



Grip ve Kuş Gribinde Klinik Bulgular ve Laboratuvar 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



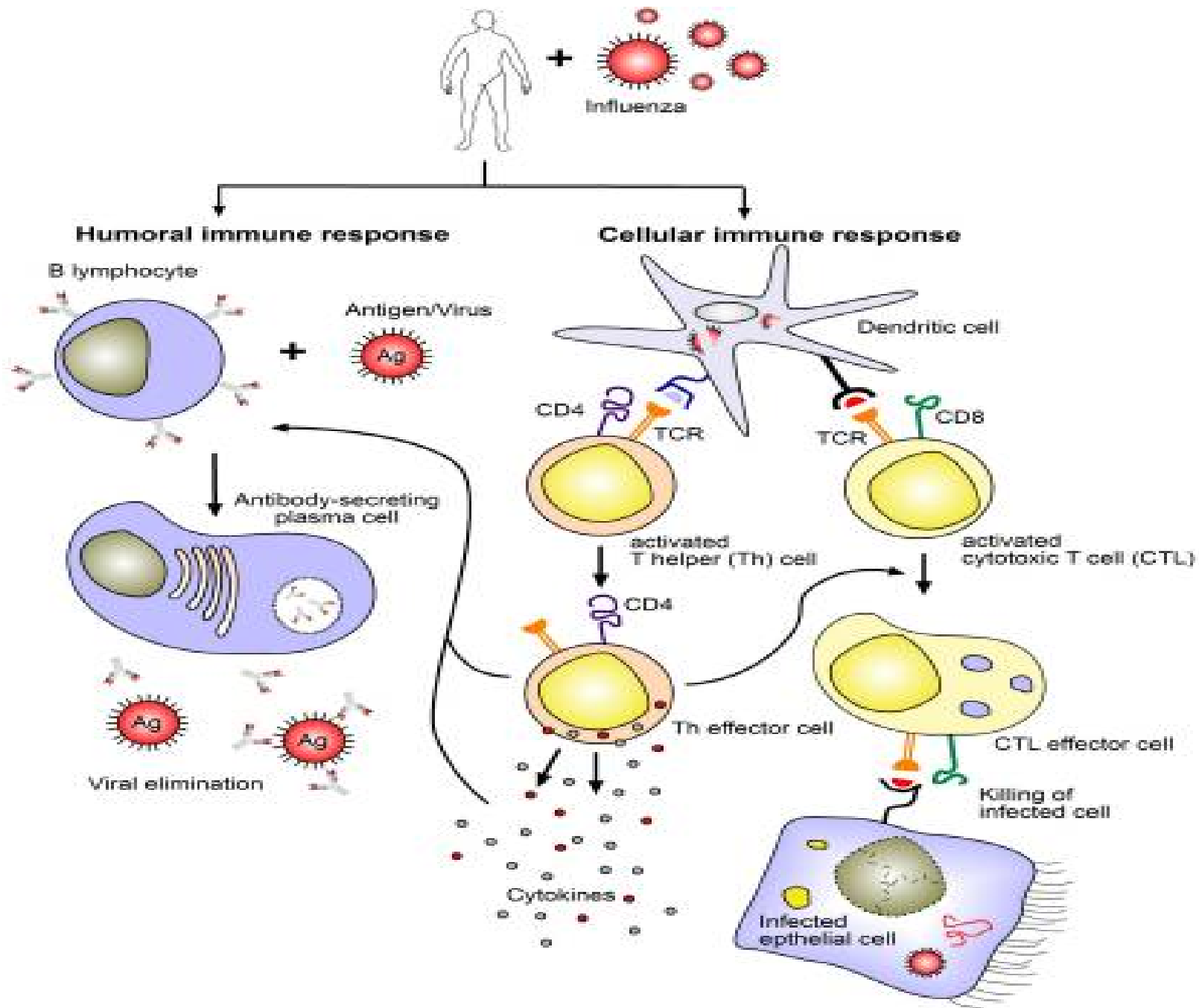
■ Çocuklarda grip

- 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





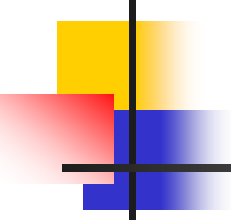
■ **Ateş**

- **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 pn6monisi**
- **Sekonder bakteriyel pn6moni**
- **İmm6n baskılanma durumunda pulmoner komplikasyonlar**
- **Krup**
- **Kronik akciğer hastalığı alevlenmesi**

