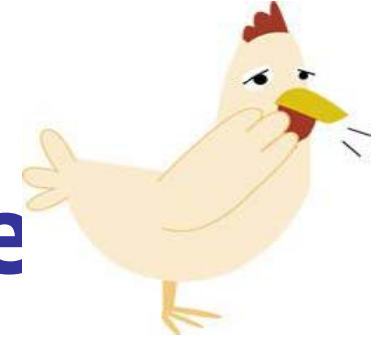
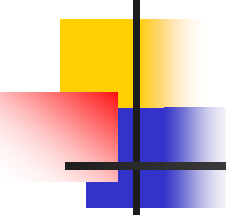




Grip ve Kuş Gribinde Klinik Bulgular ve Laboratuar bulguları

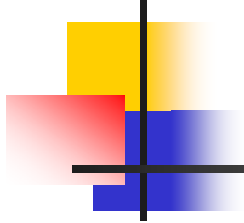
Prof. Dr. Fatma Ulutan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon
Hastalıkları AD



Grip

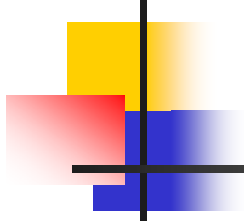


- **Ateş**
- **Kuru öksürük**
- Boğaz ağrısı
- Nezle
- Gözlerde sulanma
- Baş ağrısı
- Kas ağrıları (ekstremiteler ve sırt)
- Halsizlik,İştahsızlık
- Fotofobi, ağrılı göz hareketi



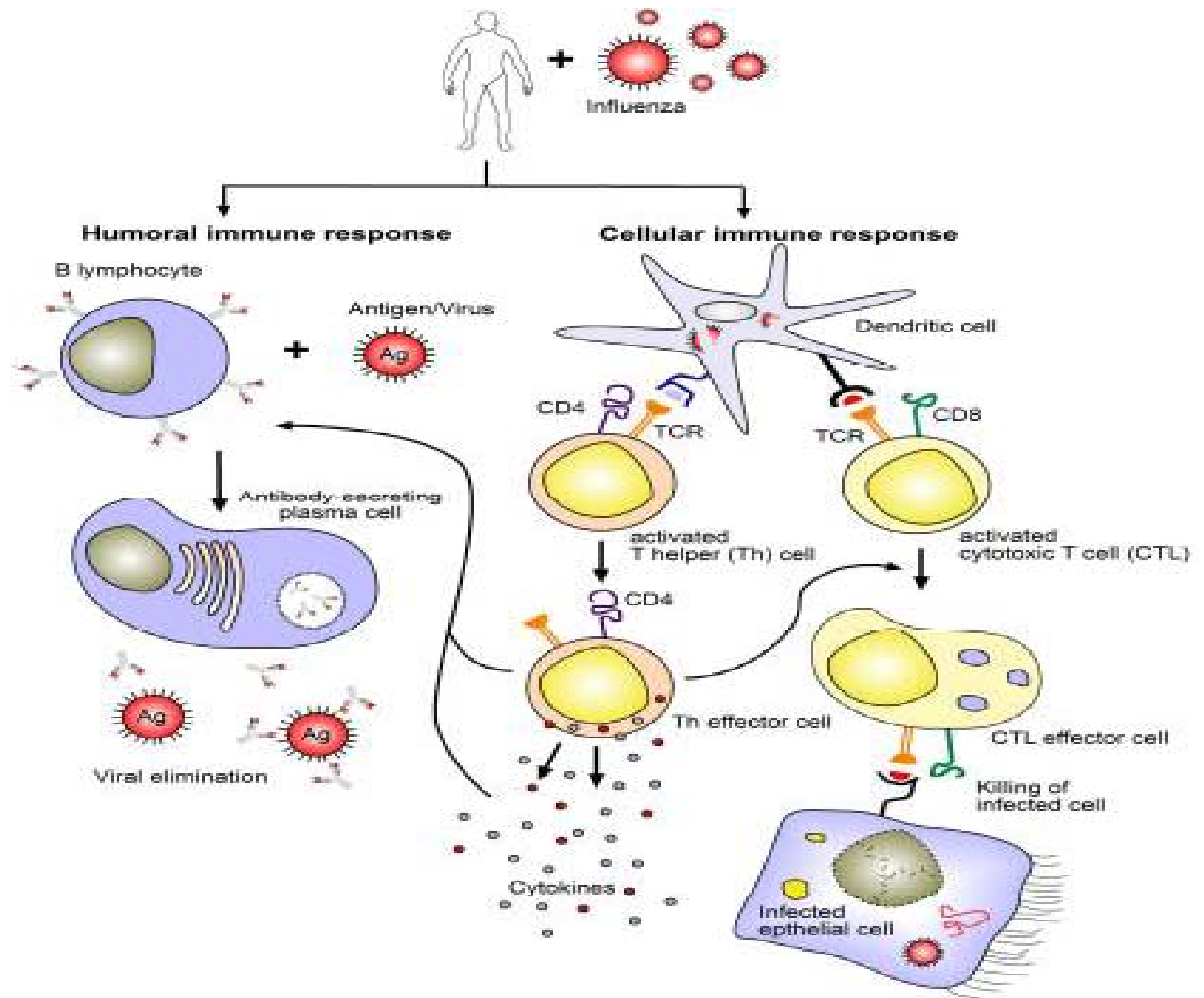
■ Çocuklarda grip

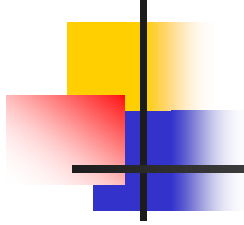
- Solunum sistemi veya başka sistem lokalizasyonu olmayabilir (özellikle bebeklerde)
- Ateş
- Krup görülebilir
- Servikal lenfadenopati daha sık



■ Yaşlılarda grip

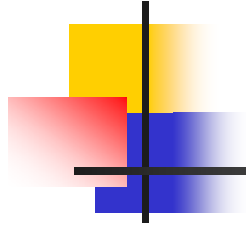
- Ateş daha düşük hatta olmayabilir
- Yoğun halsizlik
- Güçsüzlük
- İştahsızlık
- Konfüzyon
- Pulmoner komplikasyonlar daha sık





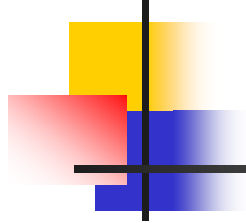
■ **Ateş**

- **Genellikle devamlı ateş şeklinde**
- **Antipiretik kullanımı ile aralıklı olabilir**
- **Ortalama 3 gün sürer**
- **4-8 güne kadar uzayabilir**
- **Seyrek olarak bifazik olabilir**
 - 4. Gün tekrar artar**



Komplikasyonlar

- **Solunum yolu ile ilgili komplikasyonlar**
- **Solunum yolu dışı komplikasyonlar**



- **Solunum yolu ile ilgili komplikasyonlar**
 - **Primer influenza viral pnömonisi**
 - **Sekonder bakteriyel pnömoni**
 - **İmmün baskılanma durumunda pulmoner komplikasyonlar**
 - **Krup**
 - **Kronik akciğer hastalığı alevlenmesi**

