

G R İ P

TEDAVİ ve KORUNMA

Dr. Kenan HIZEL

Gazi Ü.T.F.

Enfeksiyon Hastalıkları A.D.

Tedavi ve korunma

- Tedavi
- Kuş gribinde tedavi
- Korunma
- Kuş gribinden korunma
- Kuş gribi insan vakaları için yapılması gereken çalışmalar

Tedavi

- Destek tedavisi
- Etkene yönelik özgül tedavi

Destek tedavisi

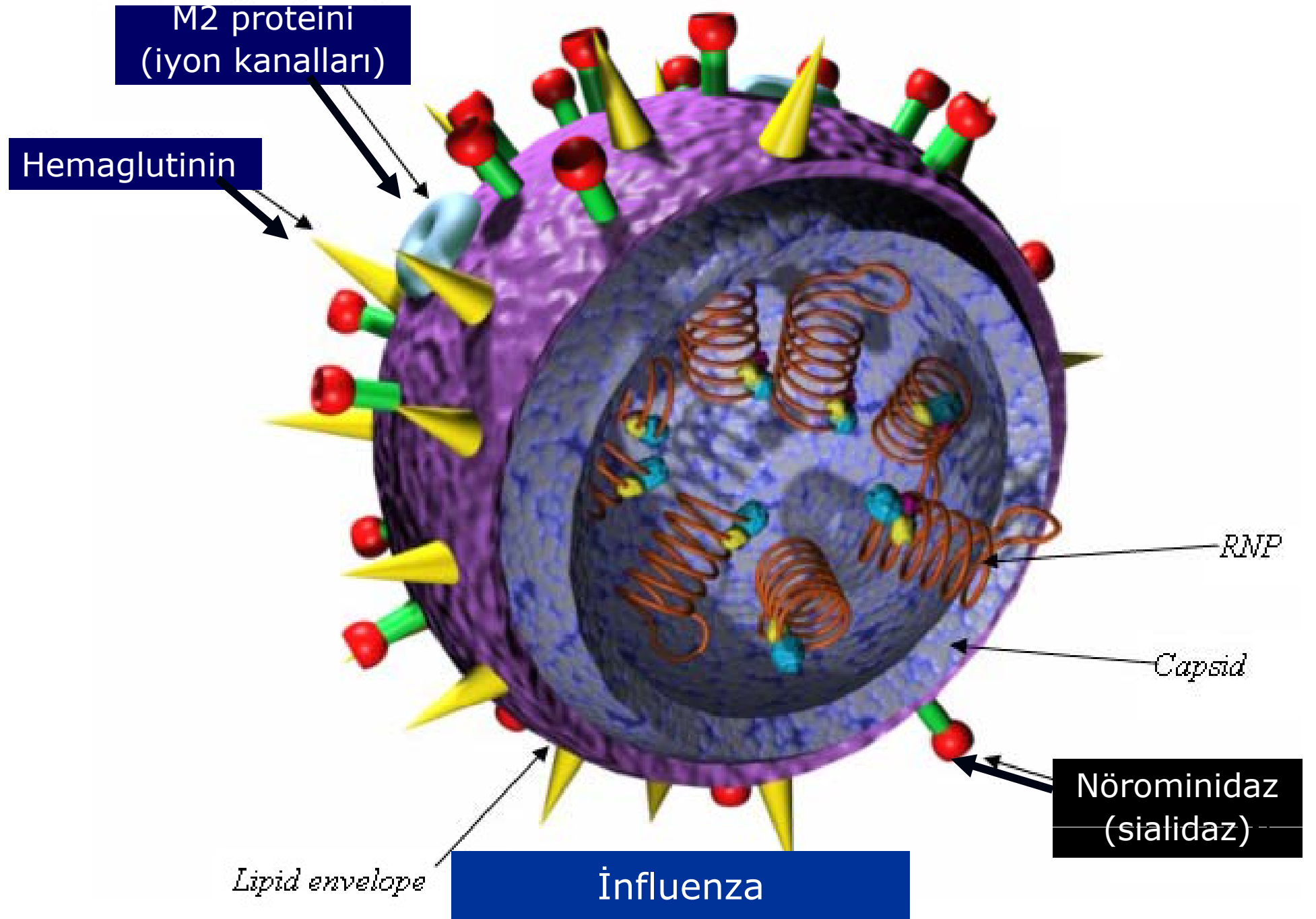


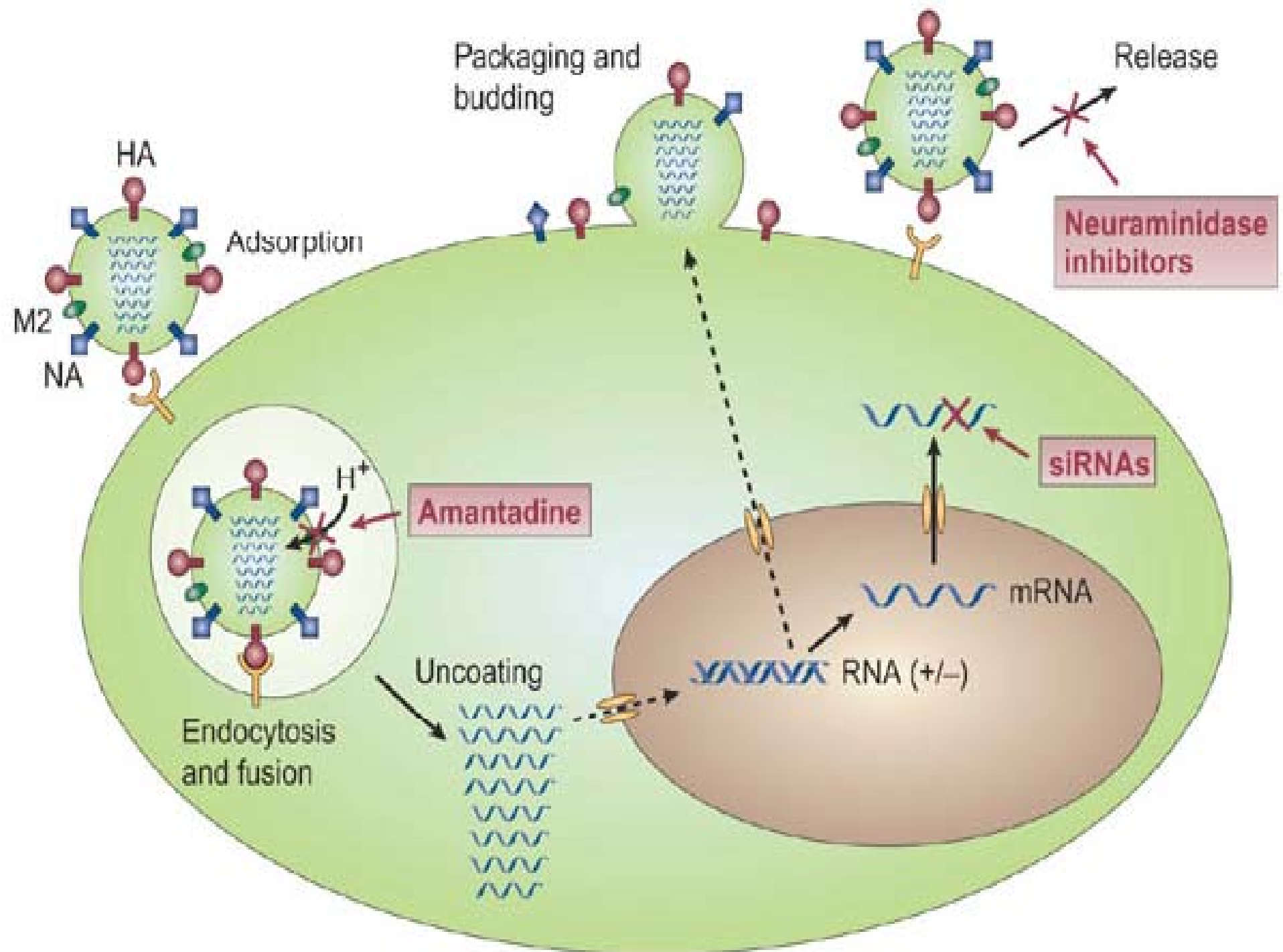
Antienflamatuvar
Dekonjestan
Analjezik-antipiretik
Sıvı alımı

Sıvı-elektrolit tedavisi
Oksijen desteęi
Antibakteriyel tedavi