Solunum yolu dışı komplikasyonlar

- **Myosit (CPK artışı)**
- **Kardiyak komplikasyonlar (myokardit, perikardit)**
- **Reye sendromu**
- **Toksik şok sendromu benzeri tablo**
- **Santral sinir sistemi komplikasyonları**
 - **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 kardiyovaskuler destek

Lökosit: 590 hücre/ mm³

Trombosit: 28.000 hücre / mm³

Kemik iliğinde olgunlaşma durması ve
hemofagositoz saptanmış G-CSF
başlanılmış



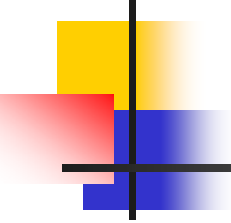
14 Ocak 2003 (7. gün):

Diffüz infiltrasyon
ARDS gelişmiş

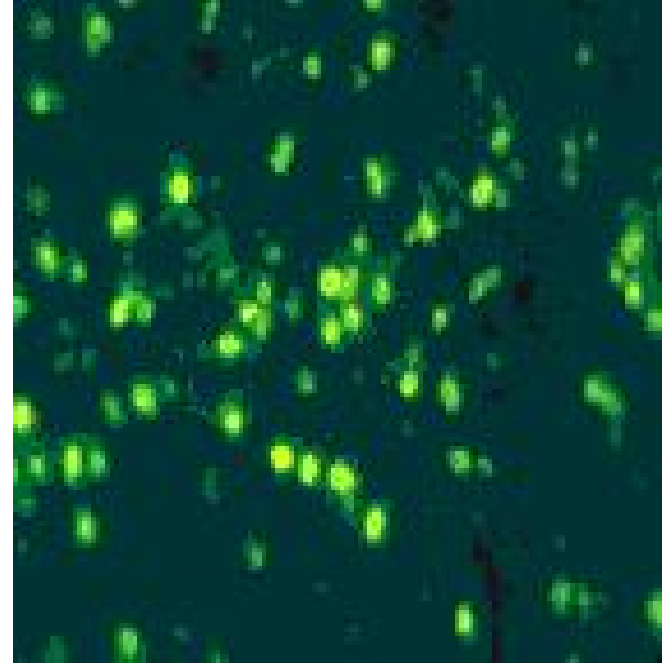
11. Gün ateşi düşmüş

15. Gün oseltamivir başlanmış (Yurt dışından temin edilmiş)

17. Gün hasta kaybedilmiş

- 
- 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



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 olgulari

■ Laboratuvar bulgulari

- Pulmoner infiltrasyon % 100
- Lenfopeni % 80
- Trombositopeni % 80
- Artmiş 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



