.** The distribution according to age groups of the patients whose samples formed cytopathic effect in cell culture

Yaş Grupları	Kültür Pozitif		Kültür Negatif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-5 yaş	8	4.7	6	3.5	14	8.2
5-10 yaş	18	10.5	20	11.8	38	22.3
10-15 yaş	5	2.9	17	9.9	22	12.8
15-30 yaş	13	7.6	21	12.3	34	19.8
30-45 yaş	4	2.3	25	14.6	29	17.0
45 üstü	3	1.8	31	18.1	34	19.8
Toplam	51	29.8	120	70.2	171	100

Hücre kültür yöntemi ile izole edilen enfeksiyon etkeni viral ajanların yaş gruplarına göre sayısı ve yüzdeleri **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

Hücre kültürü pozitifliği bakımından yaş grupları arasında fark bulunmamıştır ($P>0.05$).

İncelemeye alınan örnekler İnfluenza yönünden tarandı ve 1'inde (%0.6) real time PCR yöntemi ile H5N1 virüsü izole edildi. Toplam 27 hastada (%15.8) İnfluenza A, 5 hastada (%2.9) İnfluenza B, 7 hastada (%4.1) Respiratory Syncytial virus ve 11 hastada (%6.4) Adenovirüs tesbit edildi. İzole edilen virüslerin yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı **Tablo 4** ve **5**'te verilmiştir.

Tablo 4. Tespit edilen virusların yaş gruplarına göre dağılımı**Table 4.** The distribution of detected viruses according to age groups

Yaş Grupları	İnfluenza A	İnfluenza B	Respiratory Syncytial Virus	Adenovirus	H5N1	Toplam
5-10 yaş	5	2	3	8	-	18
10-15 yaş	3	1	1	-	-	5
15-30 yaş	11	1	-	1	-	13
30-45 yaş	3	-	1	-	-	4
45 üstü	3	-	-	-	-	3
Toplam	27	5	7	11	1	51

Tablo 5. Tespit edilen virusların cinsiyete göre dağılımı**Table 5.** The distribution of detected viruses according to gender

Cinsiyet	İnfluenza A	İnfluenza B	Respiratory Syncytial Virus	Adenovirus	H5N1	Toplam
Erkek	15	3	7	4	1	30
Toplam	27	5	7	11	1	51

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kocaeli'nde Eylül 2006 ve Mart 2007 tarihleri arasında yapılan bir araştırmada, Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesine grip belirtileriyle başvuran 100 hastada hızlı antijen testi kullanılarak, İnfluenza A ve B olarak gruplandırılan 24 kişiden 2'sinde İnfluenzavirus B (%8.5), 22'sinde ise İnfluenzavirus A (%91.5) saptanmıştır¹³. Bu çalışmada ise 171 hastanın 27'sinde (%15.8) İnfluenzavirus A, 5'inde (%2.9) İnfluenzavirus B, 7'sinde (%4.1) Respiratory Syncytial Virus, 11 hastada (%6.4) Adenovirus, ayrıca Real Time PCR yöntemiyle de hastaların 1 tanesinde (%0.6) H5N1 antijeni belirlendi.

Yüksek ateşli ve üst solunum yolu enfeksiyon şüpheli 0-15 yaş grubu 90 çocukta, İnfluenza A ve B virusları karşı oluşan IgG ve IgM'lerin tespitine yönelik yapılan bir çalışmada¹⁴, İnfluenzavirus A'ya karşı oluşan IgG varlığı kız çocuklarının 3 tanesinde (%6.25, 3/48), erkek çocuklarının ise 2 tanesinde (%4.8, 2/42) tespit edilmiştir.

Bulunan bu pozitiflik oranlarının cinsiyetlere göre dağılımı ise hasta kadınların 12'sinde İnfluenzavirus A, 2 hastada İnfluenzavirus B, 7 hastada ise ADV şeklindedir. Erkek hastaların ise 15'inde İnfluenzavirus A, 3'ünde İnfluenzavirus B, 4'ünde ADV, 7'sinde RSV ve 1'inde de H5N1 pozitifliği bulunmuştur.