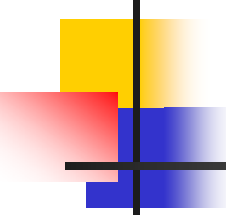


Solunum yolu dışı komplikasyonlar

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">■ Myosit (CPK artışı)■ Kardiyak komplikasyonlar (myokardit, perikardit)■ Reye sendromu | <ul style="list-style-type: none">■ Toksik şok sendromu benzeri tablo■ Santral sinir sistemi komplikasyonları<ul style="list-style-type: none">■ Guillian-Barre sendromu■ Transvers miyelit■ Ansefalit |
|--|--|

İNSANDA KUŞ GRİBİ





İlk olgu (1997 Hong Kong)

- 3 yaşında erkek çocuk Mayıs 1997de **ağır pnömoni** ile başvurmuş
- Öncesinde tamamen sağlıklı olduğu öğrenilmiş
 - Yüksek ateşi nedeniyle ilk gören doktor **aspirin** verdiği öğrenilmiş
 - *Reye sendromu* gelişmiş
 - **ARDS ve organ yetmezliği** gelişmiş
 - Başvurunun 5. günü hasta kaybedilmiş
 - Trakeal aspirattan H5N1 izole edilmiş



1997 Hong Kong olguları

■ Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$	% 94
■ Öksürük	% 67
■ Rinore	% 58
■ Boğaz ağrısı	% 33
■ Kusma	% 33
■ Baş ağrısı	% 22
■ İshal ve karın ağrısı	% 17
■ Miyalji	% 11
■ Takipne	% 6

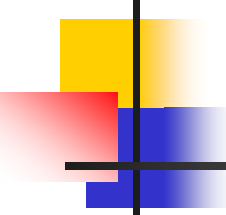


1997 Hong Kong olguları

■ Laboratuvar bulguları

- Pulmoner infiltrasyon % 61
- Lenfopeni % 61
- Artmış ALT, AST % 61

NEJM 2005;355;13:1374-1385.



Olgu : 6 yaşında erkek çocuk (Tayland)

■ 9 Ocak 2003:

**Ateş , nefes darlığı ile başvuru ve
pnömoni bulguları nedeniyle
seftriakson tedavisi ve ventilasyon**

■ 12 Ocak 2003:

Lökosit: 1.200/mm³

Trombosit:89.000/mm³

ALT: 150 U/L

AST: 790 U/L

Proteinüri +

Hematüri +

İmipenem + azitromisin tedavisine geçilmiş

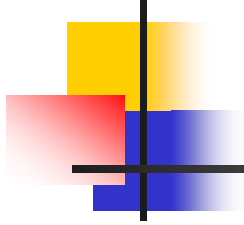
- **13 Ocak 2003:**

Dobutamin ile kardiyovasküler destek

Lökosit: 590 hücre/ mm³

Trombosit: 28.000 hücre / mm³

Kemik iliğinde olgunlaşma durması ve
hemofagositoz saptanmış G-CSF
başlanılmış



14 Ocak 2003 (7. gün):

Diffüz infiltrasyon

ARDS gelişmiş

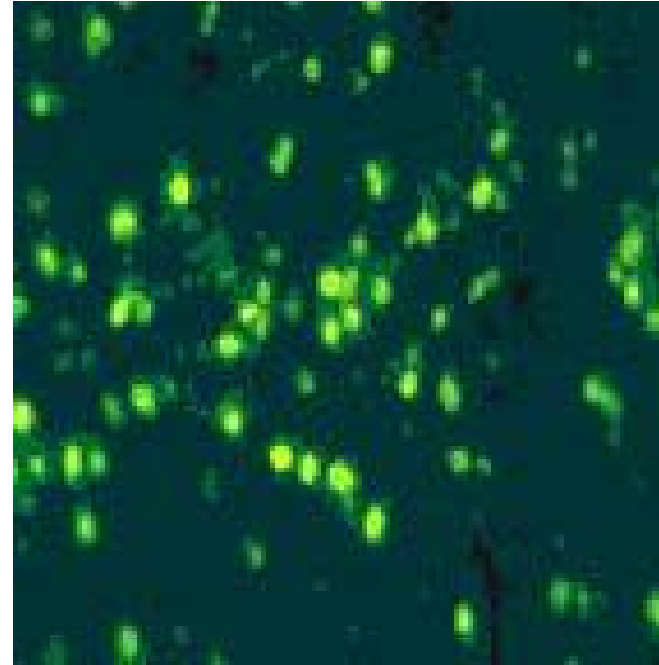
11. Gün ateşi düşmüştü

15. Gün oseltamivir başlanmıştır (Yurt dışından temin edilmiştir)

17. Gün hasta kaybedilmiştir

- 7.gün trakeal aspirattan solunum virusları için IF antikor boyamasında İnfluenza A için pozitif bulunmuş

Sonuç PCR ile doğrulanmış





Patolojik bulgular

- Yaygın alveoler hasar
 - İnterstisyel fibroz
 - Fokal hemoraji ve bronşiyolit
 - Pnömosit reaktif hiperplazisi
 - İnterstisyel lenfoplazmositik infiltrasyon
 - Lef bezleri, dalak ve K.İ.de histiyositik hiperplazi
- Karaciğerde aktive kupfer h. Portal bölgede lenfoid infiltrasyon
 - Beyin ödematöz
 - Böbrek, kalp ve diğer organlarda belirgin patoloji saptanmamış



2004 Tayland olguları

■ Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$	% 100
■ Öksürük	% 94
■ Takipne	% 76
■ Balgam	% 76
■ Boğaz ağrısı	% 71
■ Rinore	% 53
■ İshal	% 41
■ Kusma	% 24
■ Karın ağrısı	% 17
■ Miyalji	% 11



2004 Tayland olguları

■ Laboratuvar bulguları

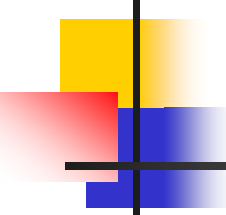
- Pulmoner infiltrasyon % 100
- Lenfopeni % 58
- Trombositopeni % 33
- Artmış ALT, AST % 67

NEJM 2005;355;13:1374-1385



2004 Vietnam olguları

- **Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$** **% 100**
- **Takipne** **% 100**
- **Öksürük** **% 100**
- **İshal** **% 70**
- **Miyalji** **% 53**
- **Balgam** **% 50**
- **Rinore** **% 0 (Tayland salgınında % 53)**
- **Boğaz ağrısı** **% 0 (Tayland salgınında %71)**
- **Kusma,baş ağrısı,karın ağrısı bilgisi yok**



2004 Vietnam olguları



■ Laboratuvar bulguları

■ Pulmoner infiltrasyon	% 100
■ Lökopeni	% 100
■ Lenfopeni	% 100
■ Trombositopeni	% 100
■ Artmış ALT,AST	% 83
■ Hiperglisemi	% 40
■ Kreatinin artışı	% 10

NEJM 2004;350;18:1179-1188



2005 Hochi Minh City olguları

- Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ % 100
- Öksürük % 100
- Takipne % 100
- Balgam % 30
- Miyalji % 20
- Kusma % 10
- Boğaz ağrısı % 0
- Rinore % 0
- İshal ve karın ağrısı sorgulanmamış