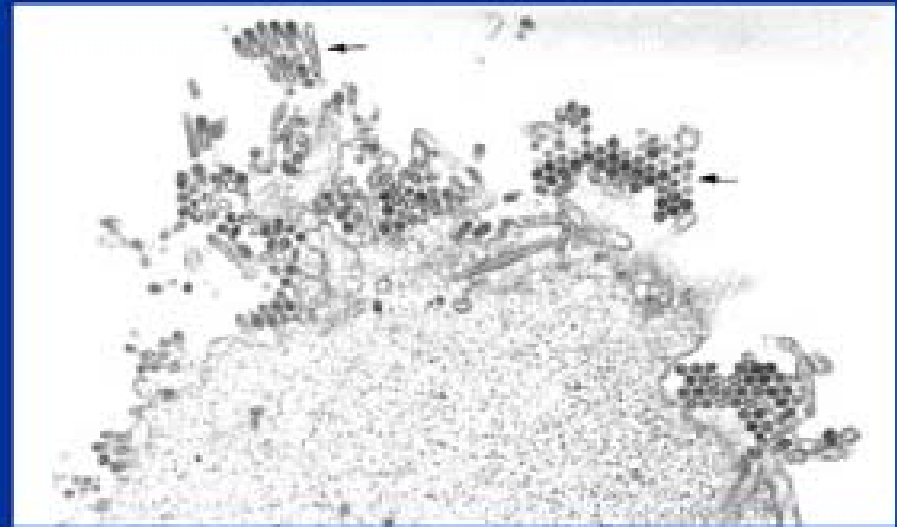
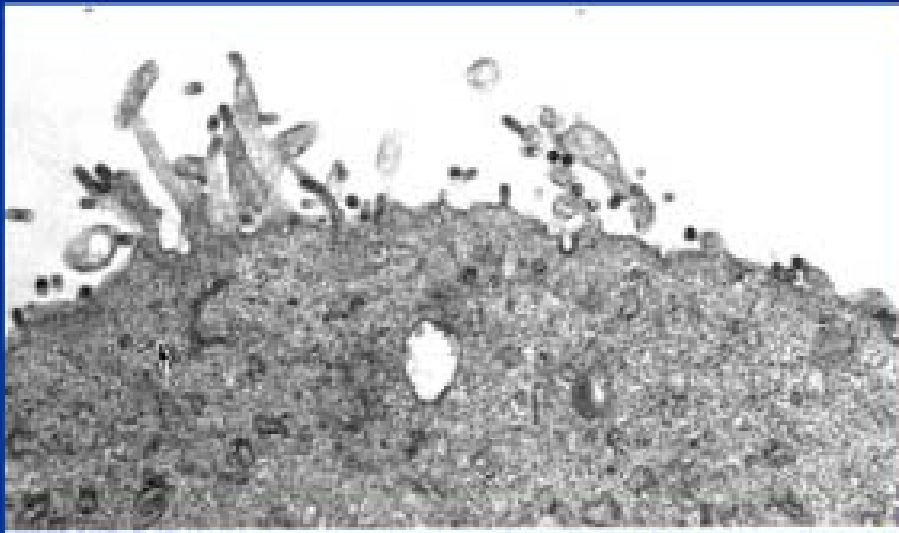
Antiviral tedavi

- Amantadin
- Rimantadin
- Zanamavir
- Oseltamivir





Zanamavirin infekte hücrelerden virüsün salınımına etkisi



Electron micrographs courtesy of Dr. KGopal Murti

Amantadin ve Rimantadin

- İyon kanallarına etki göstererek soyunmayı engeller.
- H5 ve H7 suşlarında HA olgunlaşmasını engelliyor.
- Direnç toplumda fazla ;
 - Hastanede amantadin verilen çocuklar ve immun yetmezliklilerde direnç %80'lere ulaşıyor.