2004-2006 yıllarının Kasım-Mayıs aylarında

İnfluenza A (H3N2) dünya çapında en sık bildirilen virüs tipi olmuştur. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda, sık olarak A/H3N2, A/ Fujian/411/02-Like ve A/Wyoming/03/2003, az sayıda ise (H1N1)A/New Caledonia/20/99 tespit edilmiştir. İnflenzavirus B ile ilgili yapılan çalışmalarda da B/Yamataga/16/88 ve B/Victoria/2/87 olmak üzere iki farklı antijenik tip bildirimi yapılmıştır ¹⁸⁻²⁰.

Bu çalışmada ise yetişkin yaş grubunda %9.9 İnflenzavirus A, %0.6 İnflenzavirus B, %0.6 RSV ve %0.6 oranında da ADV tespit edilmiştir. Bu oranlar Türkiye'deki ^{9,15,16} ve dünyadaki ^{17,21,24,25} çalışmalardan elde edilen verilerle kıyaslandığında paralellik göstermektedir.

Çelikbaş ve ark.²² 2008 yılında İnflenzavirus A ve B ile ilgili olarak yetişkin yaş grubunda yaptıkları araştırmada her iki virusunda %4.5 oranında olduğunu bulmuşlardır.

Önal ve ark.⁹ 2006 yılında yaptıkları Türkiye'de 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen İnfluenza virüs suşlarının tiplendirimi isimli; ülkemizdeki grip aktivitesinin belirlenmesi amacıyla yapılan sürveyans çalışmasında, 2003-2004 yılları arasında ülkemizin dört bölgesine dağılmış toplam 12 sağlık kurumundan 37921 hastaya ait verilerin istatistiksel analizi sonucunda 11698'ne (%30.8) İnfluenza Benzeri Hastalık (IBH) tanısı konduğu belirtilmiştir. Bu hastaların toplam hastalara oranı 52. ve 2. haftalarda en yüksek değere ulaşmıştır. IBH tanısı olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında ise 0-4 ve 5-14 yaş gruplarına ait olguların sezonun erken dönemlerinde ilk sırayı aldıkları ayrıca bu gruplardaki tanı oranlarının azalması ile >14 yaş grubunun ön plana çıktığı görülmüştür. Aynı çalışmada 2003-2004 yıllarında 91 (%44.6) İnfluenza virus A, 11 (%5.4) RSV izole edilirken bu sezonda İnfluenza virus B tespit edilememiştir. Yine bu aylara göre en yüksek izolasyon sayısına aralık (%58.9) ve ocak aylarında erişilmiştir. IBH tanısı olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde sezonun erken döneminde 0-4 yaş gruplarına ait IBH tanılı hasta oranının yüksek olduğu, bu yaş grubu hasta sayısının düşüşe geçtiği sonraki haftalarda ise diğer yaş grubu hasta sayısının arttığı görülmektedir. 2004-2005 sezonu laboratuvar bulgularına göre ise; ülke genelinde 23 merkezden toplam 458 örnek gönderilmiş olup, 86 örnekte (%18.8) İnflenzavirus A, 14 örnekte (%3.1) İnflenzavirus B, 36 örnekte de (%7.9) RSV tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ise toplam 171 hastanın 51'inde (%29.8) viral patojen identifiye edildi. Cinsiyete göre ise 89

kadının 21'inde (%23.4), 82 erkeğinde 30'unda (%36.6) kültür sonucu pozitif bulundu. Nazofaringeal swap örneklerinde hücre kültürü yöntemi ile pozitif sonuç elde edilen hastaların cinsiyetlerine göre yapılan istatistik değerlendirmede bir farklılık bulunmadı (P>0.05).

