

## Mevsimsel İnfluenza Döneminde Laboratuvarda Viral Analiz Süresinin Önemi

Duration of Viral Analysis In Laboratory In the Seasonal Influenza Period

**Sevgen Tanır Basaranoglu<sup>1</sup>, Kübra Aykaç<sup>1</sup>, Onur Gözmen<sup>1</sup>, Murat Tanyıldız<sup>2</sup>, Özlem Tekşam<sup>3</sup>, Ateş Kara<sup>1</sup>**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

2 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

3 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil, Ankara

### ÖZET

**Giriş:** Mevsimsel influenza dünya çapında etkili olan, yıllık epidemiler yaparak her yaş grubundan bireyi etkileyebilen akut viral bir solunum yolu enfeksiyonudur. Sürveyans çalışmaları yıllık olarak dolaşan virüslerin monitörize edilmesi açısından önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra bu dönemde hasta bazında tanısal amaçlı viral tiplendirme de yapılabilmektedir. İnfluenza benzeri semptomlarla hastaneye yatırılan vakalarda viral tiplendirme için yapılan laboratuvar çalışmalarının sonuçlanma süresinin tedavi planlamasına etkisini araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Metod:** Hastanemizde Aralık 2015-Nisan 2016 influenza döneminde influenza enfeksiyonuyla ilişkili olabilecek semptomlarla hastaneye yatmış olan 18 yaş altı hastalarda nazofarınjal sürüntü örnekleme ile İnfluenza A ve B virüsleri için viral tiplendirme yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, semptom süreleri, laboratuvar dan viral tiplendirme (PZR:polimeraz zincir reaksiyonu) sonuçlanma süresi ve yatış süreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam olarak 132 hasta değerlendirmeye alındı, ortalama yaş 27,1 aydı (IQR: interkuartil aralık: 4-99,7). Onbeş hastada (%11,3) influenza PZR pozitifliği elde edildi. Çalışma grubumuzda ampirik oseltamivir tedavisi vakaların %22' sine uygulanırken, influenza virüsü tespit edilen 15 hastanın 6'sına ilk 48 saatte laboratuvar sonucu tarafımıza ulaşmadan ampirik oseltamivir başlanmış, diğer influenza pozitifliği saptanan vakalarda antiviral uygulanmamıştır. Hastaneye başvuruda ortalama semptom süresi 2 gün (IQR:1-4), ortalama yatış süresi 7 gündü (IQR:4-11). Laboratuvar dan test sonuçlarının elde edilmesi için geçen ortalama süre 8 gündü (IQR:6,2-10)

**Sonuç:** Mevsimsel influenza döneminde hastaneye yatışı gerektiren, influenza semptom ve bulguları ile başvuran hastalarda laboratuvar tetkiklerinin beklenmesi zaman kaybına neden olabilir ve influenza kontrolünde etkin bir yöntem olamaz. Bu nedenle, endike olan durumlarda ilk 48 saat içerisinde olmak üzere, başvuru anında tedavi başlanması tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mevsimsel influenza, influenza testi, oseltamivir

### ABSTRACT

**Introduction:** Seasonal influenza is an acute viral respiratory tract infection which exhibits annual epidemics worldwide and effects all age groups. Surveillance studies provide monitorization of annually circulating viruses. In addition, the virus types are determined. The study aimed to evaluate the effect of duration till the result of viral typing studies on treatment planning in hospitalized children who admitted with influenza-like symptoms.

**Material and Method:** Children younger than 18 years of age and hospitalized with influenza-like symptoms between December 2015- April 2016 were tested for Influenza A and B viruses via nasopharyngeal swab sampling. Demographic characteristics, duration of symptoms, time to acquisition of viral typing results (polymerase chain reaction: PCR) from laboratory, duration of hospitalization were evaluated.

**Results:** A total of 132 pediatric patients were included and median age was 27 months (IQR: 4-99.7). Empirical oseltamivir treatment was given to %22 of the patients. Among fifteen patients (%11.3) who had positive PCR results for influenza virus, six were commenced oseltamivir within 48 hours of admission before the laboratory result was obtained. At the admission, median symptom duration was 2 days (IQR:1-4) whereas median length of hospital stay was 7 days (IQR: 4-11). Median duration to obtainment of laboratory results was 8 days (6.2-10).