Zanamivir



Erişkin dozu: günde 2 kez 10 mg (2 inhalasyon), 10 gün

Farmakoloji: %10-%20 akciğerlere ulaşır. Solunum yollarında konsantrasyonu $>1000 \times IC_{50}$.

Etkisinin başlaması 10 saniye

Etkinliği: ilk 48 saat içinde verilirse yakınma süresini 1-2 gün kısaltır

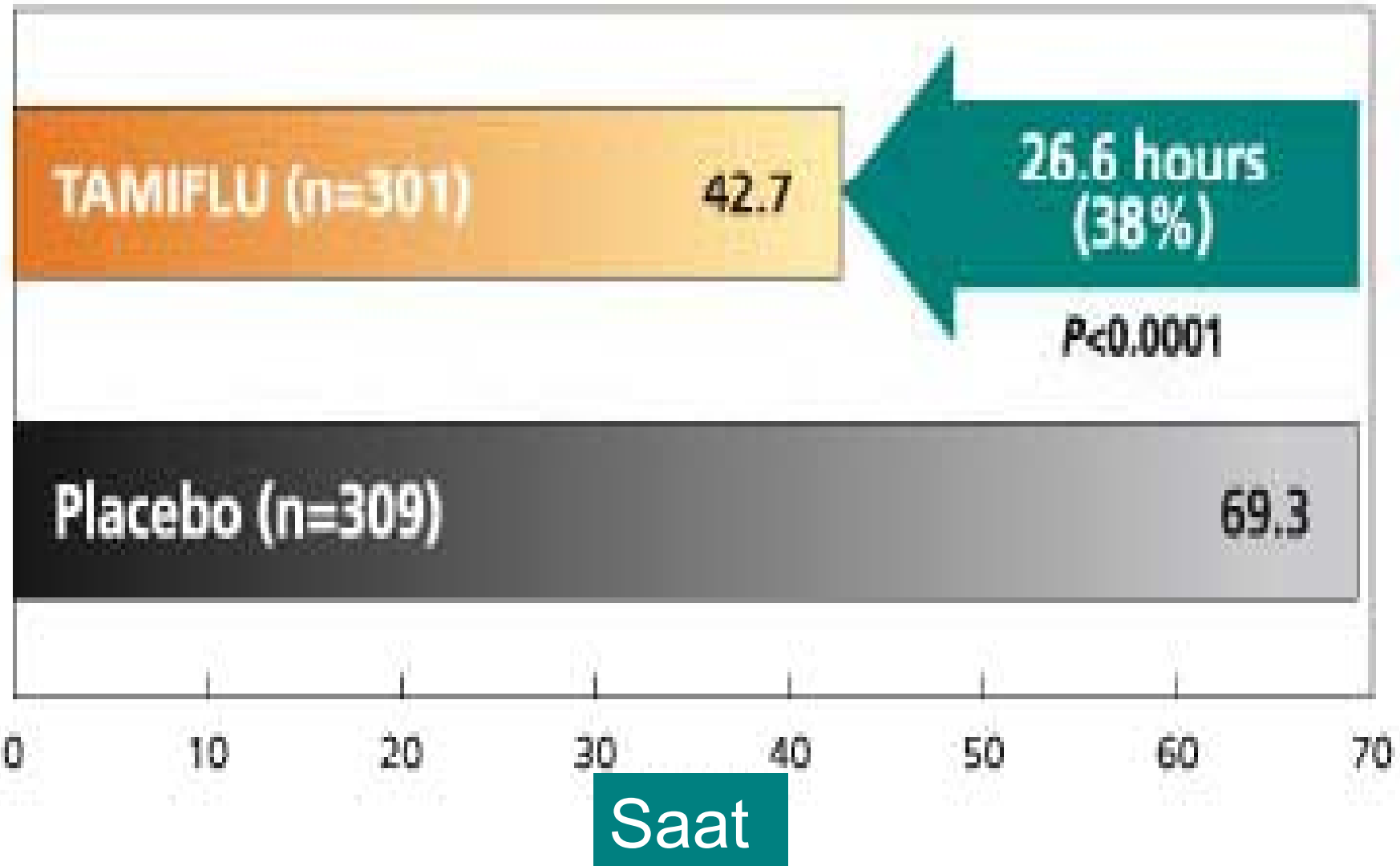
Adverse etki: bronkospazm, geçici öksürük