Olgu: 39 y. bayan hasta

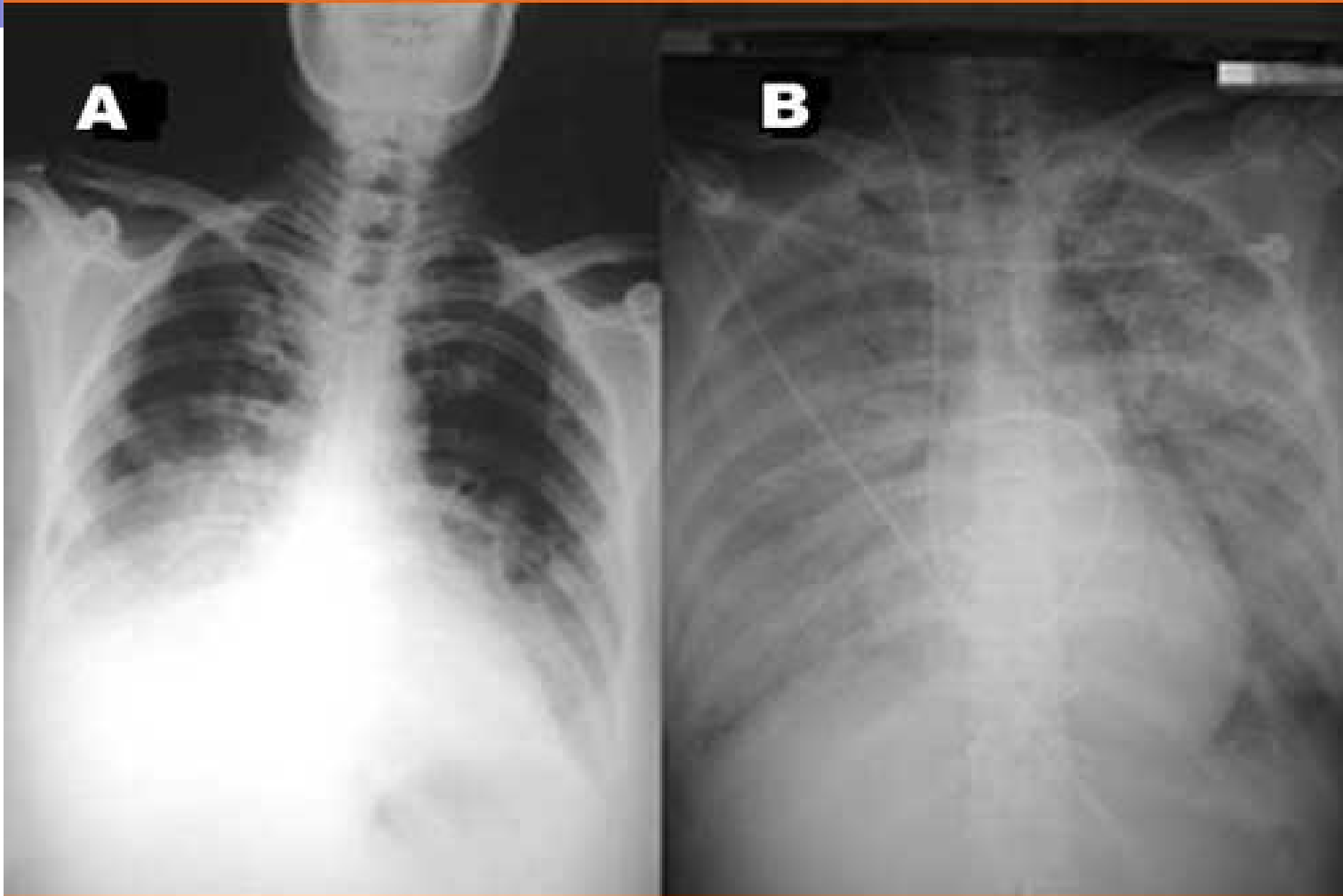
- **Başvuru nedeni** : Pnömoni
- **Öykü:** 1 hafta önce ishal nedeniyle norfloksasin başlanmış. Başlangıçta solunum yakınması yokmuş
 - Ateş 39° C
 - Solunum hızı 44/ dak.
 - Nabız:140/dak.
 - BK:3.300 hücre /mm³, lenfosit:640 hücre /mm³
 - Trombosit 400.000 hücre /mm³