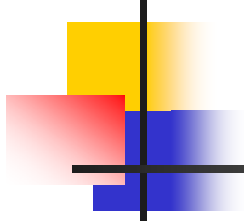


2005 Hochi Minh City olguları

■ Laboratuvar bulguları

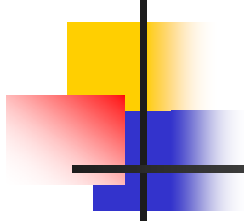
- Pulmoner infiltrasyon % 100
- Lenfopeni % 80
- Trombositopeni % 80
- Artmış ALT,AST % 70

NEJM 2005;355;13:1374-1385



En sık görülen bulguların % leri ile özeti

	<u>HK.</u>	<u>Ta.</u>	<u>Vi.</u>	<u>HMS</u>
■ Ateş.....	94,	100,	100,	100
■ Pulmoner infiltrasyon....	61,	100,	100,	100
■ Takipne	6 ,	76,	100,	100
■ Öksürük.....	67,	94,	100,	100
■ İshal.....	17,	41,	70	



En sık görülen bulguların % leri ile özeti

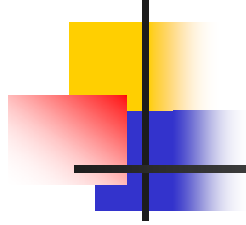
	<u>HK.</u>	<u>Ta.</u>	<u>Vi.</u>	<u>HMS</u>
■ Lenfopeni.....	61,	50,	80	
■ Pulmoner infiltrasyon....	61,	100,	100,	100
■ Trombositopeni	33,	80,		
■ ALT,AST artışı.....	61,	67,	83,	70



Mortalite oranları

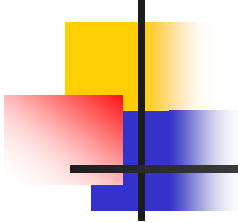
- 1997 Hog Kong : % 33
- 2004 Tayland : % 71
- 2004 Vietnam : % 80
- HoChi Minh City: % 80

- Kamboçyada 4/4 olgu ölüm görülmüş



- MORTALİTESİ YÜKSEK
 - GEÇ BAŞVURUDA
 - PNÖMONİ GELİŞEN OLGULARDA
 - LÖKOPENİ, LENFOPENİ VARSA
 - GENÇ YAŞTA
 - SİTOKİNLERİN ARTMIŞ OLDUĞU DURUMLARDA

Klinik Bulgular	Olgu (s:59)
Yaş	15 y.
Kuluçka süresi	4 gün
Hasta kanatlı teması	% 80
Ateş >38	54/55 %98
Öksürük	52/55 %95
Nefes darlığı	34/51 %61
İshal	19/58 %33
Mortalite	38/59 %64
Semptom çıkışı ve hastanın kaybı arasındaki süre	8 gün
<i>Medscape Infectious Diseases. 2006;8(1) ©2006 Medscape1</i>	

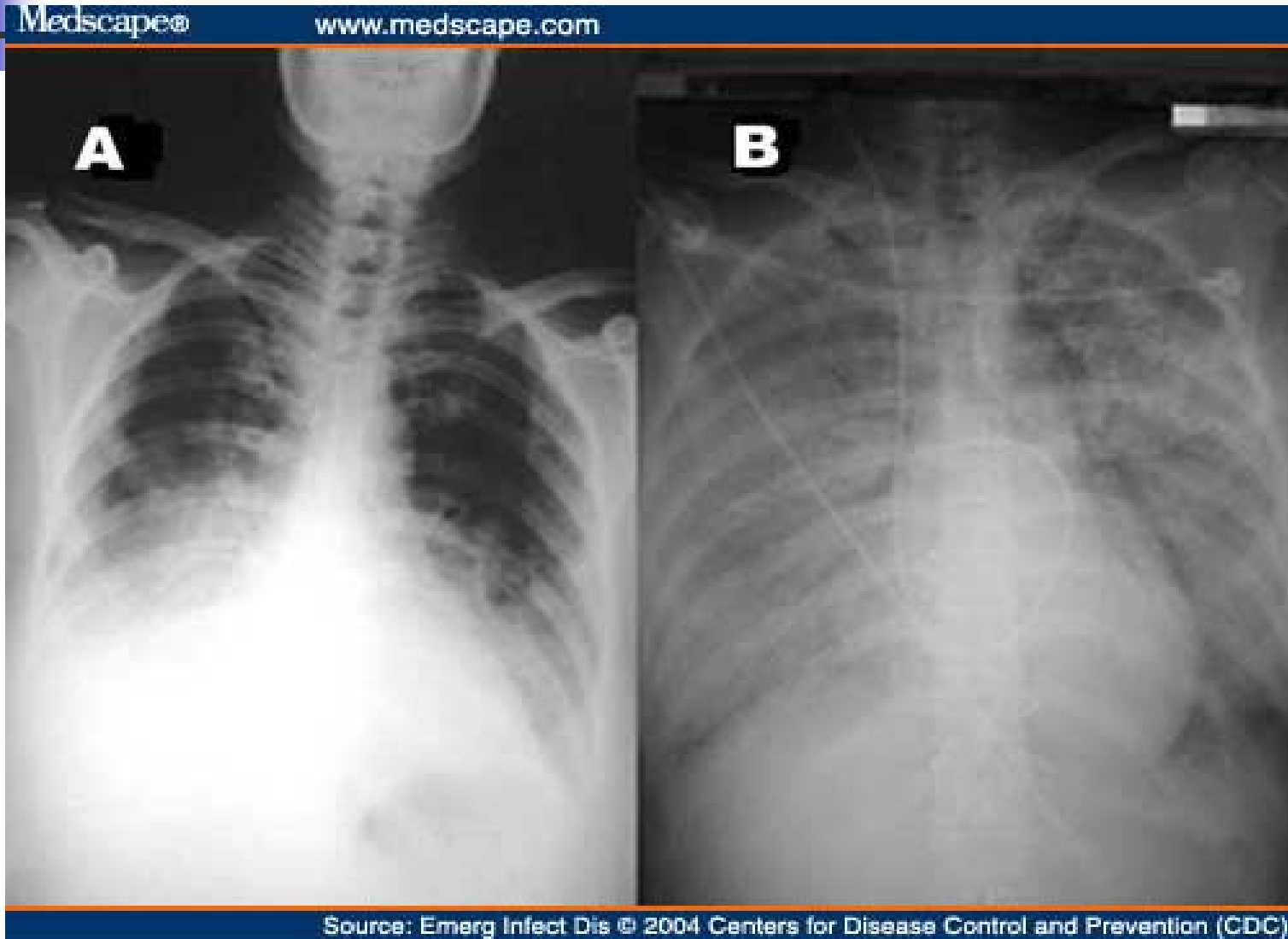


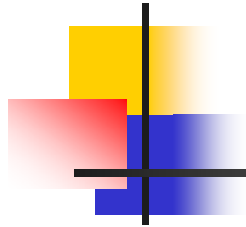
Olgu: 39 y. bayan hasta

- **Başvuru nedeni** : Pnömoni
- **Öykü**: 1 hafta önce ishal nedeniyle norfloksasin başlanmış. Başlangıçta solunum yakınması yokmuş
 - Ateş 39° C
 - Solunum hızı 44/ dak.
 - Nabız:140/dak.
 - BK:3.300 hücre /mm³, lenfosit:640 hücre /mm³
 - Trombosit 400.000 hücre /mm³