Oseltamivir

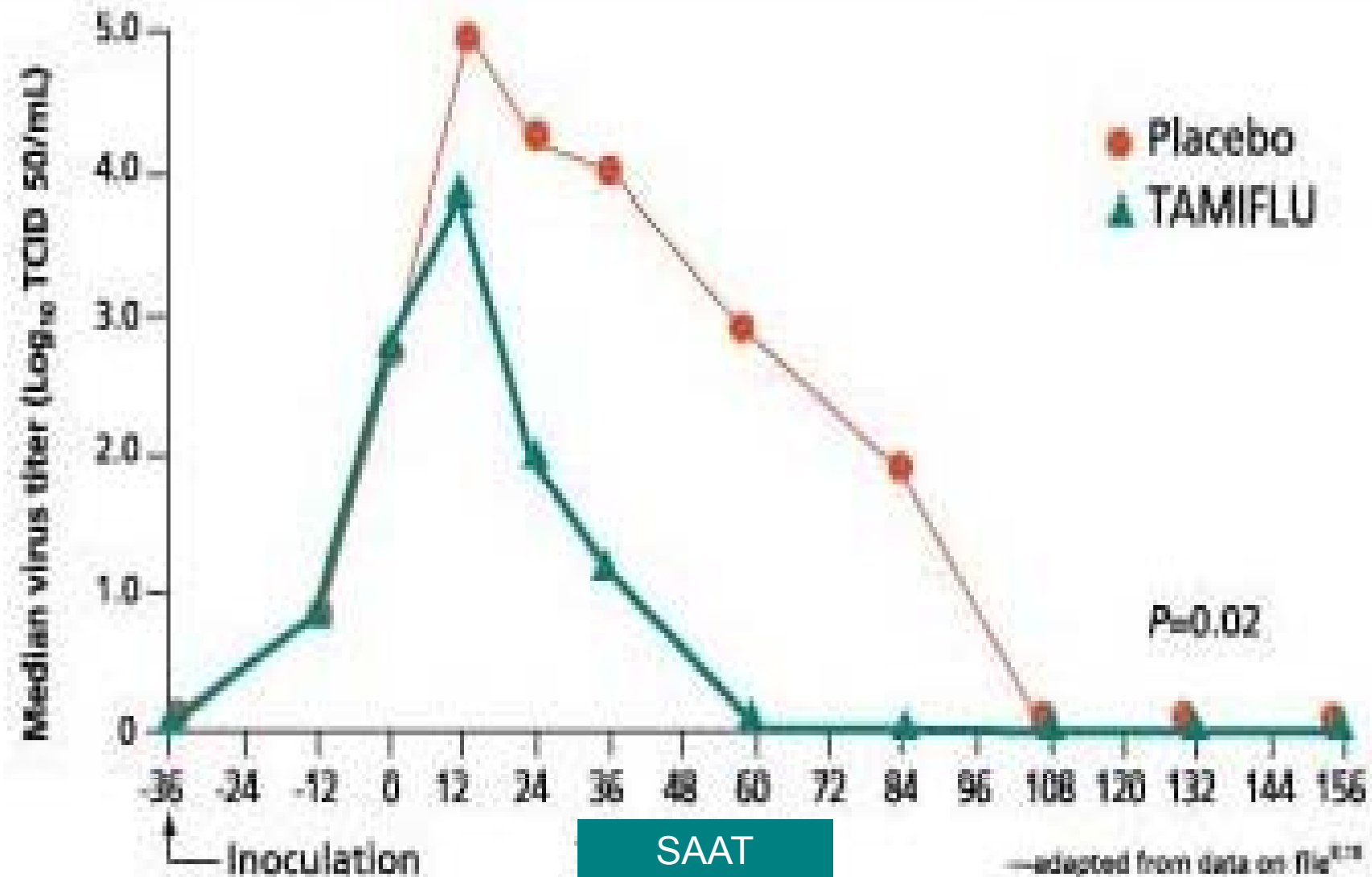


- **Farmakoloji:** iyi biyoyararlanım, yarılanma ömrü 6-10 saat, böbreklerle atılır
($CrCl < 30 \text{ mL/dk.}$ İse yarı doz)
- **Korunmadaki etkinliği:** %70- %90
- **Direnç:** 4%;
(dirençli suşlar daha az bulaşıcı ve zanamavire duyarlı)

Ortalama ateşli dönem süresi



INFLUENZA VIRUS TİTRESİNDE AZALMA



Antiviral ilaçlar

	Amantadin	Rimantadin	Zanamavir	Oseltamivir
Endik.	influenza A	influenza A	influenza A, B	influenzaA,B
Yan etki	Anksiyete, uykusuzluk, bulantı, iştahsızlık	Nadir SSS ve Gİ	Öksürük, KOAH'lılarda bronkospazm	Bulantı
Korunma	100-200 mg/g (<i>>1 yaş</i>)	2x100mg (<i>çoc., eriş.</i>)	-	75 mg, 7 g (<i>>13 yaş</i>)
Tedavi	200 mg/g (<i>>1 yaş</i>)	2x100mg (<i>Erişkin</i>)	2x5 mg, 5 g (<i>>7 yaş</i>)	2x75mg, 5 g (<i>>1 yaş</i>)
Tedavi maliyeti	6 \$	13 \$	45 \$	53 \$

Kuş gribinde tedavi

- Çoğu olguda ilk 48 saat içinde organ yetmezlikleri gelişiyor ve mekanik ventilasyona gerek duyuluyor.
- Rutin tedavi;
 - geniş spektrumlu antibiyotikler
 - **antiviraller**
 - steroid

Amantadin, Rimantadin

- Direnç olasılığı nedeniyle pandemilerde önerilmiyor
- Yine de düşük olasılık olsa da potansiyel suş duyarlı olabileceğinden saklanmalıdır.

Oseltamivir

- ☹ Mortalite; alan **%75** (25 olgu),
almayan **%76** (12 olgu)
- ☹ 2-3 gün sonra dış ortamda virus üretilemiyor,
ancak klinik kötüleşme sürmekte...
- ☹ H5N1'e etkisi hakkında veriler yetersiz
- ☹ Optimal dozu bilinmiyor
- ☹ Direnç gelişebilir

Oseltamivir

😊 Komplikasyon riskini belirgin derecede azalttığı gösterilmiş (pnömoni, ölüm)

Oseltamivir

Standart erişkin dozu; 75 mg/gün, 5 gün

Kuş gribinde; 2 kez 75 mg/gün, 5 gün

Zanamavir

- ✓ Oseltamivir dirençli bir olguda başarılı bulunmuş

Le QM, Kiso M, Someya K, Nature [2005;437:1108.](#)

Peramivir

- Araştırma safhasında olan bir NA inhibitörü
- HCV, sarı humma, kızamık, polio'da da deneniyor
- Tek doz parenteral uygulamayla 10 günlük etki süresi
- Üretimi daha ucuz

Interferon alfa

Teorik olarak etkili, ancak hiç denenmemiş.