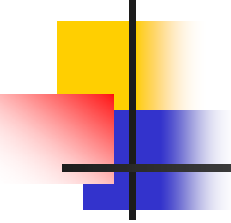
A. İlk gün

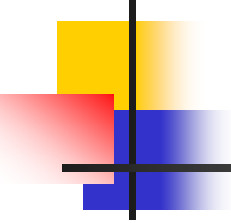
B: 24 saat sonra

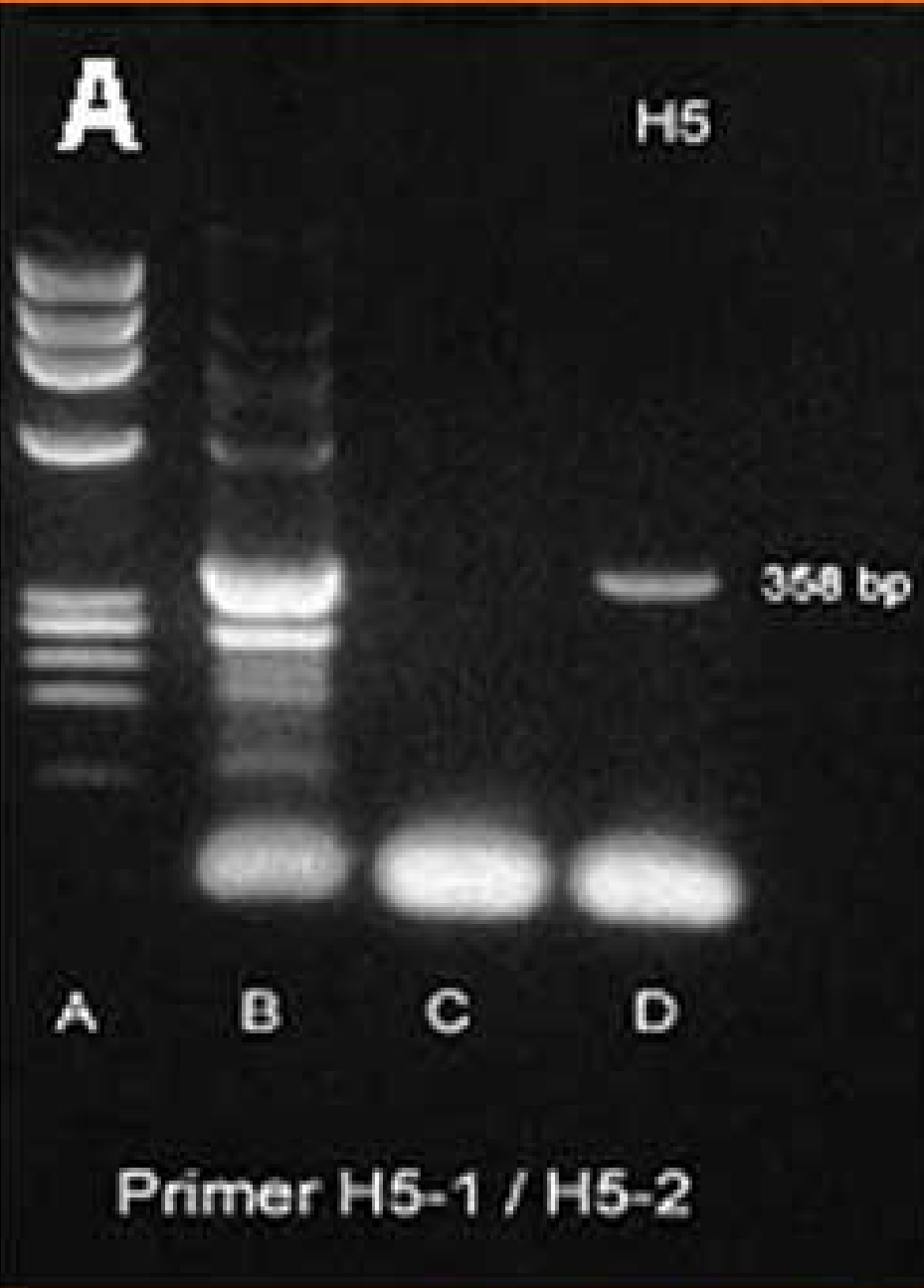
Medscape®

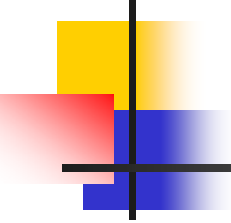
www.medscape.com

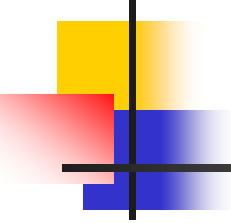


- 
-
- BK:2.200 hücre /mm³,
 - Trombosit: 330.000 hücre /mm³
 - ALT : 106 U/L, AST : 546 U/L
 - BUN:11mg/dl
 - Kreatinin:1,6 mg/dL
 - PTT:35,4 s , PT:11,9 s
 - LDH:1,832 mg/dL

- 
-
- İmipenem ,AZT,doksisiklin kullanan hastada ARDS gelişmiş
 - Öykü derinleştirilince komşunun hasta tavuğu ile temas saptanmış
 - Çabuk tanı testi ile İnfluenza A negatif bulunduğundan 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.