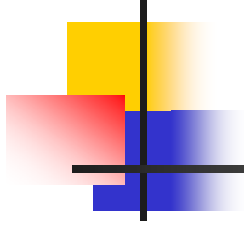
A. İlk gün

**B: 24 saat
sonra**

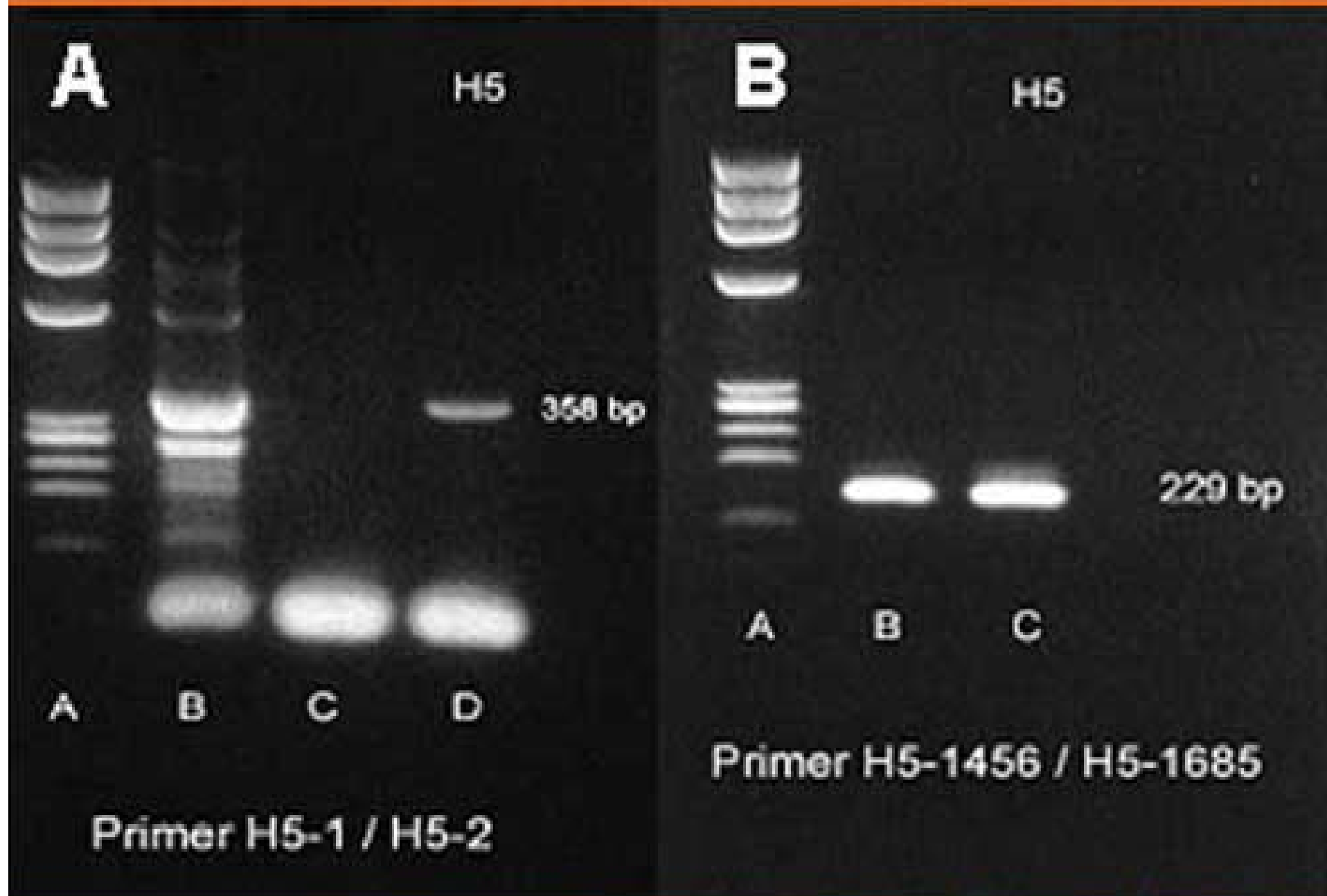


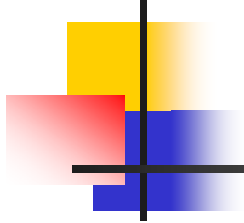


- BK:2.200 hücre /mm³,
- Trombosit: 330.000 hücre /mm³
- ALT : 106 U/L, AST : 546 U/L
- BUN:11mg/dl
- Kreatinin:1,6 mg/dL
- PTT:35,4 s , PT:11,9 s
- LDH:1,832 mg/dL

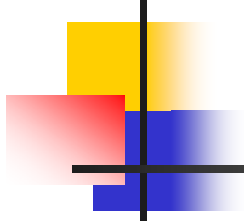


- İmipenem ,AZT,doksisiklin kullanan hastada ARDS gelişmiş
- Öykü derinleştirilince komşunun hasta tavuğu ile temas saptanmış
- Çabuk tanı testi ile İnfluenza A negatif bulunduğuundan oseltamivir başlanılmamış
- Nazofarengiyal aspirattan RT-PCR ile influenza A H5 tanımlanmış



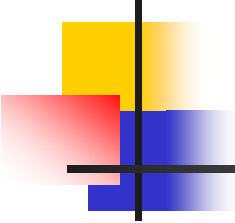


- Hasta ertesi gün çoğul organ yetmezliği ile birlikte seyreden ARDS ile kaybedilmiş.
- MDCK (Madin Darby canine kidney) hücre kültüründe H5N1 izole edilmiş.



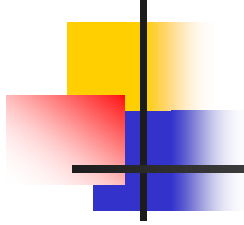
- Başlangıçta kuş gribi düşünülmeyen hastayı izleyen sağlık personeli bir önlem almamış ancak izlenmelerinde herhangi bir patolojik olay saptanmamış

Emerg Infect Dis 10(7):1321-1324

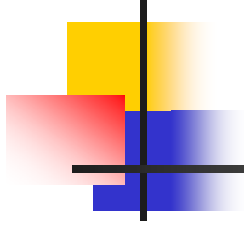


Olgu 2: 9 yaşında kız çocuğu (Vietnam)

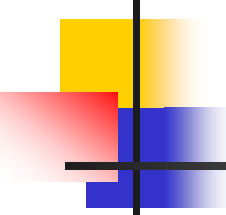
- **Başvuru nedeni:** Günde 10 u geçen **sulu ishal , dalgınlık** ve 4 gündür olan ateş
- **Bulgular:**
 - **Ateş:38.5° C**
 - **Nabız:120/dak**
 - **KB:80/60 mm Hg**
 - **Koma (Glaskow koma skalasına göre skor 9)**
 - **BOS: Normal**
 - **Akciğer grafisi: Normal**

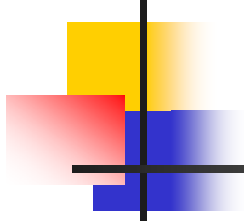


- Hasta ertesi gün ölmüş.
- Nedeni bilinmeyen ansefalit olarak değerlendirilmiş.