Steroidler

Yararını gösteren kanıt yok

*(Vietnam'da 4 hastada kullanılmış,
ancak tüm olgular kaybedilmiş)*



Korunma

```
graph TD; A[Korunma] --> B[Aktif bağışıklama]; A --> C[Kemoprofilaksi];
```

Aktif bağışıklama

Kemoprofilaksi

Aktif bağışıklama

Parenteral inaktif grip aşısı

Trivalan canlı attenuue
soğuğa uyarlanmış grip aşısı

İnaktive aşı endikasyonları

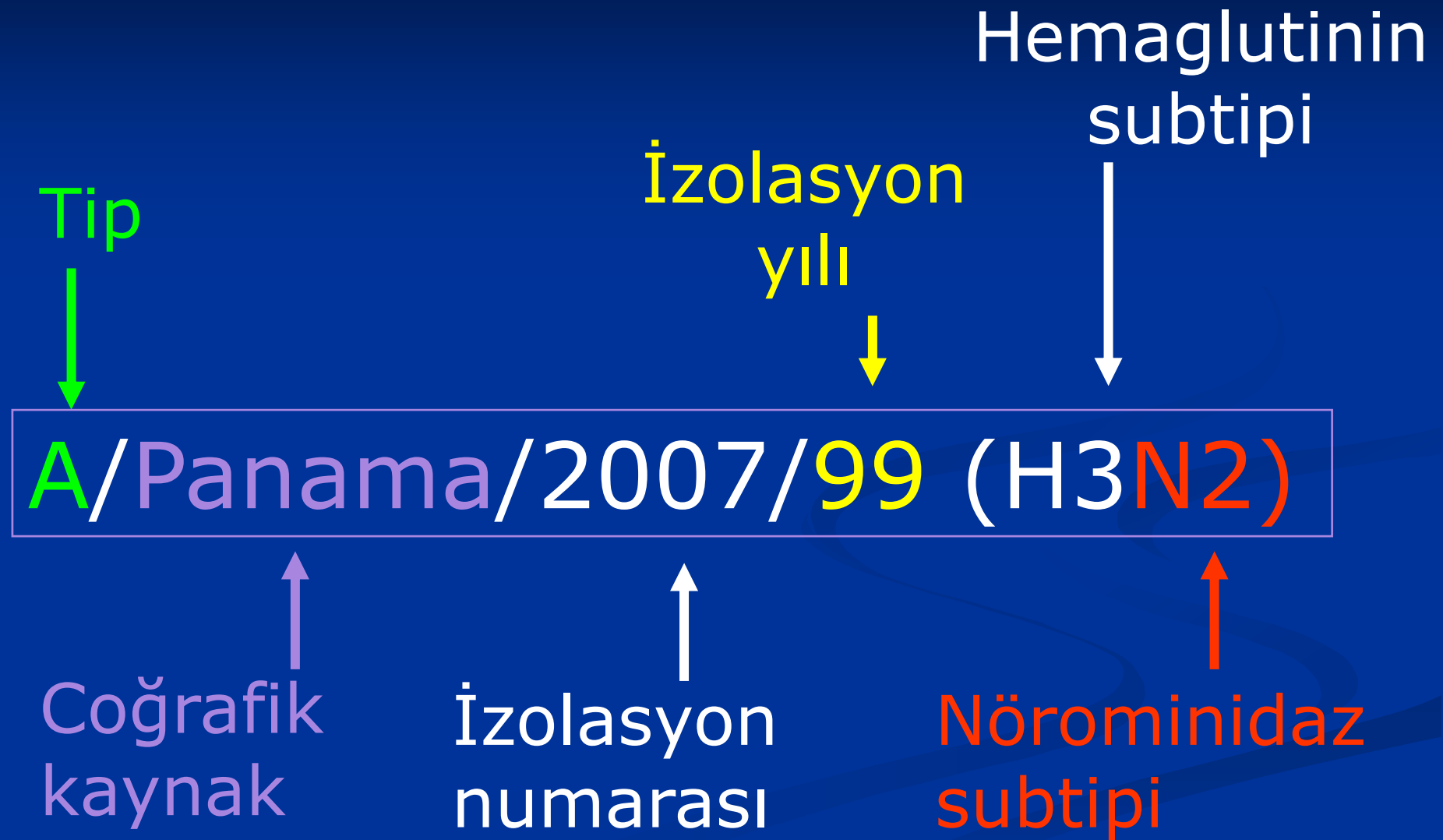
- >65 yaş
- Kronik akciğer, kalp, metabolik hastalığı olanlar
- Hemoglobinopati
- İmmun yetmezlik
- Gebeliğinin 2-3 trimestırı grip sezonuna gelecek kadınlar
- Uzun süre aspirin tedavisi alan çocuklar (6 ay-18 yaş)
- 50-64 yaş
- Riskli gruplara hastalığı bulaştırma potansiyeli olanlar (sağlık per., bakıcı, 0-23 aylık bebekle teması olanlar, vb.)

İnaktive aşı

- önerilen zaman: ekim-kasım
- Etkinlik: %80
- ileri yaş ve epidemik suştaki farklılıklar etkinliği azaltıyor
- koruma 2 haftada başlar ve 6 ay (yaşlılarda 4) sürer.