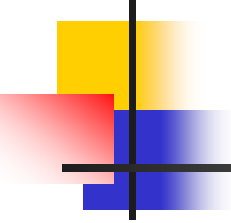
- 
-
- Bařlangıçta kuř gribi dűřünűlmeyen hastayı izleyen saęlık personeli bir ۆnlem almamıř ancak izlenmelerinde herhangi bir patolojik olay saptanmamıř

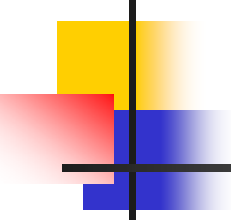
Emerg Infect Dis 10(7):1321-1324

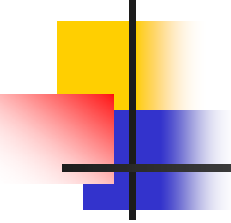


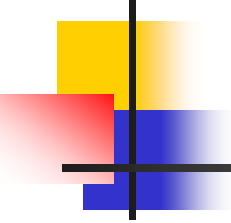
Olgu 2: 9 yaşında kız çocuğu (Vietnam)

- **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**

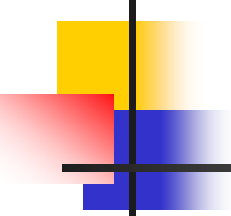
- 
-
- Hasta ertesi gün ölmüş.
 - Nedeni bilinmeyen ansefalit olarak değerlendirilmiş.

- 
-
- 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 septisemi 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 Sresi: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 bařlangıç semptomu olarak görülür*



Pnömoni

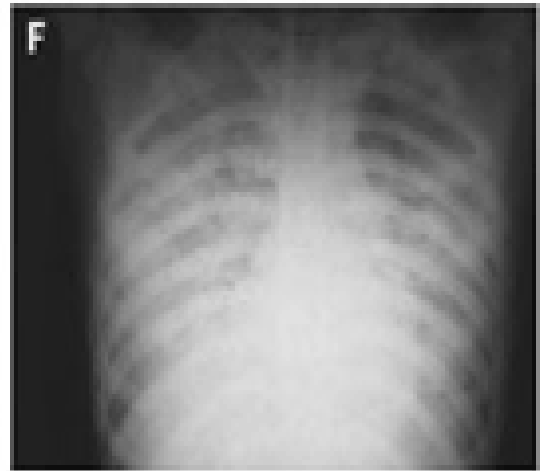
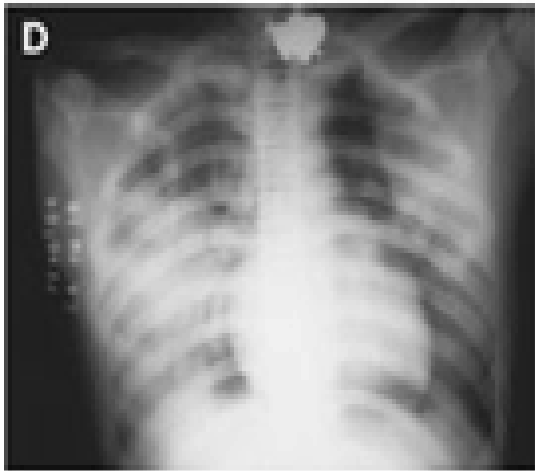
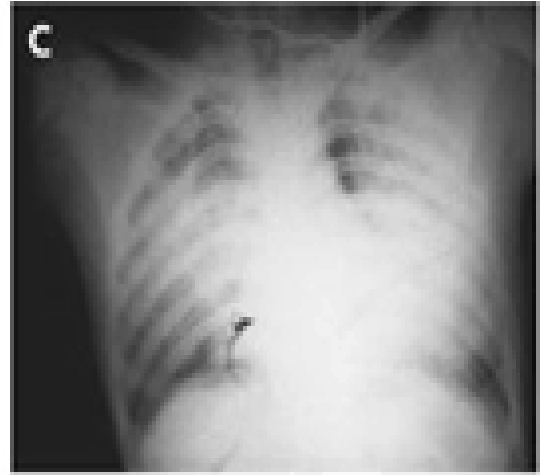
- Nefes darlığı: Ortalama 5 gün içinde (1-16 gün)
- Solunum zorluğu
- Takipne
- İnspiryum sonu ince raller
- Balgam çıkarma: Değişken (bazen kanlı)