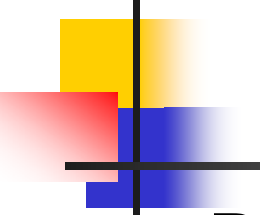
- 10 gün sonra 4 yaşındaki erkek kardeşi
2 günden beri olan
- Ateş,
- Baş ağrısı,
- Kusma
- Ciddi ishal ile başvurmuş

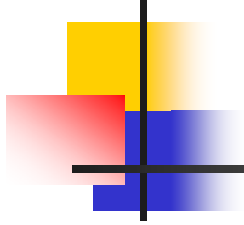
- 
- **14 Şubat 2004:** Enterik ateş tanısı ile seftriakson başlanılmış
 - **Ateş 38° C, Sol.:36/dak, KB:80/60 mmHg**
 - **Lökosit: 7.300 hücre /mm³**
 - **Trombosit: 330.000/mm³**
 - **Kan kültürü: Negatif**
 - **Akciğer grafisi: Normal**
 - **GİS kaynaklı sepsisemi olasılığı ile seftazidim+ amikasin başlanılmış**



- **15 Şubat : Jeneralize nöbet**
 - BOS hafif protein artışı dışında normal
- **16 Şubat : Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon saptanmış.**
- **17 Şubat : Hasta kaybedilmiş.**

NEJM 2005;350;18:686-681

- 
-
- BOS ansefalit etkenleri açısından PCR ve hücre kültürleri yapılarak incelenmiş
 - MDCK hücrelerinde sitopatik etki nedeniyle influenzadan şüphelenilmiş
 - RT-PCR ile İnfluenza A H5N1 kanıtlanmış.
 - Boğaz sürüntüsü, rektal sürüntü, ve kan örnekleri de H5N1 için pozitif bulunmuş



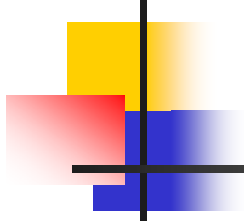
- *Kuluçka süresi insan gribinden uzun*

Kuluçka Süresi:Ortalama 2-4 gün

(8 güne kadar uzayabilir)

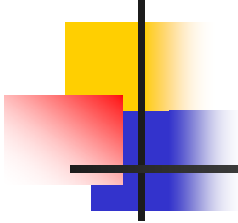
17 gün olan olgu da var

- *İnsan gribinden farklı olarak %33 oranında ishal saptanmış*
- *Alt solunum yolu ile ilgili bulgular başlangıç semptomu olarak görülür*



Pnömoni

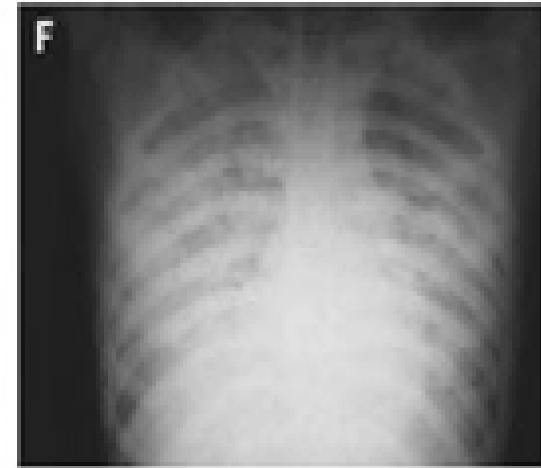
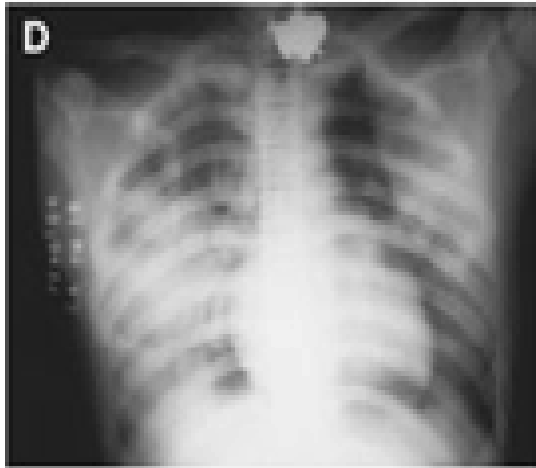
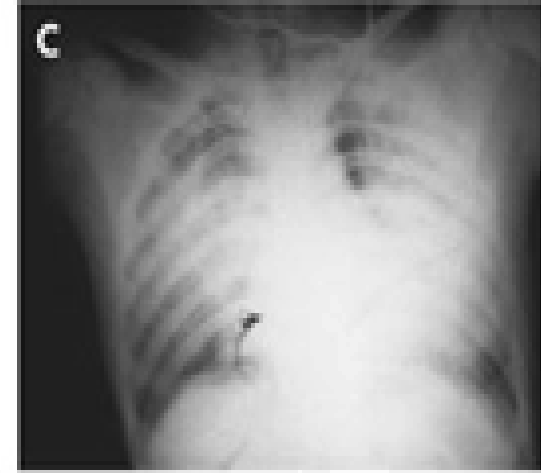
- Nefes darlığı: Ortalama 5 gün içinde (1-16 gün)
- Solunum zorluğu
- Takipne
- İnspiryum sonu ince raller
- Balgam çıkarma: Değişken (bazen kanlı)