"Canlı aşının koruyuculuğu da benzer, ancak H1N1'in yeni varyantlarına ve B'ye daha etkin"

İnfluenza A viruslerinin adlandırılması (Dünya Sağlık Örgütü)



Influenza aşısı (2005-2006)



➤ H3N2 (new) A/New York/55/2004
A/California/7/2004 (*canlı aşıda*)

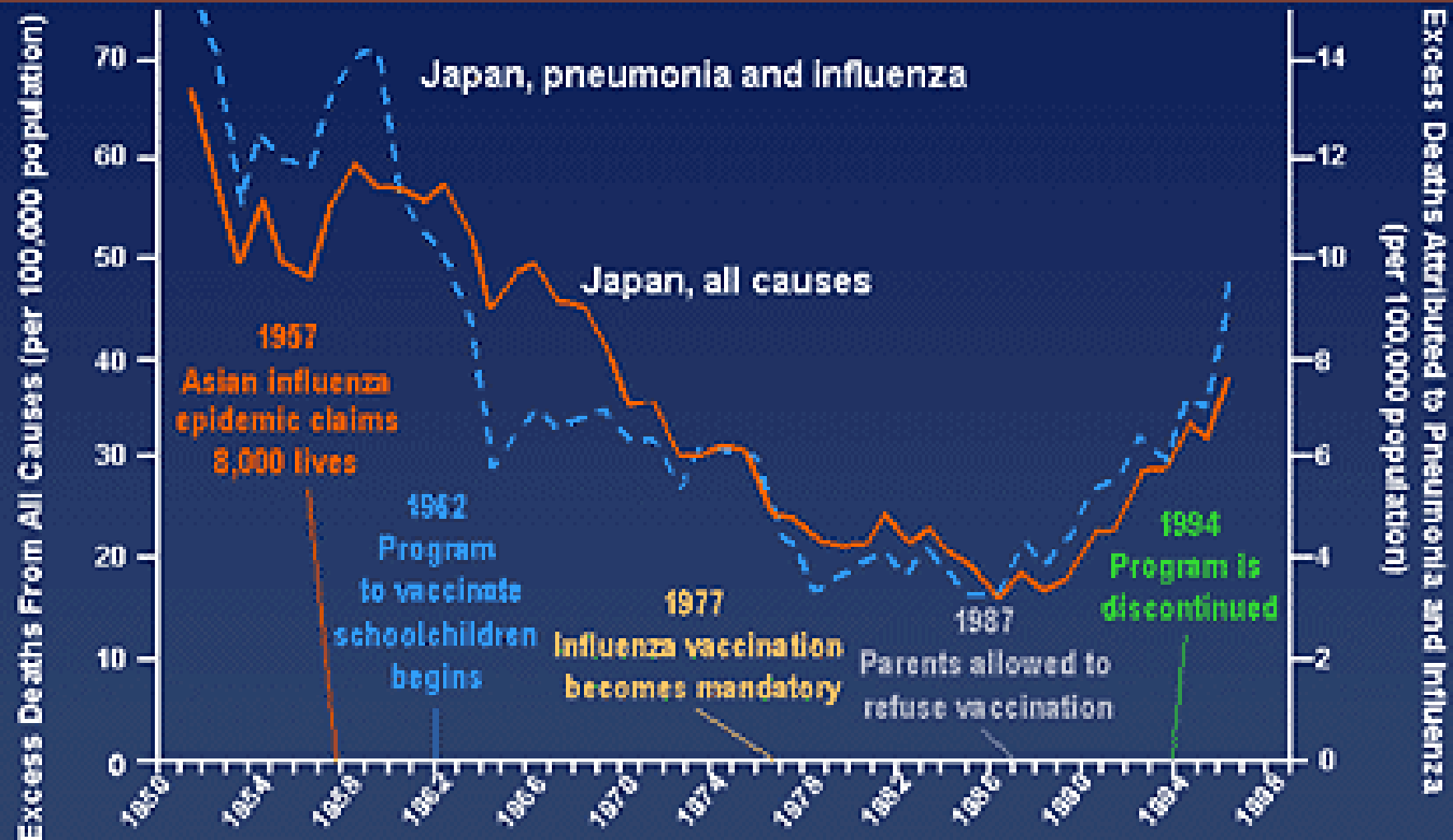
➤ H1N1 A/New California/20/99*

➤ B/Jiangsu/10/2003*

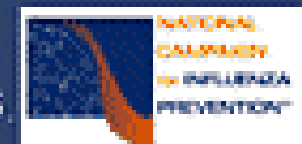
**(2004-2005 ile aynı)*

1980-2002 arasında **14** H3N2, **8** H1N1 ve **10** B suşu değiştirilmiştir

Kitle aşılama programı, Japonya



Adapted with permission from Reichert TA, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:889-896.



Aşıyla;

Huzurevindeki yaşlılarda;

grip %30-40

ölüm %80

Toplumdaki yaşlılarda;

gribe bağlı **pnömoniyle hastaneye yatış** (%30-70)

Sağlıklı erişkinlerde;

İş gücü kaybı (%32-45)

Antibiyotik kullanımı (%25)

Aşılanmışların çocuklarında;

Ateşli sol. Yolu hast. (%80)

Okula gitmeme günleri (%72)

Önlenir

2002'de sağlık
personelinin
yalnız %38'i
aşılanmış

Adverse etkileri:

- GBS tartışmalı
- Her 2 tür aşı da yumurtada üretiliyor ve yumurta allerjisi her ikisi için de kontrendike.

Cilt altı aşı

- %20 azaltılmış doz etkili bulunmuş, ancak yaşlılarda etkisi az.
- Klinik çalışmalarda henüz denenmemiş.

Trivalan canlı attenuue soğuğa uyarlanmış grip aşısı

Burun içi uygulama



Canlı attenuue aşının etkinliği

- ✓ Etkinliği %85
- ✓ Hastalık süresini %22.9 kısaltıyor
- ✓ Antibiyotik kullanımını %42.9 azaltıyor

Canlı attenuue aşı endikasyonları

- 5-49 yaş arası sağlıklı bireyler
- Sağlık personeli

Canlı attenuue aşı suşunun bulaşması?