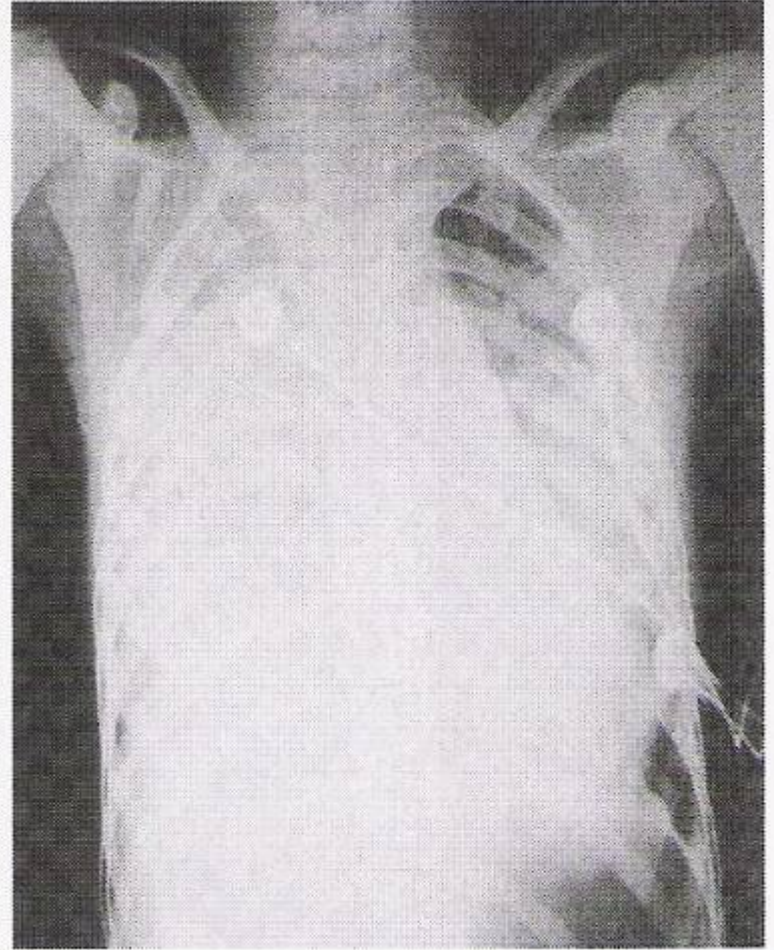
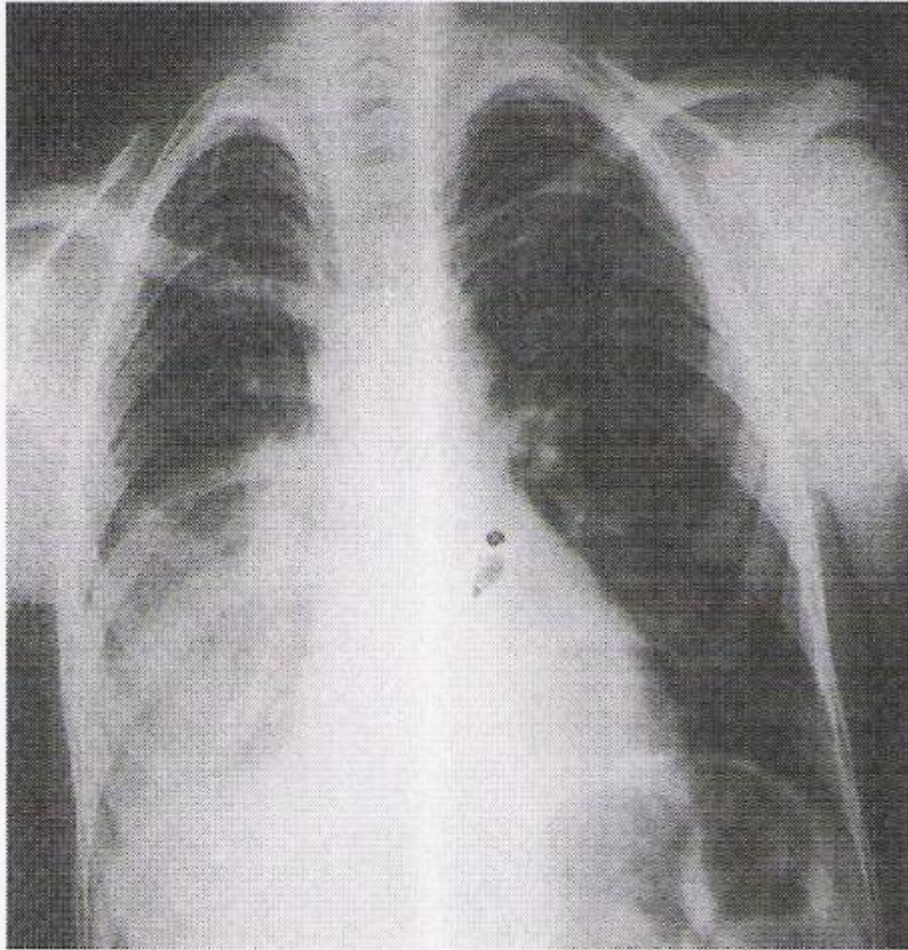
Radyolojik Bulgular