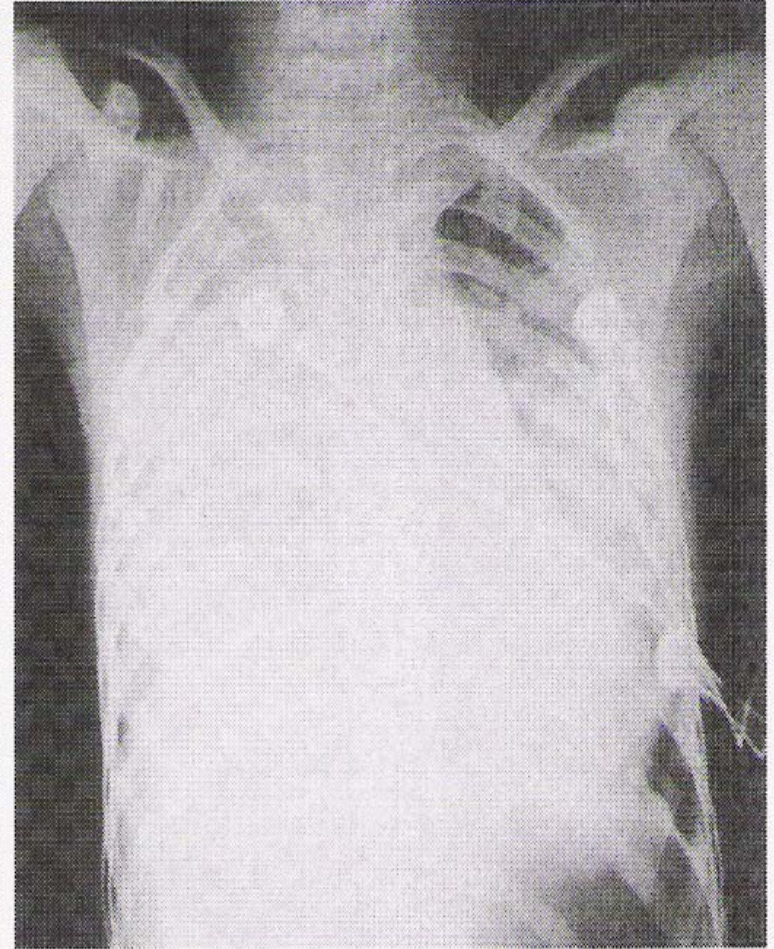
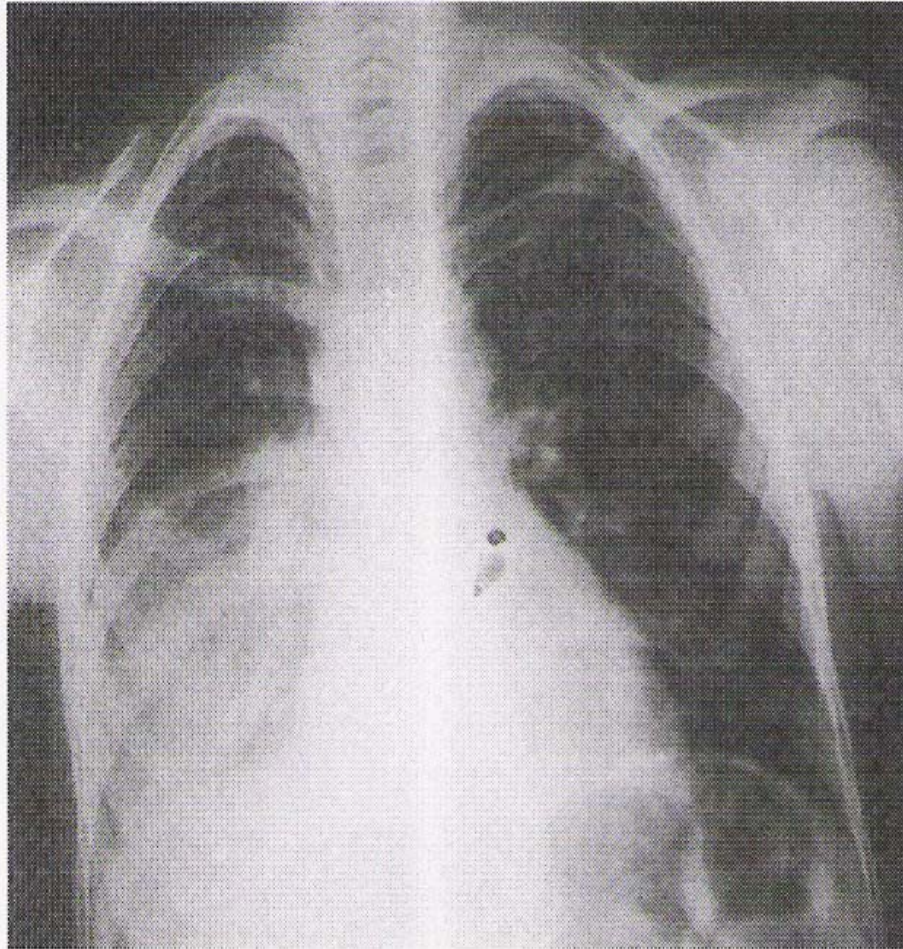
Radyolojik Bulgular

- Ortalama 7 günde (3-17 gün arası)
- Yaygın, multifokal ya da yamalı infiltratlar
- İnterstisyel infiltratlar
- Lober ya da segmenter konsolidasyon
- Hava bronkogramı
- Plevrada sıvı birikimi (nadir)
- Yaygın iki yanlı buzlu cam görünümü
→ ARDS (4-13 gün arası)

Kuş Gribi: Göğüs Radyogramları



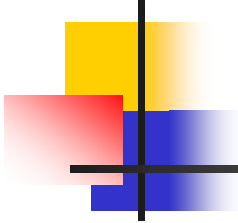
39°C ateş ,kuru öksürük,
diş eti kanaması, kanlı balgam





Klinik gidiş

- Pnömoni
- Çoğul organ yetmezliği: Böbrek yetmezliği
- Kalp yetmezliği, takikardi
- Ventilatörle ilişkili pnömoni
- Akciğer kanaması, pnömotoraks
- Pansitopeni
- Reye sendromu
- Sepsis (bakteri izolasyonu olmayan)



Konak cevabı

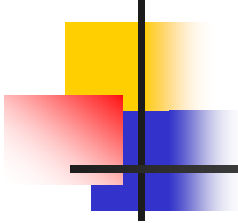
- IL-6, TNF- α , İFN γ , çözünebilir IL-2, IL-8 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin artışı ölen hastalarda daha fazla
- Sitokinlerin artışı
 - ARDS
 - Sepsis sendromu
 - Çoğul organ yetmezliğinden sorumlu olabilir.

Lancet 2004363:617-6199



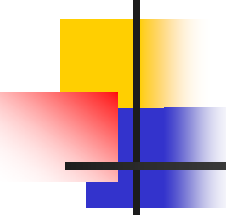
Mortalite

- Fatalite hızı: %33 - %100
(*İnsan gribinde % 3*)
- Ölüm: Ortalama 9-10 günde (6-30 gün arasında)
- 13 yaş altında ölüm hızı daha yüksek (% 89)
- Ölümlerin çoğunda neden ilerleyen solunum yetmezliği