**Conclusion:** In the seasonal influenza infection period, in case of hospitalized patients with influenza-like symptoms, awaiting laboratory results may be time consuming and can not be an efficient method in influenza control approaches. So, in the recommended situations, treatment should be initiated within 48 hours of admission.

**Keywords:** Seasonal influenza, influenza test, oseltamivir

**Giriş:**

İnfluenza, influenza tip A ve B virüslerinin sebep olduğu, ılıman iklimlerde her kış, tropikal iklimlerde yıl boyunca devam eden aktivite gösteren, akut febril bir hastalıktır. En önemli iki özelliği epidemilerle seyretmesi ve mortalite ile sonuçlanabilmesidir. Bölgesel influenza takip çalışmaları hastalık epidemiyolojisi, risk grupları ve bulaşma özelliklerinin belirlenmesi, hastalık etkisini değerlendirme açısından önem taşımaktadır. Altta yatan hastalığı olmayan, tipik semptomlarla başvuran birçok influenza vakası, epidemi döneminde spesifik viral tanı konfirmasyonunu gerektirmemektedir [1]. Bununla birlikte, takip eden klinisyen tarafından klinik yaklaşımı etkileyeceği düşünülüyorsa tanısal testler uygulanabilir. Klinik yaklaşım antiviral, antibakteriyel tedaviler ve enfeksiyon kontrol önlemlerini içermektedir [1]. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention -CDC) hastaneye yatırılan influenza enfeksiyonu şüphesi olan tüm hastalara, influenza test sonuçlarını beklemeden en kısa sürede ampirik oseltamivir tedavisinin başlanmasını önermektedir [2].

Bu bilgiler ışığında, epidemi döneminde influenza benzeri semptomlarla hastaneye yatırılan vakalarda viral tiplendirme için yapılan laboratuvar çalışmalarının sonuçlanma süresinin tedavi planlamasına etkisini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:**

Çalışmaya prospektif olarak Çocuk Hastanesi'nde, Aralık 2015-Nisan 2016 ayları arasında, mevsimsel influenza sezonunda, hastanemize grip benzeri semptomlarla başvuran ve hastaneye yatırılarak tedavisi ve takibi düzenlenen 0-18 yaş arası çocuk vakalar dahil edilmiştir. Çalışma Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylanmıştır. İnfluenza benzeri hastalık semptomları olan (38°C ve üzeri ateş yüksekliği ve öksürük ve/veya boğaz ağrısı) ve hastaneye yatışı yapılan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanılamaya uyan vakalardan, hastaneye başvurduktan sonra, 48 saat içerisinde alınan nazal ve nazofaringeal sürüntü örnekleri multipleks real-time polimeraz zincir reaksiyon (RT-PZR) yöntemi ile influenza virüs tespiti Bio-Rad CFX 96 platform cihazında (Bio-Rad, ABD) multipleks Influenza A,B,C kiti kullanılarak yapıldı (TBMOLBIOL, Almanya). Pozitif bulunan örneklerde İnfluenza A H1N1, İnfluenza A H3N2 ve İnfluenza B tiplendirmesi aynı cihazda CDC primerleri ve problemleri ile tespit edildi [3]. Sonuçlar laboratuvar tarafından sonuçlandırıldığı gün tarafımıza iletildi.

Vakalar yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, hastaneye başvuru esnasında semptom süresi, vakaya hastaneye yatışından sonra 48 saat içinde oseltamivir tedavisi verilip verilmediği, hastanede toplam yatış süresi, RT-PZR yöntemi ile virüsün tespit edilip edilmediği ve alt tipleri, bu laboratuvar sonucunun tarafımıza ulaştığı süre ve influenza ilişkili mortalite açısından değerlendirildi.

Veriler IBM SPSS Statistics (Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır. Vakaların bazal özelliklerinin değerlendirilmesinde sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma ve çeyrekler arası aralık ve kategorik değişkenler için sıklık dağılımları tanımlayıcı istatistik kullanılarak yapıldı.