- Aşılanmış çocuklarda viral atılım 3 haftaya kadar sürmekte (ortalama 7.6 gün)
- Bir gündüz bakımevinde geçiş saptanmış (yeni infekte olguda virus hala attenuue)
- Erişkinlerdeki durum bilinmiyor.

CANLI ATTENUE İLE İNAKTİVE AŞININ KARŞILAŞTIRILMASI

	İA	CA
Uygulama	Kas içi	Burun içi
İmmun yanıt	Serum antikorları	Mukozal bağışıklık
Etkinlik	%30-70 (çoc.) %70-90 (eriş.)	%70-90
Yan etki	Kol ağrısı	Burun akıntısı
Endikasyon	>6 ay	>5-49 yaş, sağlıklı

Aşı hazırlama

günümüzdeki tekniklerle
aşının üretilme süresi 6 ay

aynı sezona yetişmez

ek aşı üretmek için çok geç

- Ters genetik
- İnsan hücrelerinde üretilme

süre
kısaltılmaya
çalışılmakta

Kemoprofilaksi

- Grip mevsimi boyunca (4-6 hafta) herhangi bir antiviral ajan
- Amantadinle %68-%90 korunma gösterilmiş
- Oseltamivir ve zanamavirle %74 ve %67 başarı
- Yaşlılarda aşı + kemoprofilaksi önerilmekte

İnfluenza kemoprofilaksisi endikasyonları

- ✓ Yüksek riskli kişilerde aşıya ek olarak
- ✓ Riskli ancak aşısız kişiler
- ✓ İmmün yetmezlikliler
- ✓ Aşının kontrendike olduğu durumlar
(*yumurta allerjisi*)
- ✓ Epidemik bölgelere kısa süreli seyahat

Kuş gribinde korunma

Aşılar;

- İlk denenen H5 aşıları zayıf immunojenik ve 2 doz yada adjuvan gerektiriyor.
- Canlı attenuue intranazal aşılar araştırılıyor.

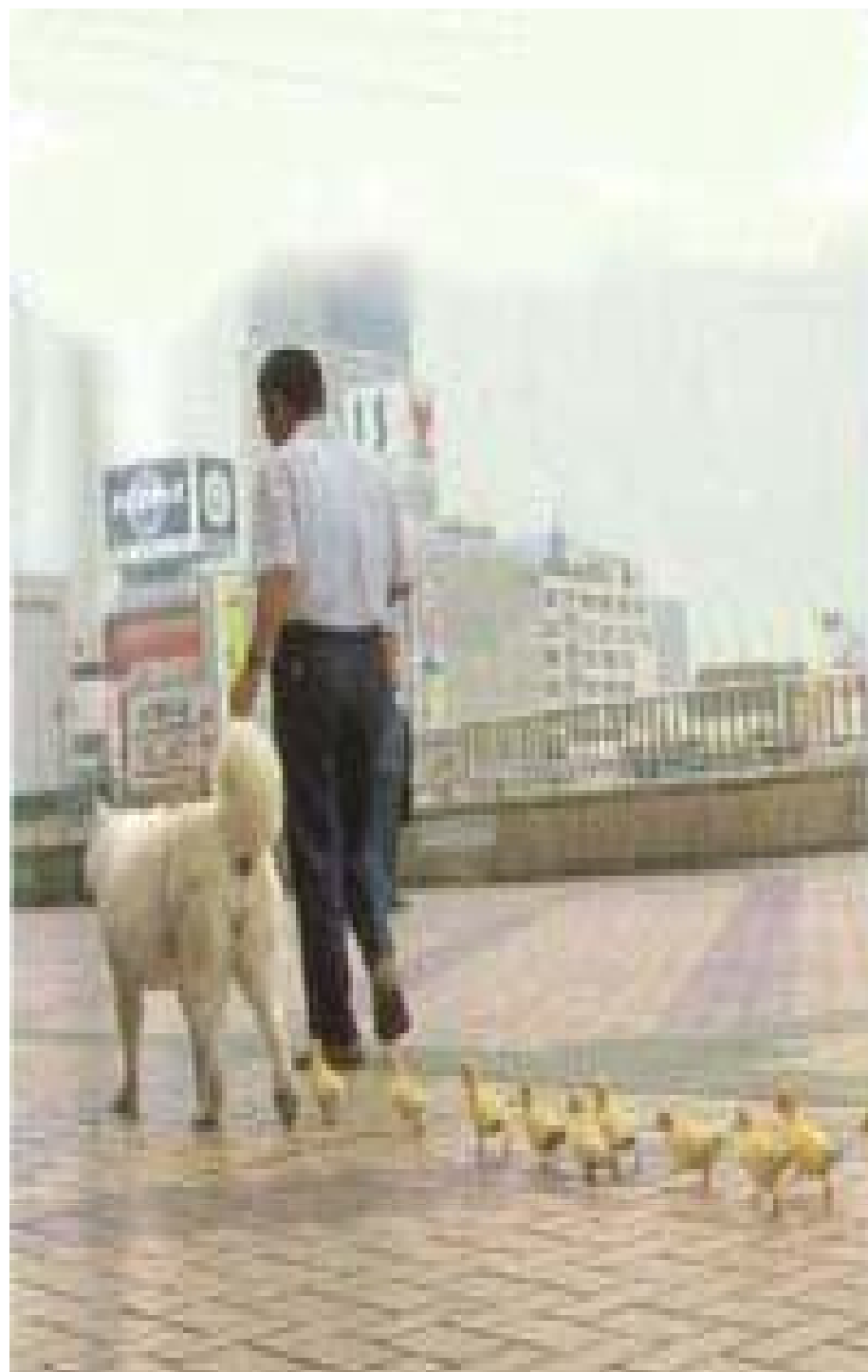
Kuş gribinde korunma

Kemoprofilaksi;

Oseltamivir, 75 mg/gün, 7 gün

Zanamavir, korunmada etkili ancak FDA onayı yok

Amantadin, direnç riski nedeniyle önerilmez





AVIAN INFLUENZA İNSAN VAKALARI İÇİN YAPILMASI GEREKEN ÇALIŞMALAR

OLGU TANIMLARI

RİSKLİ TEMAS:

Son on gün içinde, koruyucu önlemleri almadan;

- Hasta veya ölü kanatlı hayvanların;
 - Tüyüne dokunmak veya yolmak,
 - Çıkartılarına yada bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak,
 - Kesmek ve pişirmek için hazırlamak,
 - Bulunduğu kapalı ortamda en az 1 saat bulunmak.
- H5N1 tanısı kesin yada şüpheli hasta insanlarla damlacık izolasyonu olmaksızın;
 - Çıkartılarına maruz kalmak yada bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak.