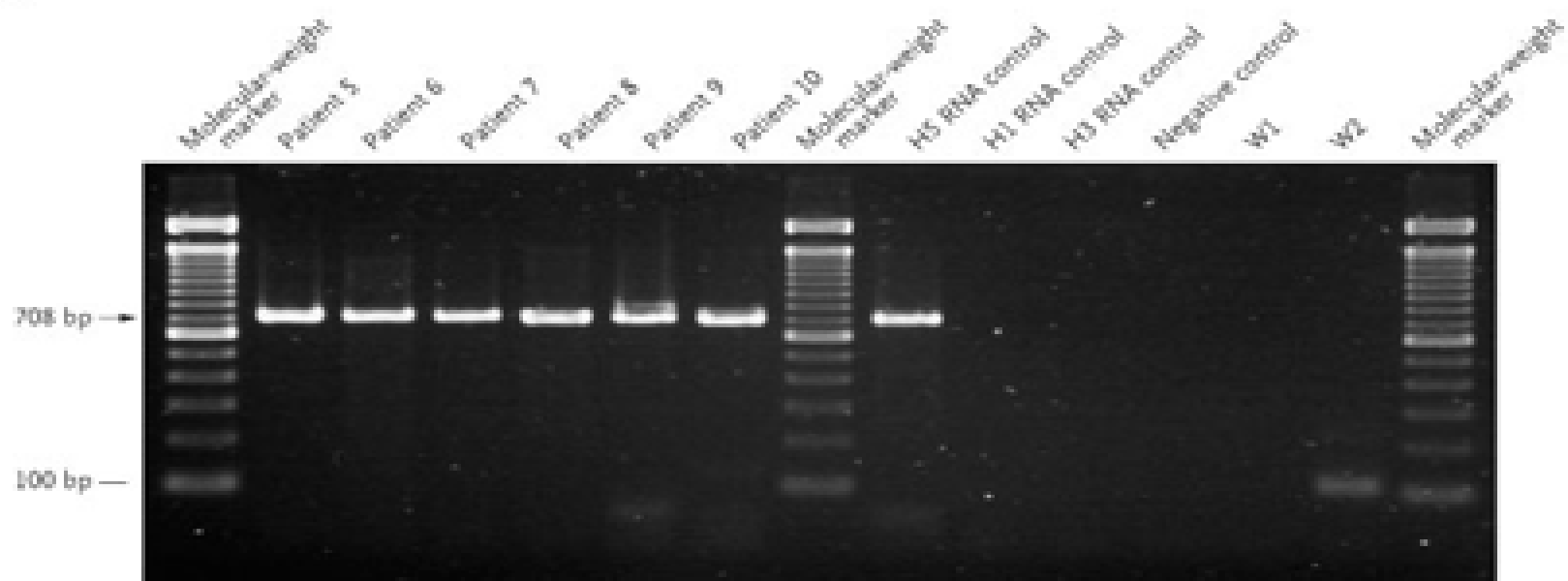
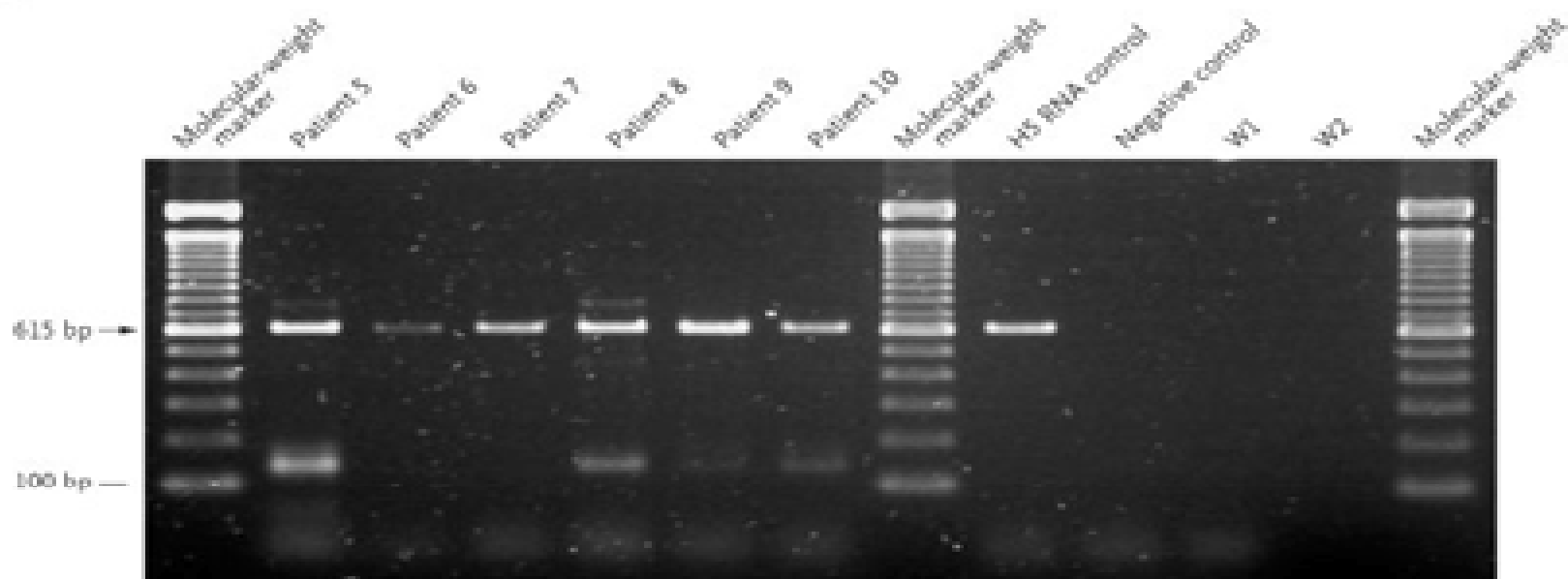
Laboratuvar Bulguları

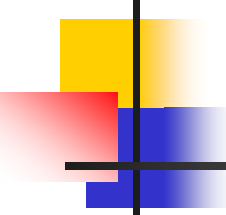
- Lökopeni
- Lenfopeni
- Trombositopeni
- ALT / AST artışı
- Hiperglisemi
- Kreatinin artışı



Virolojik tanı

- Virus izolasyonu
 - H5 özgül RNA saptanması
-
- Virus boğaz sürüntüsünde nazal sürüntüye göre daha fazla (*İnsan gribinde tersi*)
 - Hastalık başlangıcı ile boğaz sürüntüsünde viral RNA saptanması arasındaki süre 5,5 gün (2-15 gün)
 - Çabuk tanı testlerinin duyarlılığı düşük
(% 36)

A**B**



Grip Tanısı

- **Virus izolasyonu**

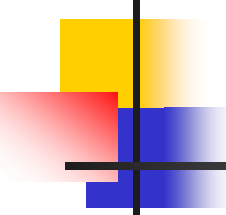
(Tedavi ve profilaksi politikalarının ve aşı içeriğinin belirlenmesi amacıyla)

- **Çabuk tanı**

- **Solunum sekresyonlarında antijen gösterilmesi**
- **Viral nükleik asidin gösterilmesi (Nükleik asit hibridizasyonu ve real-time PCR)**

- **Serolojik tanı**

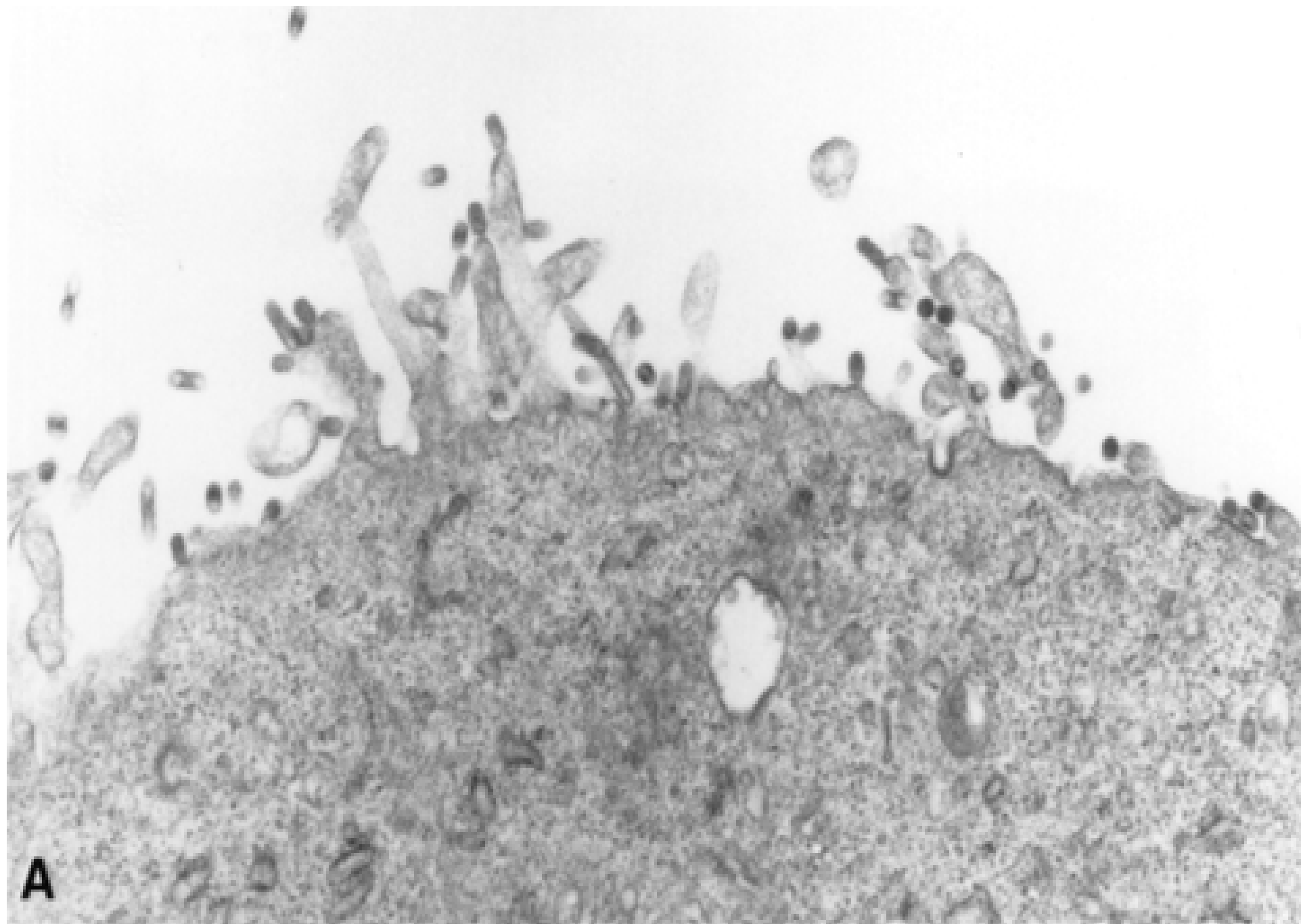
(10-20 gün arayla alınan serumlarda çalışılmalı)