**Sonuçlar:**

Çalışmaya 132 vaka [64 kız (%48,5), 68 erkek (%51,5)] dahil edildi. Vakaların ortanca yaşı 27,1 aydı (IQR:4-99,7) (Tablo 1). Vakaların %49'u 2 yaş altındaydı (6 ay altı %30, 6 ay -2 yaş arası %19) (Şekil 1). Hastaların %43'ünde (n=57) altta yatan bir hastalık yoktu. Altta yatan hastalığı olan vakalarda en sık nörometabolik hastalık (n=24), kronik akciğer hastalığı (n=13) ve prematüritelik (n=11) mevcuttu.

Hastaneye başvuru sonrasında vakaların %22'sine (n=29) ampirik olarak oseltamivir tedavisi başlandığı görüldü. İnfluenza ilişkili mortalite görülmedi. Vakaların 9'u (%6,8) yoğun bakımda izlendi. PZR sonuçları değerlendirildiğinde vakaların %11,3'ünde (n=15) influenza virüsü tespit edildi. İnfluenza A H1N1 7 vakada, İnfluenza A H3N2 4 vakada, İnfluenza B 2 vakada tespit edildi. İki vakada İnfluenza A H1N1 ve H3N2 dışı bir İnfluenza A virüsü tespit edildi, alt tiplendirme yapılmadı (Tablo 1). İnfluenza enfeksiyonu tespit edilen vakaların %40'nın (n=6) ampirik oseltamivir tedavisi aldığı tespit edildi. Vakaların aylara göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. İnfluenza tespit edilen vakaların 7'si (47%) 2 yaş altındaydı.

Tüm vakaların başvuruda ortanca semptom süresi 2 gün (IQR: 1-4), hastanede ortanca yatış süresi 7 gün (IQR: 4-11,7), başvurudan itibaren laboratuvarından PZR sonucunun elde edilmesine kadar geçen ortanca süre 8 gün (IQR: 6,25-10) olarak tespit edildi (Tablo 2).

### Tartışma:

Bu çalışmada 2015-2016 mevsimsel influenza sezonunda influenza benzeri hastalık semptomları ile hastaneye yatırılan çocuk hastalarda, laboratuvar sonuçlarının tedavi planlamasına yön verebilecek kadar hızlı elde edilemediğini tespit ettik. Mevsimsel influenza sezonunda sürveyans çalışmaları dışındaki rutin uygulamada virüsün tespit edilmesi ve tiplendirilmesi için yapılacak laboratuvar çalışmaları zaman kaybına neden olmaktadır ve mevsimsel influenza kontrolünde etkin bir yöntem olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle merkezi izlem ve enfeksiyonun tespit edilmeye başlanması ile seçilmiş hastalara tedavinin direk başlanması önerilen yaklaşım olmalıdır. İnfluenza testlerinin sonuçlanma süreleri laboratuvarların çalışma şartlarına göre değişkenlik göstermekle birlikte, virüs tespiti, izolasyonu ve tiplendirmesi zaman alabilmektedir. Bunun yanında mevsimsel influenza döneminde vaka sayısının artışı da laboratuvarların sonuç verme hızını etkileyen faktörlerden birisi olabilir.

İnfluenza benzeri hastalığı olan pediatrik hastalarda altta yatan hastalık, hastalığın şiddeti, semptomların başlangıcından beri geçen süre ve bölgesel influenza aktivitesi gibi etkenlere dayanılarak klinik değerlendirme yapılması antiviral tedavi başlanması kararında en önemli etkindir [2]. Erken tedavi başlanması en iyi sonuçları vereceğinden antiviral tedavinin, hastaneye yatırılan ve yüksek riskli hastalarda, influenza testi sonuçlanması beklenmeden en kısa sürede başlanması önerilmektedir. İnfluenza tanısal testleri yöntem, hassasiyet ve maliyet açısından değişkenlik göstermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından, influenza testlerinin uygulanması klinik değerlendirmeyi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını sağlayacak kadar hızlı sonuç elde edilecekse önerilmektedir [4].