Hücre kültürü ekimlerinde en fazla üreme (%10.5) 5-10 yaş grubuna ait örneklerde görülürken, ikinci sıklıkla üreme (%7.6) 15-30 yaş grubuna ait örneklerde izlendi. Hücre kültürüne ekimler sonucunda tespit edilen viral ajanların yaş gruplarındaki dağılımlarının istatistiksel değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar önemsiz ($\chi^2 = 23$ P>0.05) bulundu ancak incelenen numunelerde bulunan viral ajanların kültür pozitifliği sonuçlarının istatistiksel analiz metoduna göre farklı olduğu belirlendi. Bu çalışmada elde edilen istatistiksel veriler, Önal ve arkadaşlarının ⁹ sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

İngiltere'de 2001-2002 kış sezonunda hastaneye başvuran <71 ay yaştaki 613 çocukta yapılan bir çalışma da %12.2 RSV, %7.1 influenza saptanmış, hastaneye yatış hızları ise RSV ve influenza için sırasıyla yüzbinde 517 ve 144 olarak bulunmuştur ²⁵.

Toplum kökenli pnömonilere sebep olan viral etkenlerden RSV, Adenovirus ve İnfluenza viruslarının İmmunofloresan antikor yöntemi ile araştırıldığı çalışmada etkenlerden %6 oranında adenovirus, %10.6 RSV ve %1 İnfluenza B tesbit edilmiştir ²⁶⁻²⁸.