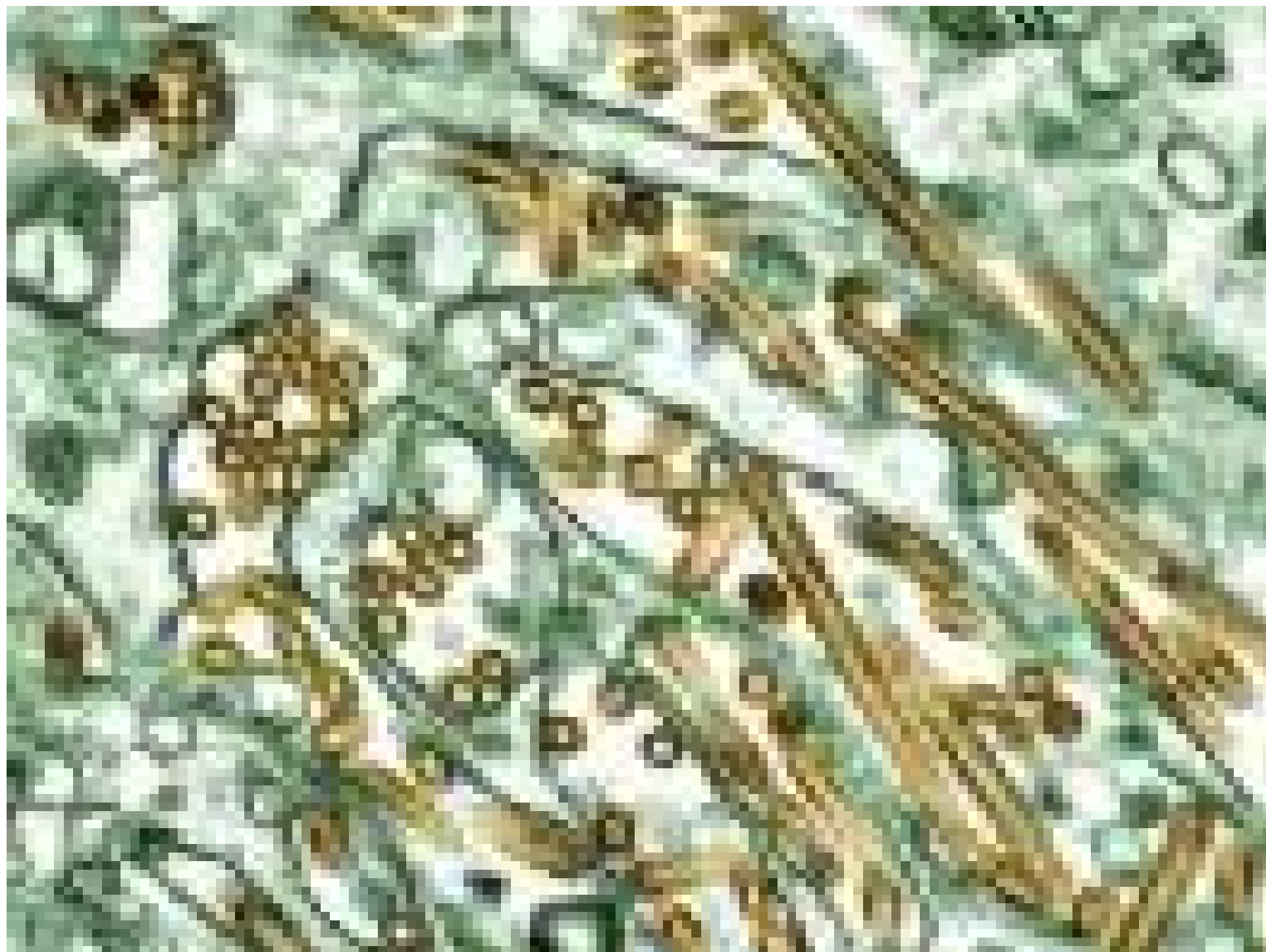
Kuş gribinde laboratuvar tanı doğrulaması

1. Viral kültür pozitifliği
2. PCR pozitifliği
3. IF ile H5 için monoklonal antikor kullanarak antijenin gösterilmesi
4. Çift serumda 4 kat antikor titresinin artışı gösterilmesi

Journal of Clinical Virology 2005(35):2-13

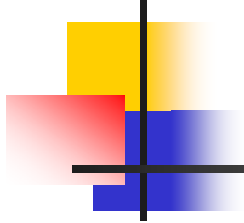


A





- **KUŞ GRİBİ ERKEN DÖNEMDE ALT SOLUNUM YOLU BULGULARI GELİŞİR**
- **SOLUNUM SİSTEMİ DIŞINDA ORGAN TUTULUMLARI OLABİLİR SEMPTOMLARINA İSHAL EKLENEBİLİR**
- **ATİPİK SEYİRLER SÖZ KONUSU OLABİLİR (Gastroenterit, Ansefalopati)**



■ **MORTALİTENİN YÜKSEK OLDUĞU DURUMLAR**

- GEÇ BAŞVURU
- PNÖMONİ GELİŞEN OLGULAR
- LÖKOPENİ, LENFOPENİ
- GENÇ YAŞ
- SİTOKİN ARTIŞI FAZLA OLMASI



- **KLİNİK BULGU BİLGİLERİ HASTANEYE YATAN OLGULARA DAYANIYOR**
- **HAFİF OLGULAR, SUBKLİNİK İNFEKSİYONLAR OLABİLİR**
- **SEROPREVALANS ÇALIŞMALARI YAPILMASI GEREKİYOR**
- **TANI İÇİN ÇABUK, PRATİK AYNI ZAMANDA DUYARLILIĞI VE ÖZGÜLLÜĞÜ İYİ OLAN TESTLERİN GELİŞTİRİLMESİ İÇİN ÇALIŞMALAR YAPILMASI GEREKİYOR**



Teşekkür ederim...