Nüfus-bazlı, laboratuvar confirmasyonlu mevsimsel influenza çalışmalarında influenza ilişkili hastaneye yatışın en çok 2 yaş altı çocuklarda görüldüğü, en yüksek riskli grubun 6 ay altı çocuk hastalar olduğu tespit edilmiştir [5-7]. Benzer şekilde hastalık yükü değerlendirmesi için yapılan sürveyans çalışmalarında, influenza ilişkili komplikasyonların özellikle iki yaş altında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Quach ve ark. influenza ilişkili enfeksiyon ile hastaneye yatırılan çocuk hastaların %34'ünün 6 ay altında olduğunu bildirmiştir [8]. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda taramaya alınan vakaların %49'u 2 yaş altı, %30'u ise 6 ay altı yaş grubundaydı. İnfluenza pozitifliği tespit edilen vakaların yarısı iki yaş altı yaş grubundaydı. Ek olarak, vakaların %57'sinde altta yatan hastalık olduğu görülmekle birlikte en sık karşılaşılan hastalık gruplarının nörometabolik hastalık ve kronik akciğer hastalığı olduğu görülmüştür. İnfluenza komplikasyonları açısından en riskli gruplar CDC tarafından bildirilmiş, altta yatan kronik akciğer hastalığı, kalp hastalığı, diabetes mellitus gibi metabolik hastalığı, kalıtsal metabolik hastalığı, hematolojik hastalığı

ve nörogelişimsel sorunları olanlar en sık bulunmuştur [9,10].

Virüs yayılımı 5 ile 10 gün süreyle devam etmektedir [11]. Küçük çocuklarda henüz immünitenin yetersiz olmasıyla ilişkili olarak yüksek titrelerde virüs atılımı daha uzun süre olabilmektedir [12]. Bu çalışmada, vakaların %11,3'ünde PZR ile influenza virüs pozitifliği tespit edilmiştir. Alt tiplendirme çalışması sonucu en sık influenza A H1N1 tespit edilmiştir. CDC tarafından 2015-2016 sezonunda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) influenza sürveyans verilerine dair bildirisinde, ABD genelindeki influenza virüslerinin %70,8'inin İnfluenza A ve %29,2'sinin İnfluenza B olduğunu belirtmiş; alt tiplendirme sonuçları ise İnfluenza A için %80,7 H1N1 ve %19,3 H3N2 iken İnfluenza B için %68,5 B/Yamagata ve %31,5 B/Victoria olarak bildirilmiştir [12]. Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından yürütülen 2015-2016 yılı sentinel Grip Benzeri Hastalık sürveyansı sonuçlarına göre, 2015 yılı 50. haftasında başlayan hastalık aktivitesi en yüksek seviyelerine 2016 yılı 2. haftasında ulaşmıştır. Bu dönemde influenza pozitifliği %60'lara ulaşmış, en sık influenza A H3N2 tespit edilmiştir [14]. Bu çalışmada tarama yaptığımız hasta grubunun sonuçlarındaki farklılıklar, pediatrik yaş grubu olması, üçüncü basamak bir tanı ve tedavi merkezi olan hastanemize daha sıklıkla riskli vakaların başvurusu ve sadece hastaneye yatırılan hastalara uygulanan bir çalışma olmasına bağlanabilir.