KLİNİK TANIM

Başka bir neden yok

+

Koltuk altı ateş $>38^{\circ}\text{C}$

+

- Boğaz ağrısı
- Öksürük
- Yaygın kas ağrıları
- Solunum zorluğu

G R İ P

VAKA SINIFLAMASI

OLASI VAKA:

- Klinik tanıma uygun
- Solunum zorluğu Ø
- "Riskli Temas" +

KUVVETLE OLASI VAKA:

- Klinik tanıma uygun
- Solunum zorluğu +
- "Riskli Temas" +

KESİN VAKA:

Olası / Kuvvetle Olası olgu

+

Laboratuvar doğrulaması

Vakaların değerlendirilmesi

		Klinik bulgular	
		Var	Yok
Riskli temas	Var	"OLASI VAKA" <i>*Yatır</i> <i>*Örnek al</i> <i>*Tedavi başla</i> <i>*İzle</i> <i>Solunum zorluğu varsa</i> "KUVVETLE OLASI VAKA"	*Profilaksi *İzlem *Klinik bulgular gelişirse yatır
	Yok	Diğer hastalıkları (mevsimsel grip, vb.) araştır	Tanıdan uzaklaş

SAĞLIK KURUMLARINDA ALINACAK ÖNLEMLER

Standart temas ve damlacık yolu enfeksiyon kontrol önlemleri;

- **Tek kişilik odalar**

(çok yataklı özel odalarda yatak aralıkları > 1 metre ve fiziksel bariyerle ayrı)

- **Sağlık çalışanları;**

N95 (yoksa iyi filtre eden cerrahi maske), **gözlük ve eldiven**
(Hastayla yakın temas olmayacaksa, standart cerrahi maske yeterli)

- Doğrudan temas edecek **sağlık personelinin sayısı azaltılmalı**

- Hastanın bulunduğu **odaya girişler sınırlandırılmalıdır.**

HASTA TABURCU PROTOKOLÜ

- Klinik tablo düzeldikten sonra (en az 10 gün izlenmek kaydıyla) taburcu edilir.
- Taburcu edilmeden önce kontrol örneği almaya gerek yok

KİŞİSEL KORUYUCU ÖNLEMLER

Sağlık personeli ve hayvan itlaf ekibinde görevli kişiler;

- — **N95 maske**, yoksa standart cerrahi maske
- — **Gözlük**
- — İtlaf ekipleri için özel **tulum**, sağlık personeli için **önlük** (standart ameliyathane önlüğü kullanılır ve bu önlüklerin kumaş olanları 70oC'da en az 5 dakika yıkandıktan sonra tekrar kullanılabilir)
- — **Eldiven**
- — Koruyucu materyal giyilirken **eller sabun ve su ile en az 15 saniye yıkanacaktır.**
- — Koruyucu materyal çıkarılırken;
 - önce eldivenleri çıkar,
 - giysiyi çıkar,
 - elleri yıka veya dekontamine et,
 - gözlüğü çıkar,
 - maskeyi çıkar,
 - elleri yeniden yıka veya dekontamine et (el yıkama yerine alkol derecesi % 60'ın üzerinde alkollü el dezenfektanları kullanılabilir)

DEZENFEKSİYON İŞLEMLERİ

- Cenaze hazırlama işlemlerinde **damlacık izolasyonu** önlemleri alınmalıdır.
(defin işlemlerinde özel bir önleme gerek yok)
- Hastanelerde enfekte malzemelerin ve **yüzeylerin dezenfeksiyonu** da yapılmalıdır.
- Hastanın yaşadığı evde 1/10 oranında sulandırılmış **çamaşır suyu** veya ev temizliğinde kullanılan deterjanlarla yapılmalıdır.

Sağlık personelinde şüpheli temas

- * **Oseltamivir** 75 mg /gün, 7 gün başlanmalı
- * Şüpheli temastan sonraki 1 hafta boyunca **ateş** (günde 2 kez), solunum ve/veya konjunktivit semptomlarının izlenmeli
- * Klinik gelişirse hasta izleminden ayrılıp **test** yapılmalı
- * Başka nedene bağlanamıyorsa, **oseltamivir** (2x75 mg/gün, 5 gün)
- * Grip olan sağlık çalışanları ateş kaybolduktan **bir gün sonrasına** kadar evlerinde oturmalarıdır.

Pandeminin başladığına ilişkin en önemli uyarı:

- Çok sayıda hastada bir anda influenza belirtilerinin görülmesi
- H5N1 ile infekte hastalara bakan sağlık personelinde hastalığın görülmeye başlaması

Pandeminin kontrol altına alınabilmesi için;

- Özellikle kasaba ve köylerde erken müdahale
- Hızlı ve duyarlı tanı
- Hedef popülasyonun %80-90'ına kemoprapilaksi verilebilmesi
- Virusun bulaşma yeteneğinin yüksek olmaması !...

SONUÇ

Tedavi ve kemoprofilaksiste
antiviral ilaçlar yetersiz !..

Grip aşısı tüm riskli
gruplara uygulanmalı

Pandemi kontrolünde erken
müdahale ve hızlı tanı önemli