İnflenzavirus A, İnflenzavirus B, RSV, ADV ve H5N1 infeksiyonlarının ortaya konulduğu bu çalışmanın verileri dikkate alındığında, USYI'nin hem Erzurum yöresi hem de Türkiye için önemli olduğu ve infeksiyonların önlenmesi amacıyla ciddi tedbirlerin alınması gerektiği görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı programlarında İnfluenza sürveyans çalışmalarını kapsayan ülkemize ait verilerin az oluşu nedeniyle bu durumun giderilmesi adına sürveyans ağında hem yöremize hem de ülkemize ait çok kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu ayrıca her sene grip mevsiminde ülke ve dünya medyasını tutan sansasyonel haberlerin gerçeklerle aydınlatılması ve kaynağa referans olabilecek verilerin bulunması için çok daha kapsamlı sürveyans çalışmalarının yapılması gerektiğinin hatırlatılmasında yarar görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Hücre kültürlerinin temininde yardımcı olan ve laboratuvar olanaklarının kullanılmasını sağlayan, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığına (Ankara) teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. **Aymard M, Valette M, Lina B, Thouvenot D:** Surveillance and impact of influenza in Europe. *Vaccine*, 17 (1): 30-41,1999.
2. **Bozkaya E, Çungurlu AS:** Geçmişten günümüze solunum yolu infeksiyon salgınları ve sars. *Hipokrat Derg*, 12, 245-250, 2003.
3. **Ballenger JJ, Snow JB:** The clinical anatomy and physiology of nose and paranasal sinuses. **In**, Ballenger JJ, Snow JB (Eds): Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th ed., pp. 3-18, Philadelphia, Lippincott, 2000.
4. **Hodes DS:** Respiratory Infections and Sinusitis. **In**, Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (Eds): Krugman's Infectious Diseases of Children. 10th ed., pp. 362-401. St. Luis, Mosby, 1998.
5. **Raphael GD, Barabjuk JN, Kaliner MA:** How and why the nose runs? *J Allergy Clin Immunol*, 87 (2): 457-460,1991.
6. **Gwaltney JM:** The Common Cold. **In**, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol. I, Section B - Upper Respiratory Tract Infections. 5th ed., pp. 676-686, C. Livingstone, Philadelphia, 2000.
7. **Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP:** A virus obtained from Influenza patients. *Lancet*, 2, 66-68,1936.
8. **Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, Debelle P, Davies L:** Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis*, 162 (6): 1277-1282,1990.
9. **Önal A, Arslan S, Bozkaya E, Badur S:** Türkiye'de 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen Influenza virus suşlarının tiplendirimi. *KLİMİK Derg*, 19 (1): 3-9, 2006.
10. **Mc Agree KG:** The use of cultured epithelial autografts in the wound care of severely burned patient. *J Pediatr Surg*, 28 (2): 166-168, 1993.
11. **Poot A:** Dependence of endothelial cell growth on sunsrate-bound fibronectin. *Clinical Materials*, 11, 151-155, 1992.
12. **SPSS:** SPSS for Windows, SPSS Copyright Ins, Versiyon 10.0, 1999.
13. **Özdamar M, Türkoğlu S, Hakko E, Tahmaz EF:** İstanbul ve Kocaeli'nde Influenza prevalansının hızlı antijen testi ile belirlenmesi. *ANKEM Derg*, 21, 51-52, 2007.
14. **Önlen Y, Duran N, Savaş L, İncecik F, Taş S:** Antakya'da 0-15 yaşları arasındaki ÜSYE şüpheli çocuklarda Influenza A ve Influenza B virusu seroprevalansı. *KLİMİK Kongre Kitabı*, 21, 315, 2005.
15. **Yarkın F, Alhan E, Kibar F, Karabay A, Köksal F:** Pediatrik popülasyonunda viral altsolunum yolu enfeksiyonlarının insidansı. 25. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kitabı, s. 225, Antalya, 1994.
16. **Arslan S, Önal A:** Türkiye'de 2002-2003 kış mevsiminde influenza virusu sürveyansı araştırması. [http://www.gribeson.son/ovepimages/Flusurveyans2003-2003Turkey.pdf]. *Erişim tarihi:* 22.03.2009
17. **Kaygusuz S, Koksall I, Aydın K, Caylan R:** Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of immunofluorescence metod. *Jpn J Infect Dis*, 57, 33-36, 2004.
18. **CDC:** Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 53 (6): 1-40, 2004.
19. **CDC:** Weekly Report: Influenza Summary Update Week ending November 29, 2003-Week 48. [http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2004-2005/weekly48.htm]. *Accessed:* 08.03.2009.
20. **WHO:** Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, London: August 2003 to July 2004. [http://www.who.int/wer], *Accessed:* 10.10.2005.
21. **WHO:** Addendum to the recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2003-2004 influenza season. *Weekly Epidemiol Rec*, 78, 73-80, 2003.
22. **Çelikbaş AK, Yılmaz N, Ulu A, Ergönül Ö, Dokuzoğuz B, Kara Ş, Toprak S:** Üst solunum yolu infeksiyonlarında viral etkenlerin araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 19 (3): 377-380, 2005.
23. **WHO:** Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2005-2006 influenza season. *Weekly Epidemiol Rec*, 80, 71-76, 2005.
24. **Meerhoff TJ, Paget WJ, Aguilera J-F, van der Velden J:** Harmonising the virological surveillance of influenza in Europe: Results of an 18-country survey. *Virus Res*, 103, 31-33, 2004
25. **Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC:** Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumo virus among infants and young children. *Vaccine*, 24 (1): 102-108, 2006.
26. **Liebermen D, Karsonsky I, Yaakov MB, Lazorovich Z, Friedman MG, Dvoskin B, Leinonen M, Ohana B, Boldur I:** A comperative study of the etiology of adult upper and lower respiratory tract infections in the community. *Diag Microbiol Infect Dis*, 42, 21-28, 2002.
27. **Martio R, Ramila E, Rabella N, Munoz JM, Peyret M, Portos JM, Laborda R, Sierra J:** Respiratory virus infections in adults with haematologic malignancies, a prospective study. *Clin Infect Dis*, 36, 1-8, 2003.
28. **Holmberg H:** Aetiology of community-acquired pneumonia in hospital treated patients. *Scand J Infect Dis*, 19, 491-501, 1987.