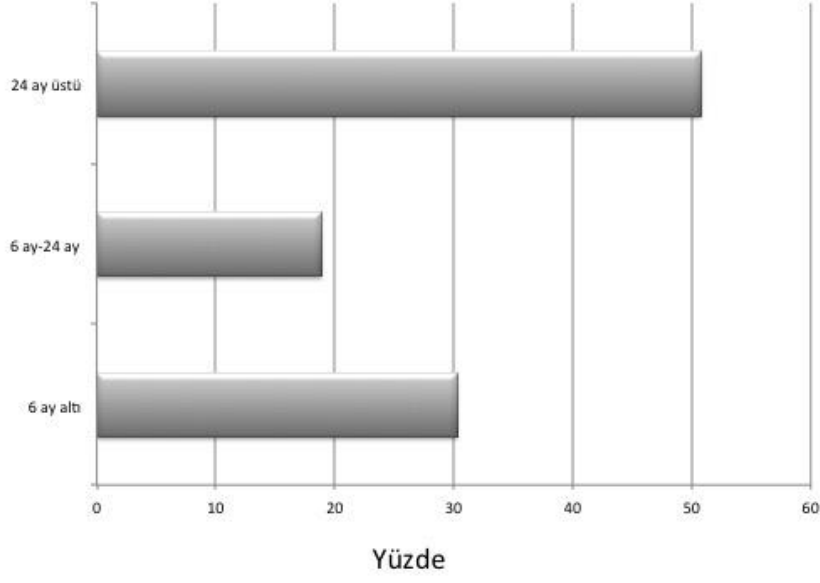
Tüm yaş gruplarında oseltamivirin etkinliğini değerlendiren gözlemsel çalışmalar sonucunda, oseltamivir semptomların başlangıcından sonra ilk 48 saatte en yüksek etkinlik göstermekle birlikte, 5 güne kadar başlanmasıyla mortalitede ve kritik hastalıkta anlamlı düzeyde azalma rapor edilmiştir [15-17]. CDC önerileri 2 yaş altı grup komplikasyonlar açısından yüksek riskli görüldüğünden erken antiviral tedavi verilmesi yönünde olmakla birlikte 1 yaş altında oseltamivir tedavisi etkin bulunduğu için kullanılabileceği bildirilmiştir [2, 18]. Çalışma grubumuzda ampirik oseltamivir tedavisi vakaların %22'sine uygulanırken, influenza virüsü tespit edilen 15 hastanın 6'sına ilk 48 saatte laboratuvar sonucu tarafımıza ulaşmadan ampirik oseltamivir başlanmış, diğer influenza pozitifliği saptanan vakalarda antiviral uygulanmamıştır. Buna ek olarak ampirik oseltamivir tedavisi başladığımız 6 vakanın 5'i 24 ay ve üzeri yaşta. Bu sonuçlar ampirik oseltamivir tedavi uygulamalarımızın hem yaş hem de sıklık açısından önerilenlerin gerisinde kaldığını göstermektedir.

Sonuç olarak, mevsimsel influenza döneminde hastaneye yatışı gerektiren, özellikle riskli gruplarda laboratuvar tetkiklerinin sonuçlanması, antiviral tedavinin en etkin olduğu dönemin kaçırılmasına sebep olacağından zaman kaybına neden olabilir. Bu sebeple influenza sezonunda hastalık kontrolünde ve komplikasyonların önlenmesinde laboratuvar sonuçlarının beklenmesi etkin bir yöntem olamaz. Özellikle 2 yaş altında endike olan durumlarda ilk 48 saatte ampirik antiviral tedavinin başlanması önem taşımaktadır.

**Kaynaklar:**

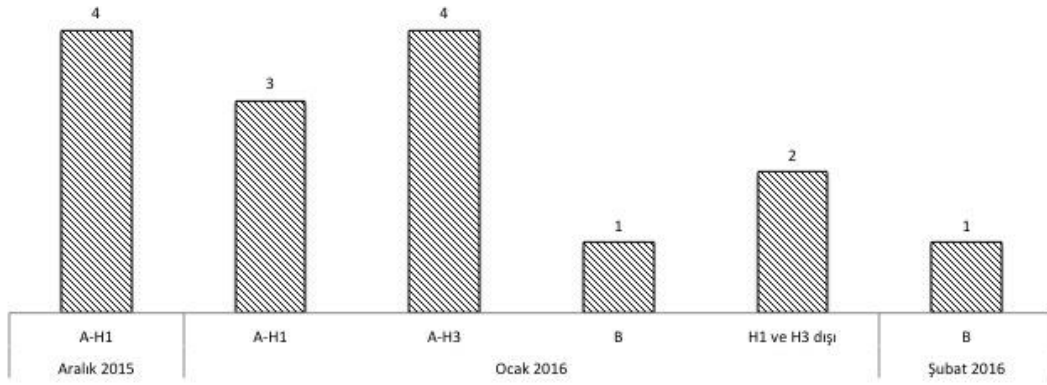
1. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG ve ark. Seasonal influenza in adults and children: diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management. Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003-32.
2. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60: 1–24
3. World Health Organization. CDC protocol of real time RTPCR for influenza A(H1N1). [<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/realtimptpcr/en/>]. [Ulaşıldı: 23/10/2017]
4. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. Committee On Infectious Diseases. Pediatrics 2016;138; pii: e20162527. [Epub ahead of print]
5. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Bramley A, Reingold A, Gershman K ve ark. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. J Pediatr 2010; 157: 808–14.
6. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK ve ark. The underrecognized burden of influenza in young children. N Engl J Med 2006; 355: 31–40.
7. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, Thomas A, Craig AS, Schaffner W ve ark. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003-2004. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 395–400.
8. Quach C, Piche-Walker L, Platt R, Moore D. Risk factors associated with severe influenza infections in childhood: implication for vaccine strategy. Pediatrics 2003; 112: e197–201.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2012-13 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012; 61: 613–18.
10. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. J Pediatr 2000; 137: 856–64.
11. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection: relation to symptom formation and host defense. J Clin Invest 1998; 101: 643-9.
12. Lau LL, Ip DK, Nishiura H, Fang VJ, Chan KH, Peiris JS ve ark. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection. J Infect Dis 2013; 207: 1281-5
13. CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report, Influenza Activity United States, 2015-2016 Season and Composition of the 2016-17 Influenza Vaccine. [kaynak gösterildiği tarih : 16.5.2017]. Ulaşılabilir: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6522a3.htm>
14. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Haftalık İnfluenza Sürveyans Raporu. [kaynak gösterildiği tarih : 16.5.2017]. Ulaşılabilir: <http://www.thsk.gov.tr/dokumanlar/70-bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-dokumanlar.html>

15. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP ve ark. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012; 156: 512–24.
16. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R ve ark. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1198–204.
17. Yang SG, Cao B, Liang LR, Li XL, Xiao YH, Cao ZX ve ark. Antiviral therapy and outcomes of patients with pneumonia caused by influenza A pandemic (H1N1) virus. *PLoS One* 2012; 7: e29652
18. Dixit R, Matthews S, Khandaker G, Walker K, Festa M, Booy R. Pharmacokinetics of oseltamivir in infants under the age of 1 year. *Clin Transl Med.* 2016; 5: 37.



**Şekil 1:** Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı





**Şekil 2:** İnfluenza enfeksiyonu tespit edilen vakaların zamana ve virüs tipine göre dağılımı.

**Tablo 1:** Vakaların karakteristik özellikleri ve sonuçlar

Yaş* (ay) (IQR)	27,1 (4-99,7)
Cinsiyet **(%)	
Kız	64 (48,5)
Erkek	68 (51,5)
Altta yatan hastalık **(%)	
Yok	57 (43)
Var	75 (57)
Nörometabolik hastalık	24
Kronik akciğer hastalığı	13
Prematurite	11
Hemato-onkolojik malignite	7
Konjenital kalp hastalığı	7
Primer immün yetmezlik	6
Kronik renal hastalık	2
Gastrointestinal hastalık	3
Romatolojik hastalık	1
Hematolojik hastalık	1
PZR sonucu**	
İnfluenza (+)	15 (11,3)
İnfluenza A H1N1	7
İnfluenza A H3N2	4
İnfluenza A (H1 ve H3 dışı)	2
İnfluenza B	2
İnfluenza (-)	117 (88,6)
Ampirik antiviral tedavi **(%)	
Evet	29 (22)
Hayır	103 (78)
İnfluenza ilişkili mortalite	0

\*Değerler ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR: Interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

\*\*Değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

**Tablo 2:** Vakaların zaman değerlendirmesi

Semptom süresi*(gün) (IQR)	2 (1-4)
Yatış süresi *(gün) (IQR)	7 (4-11,7)
PCR Sonuç süresi*(gün) (IQR)	8 (6,25-10)

\*Değerler ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR: interkuartil aralık) olarak verilmiştir.