- 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



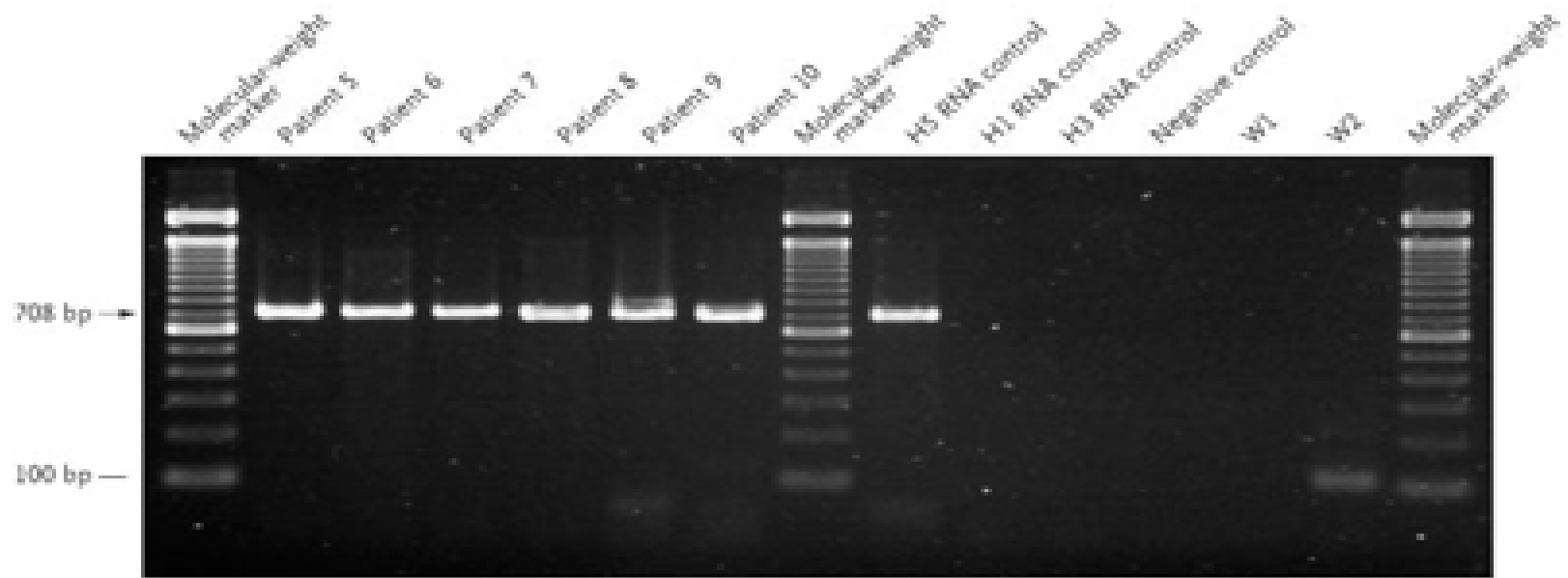
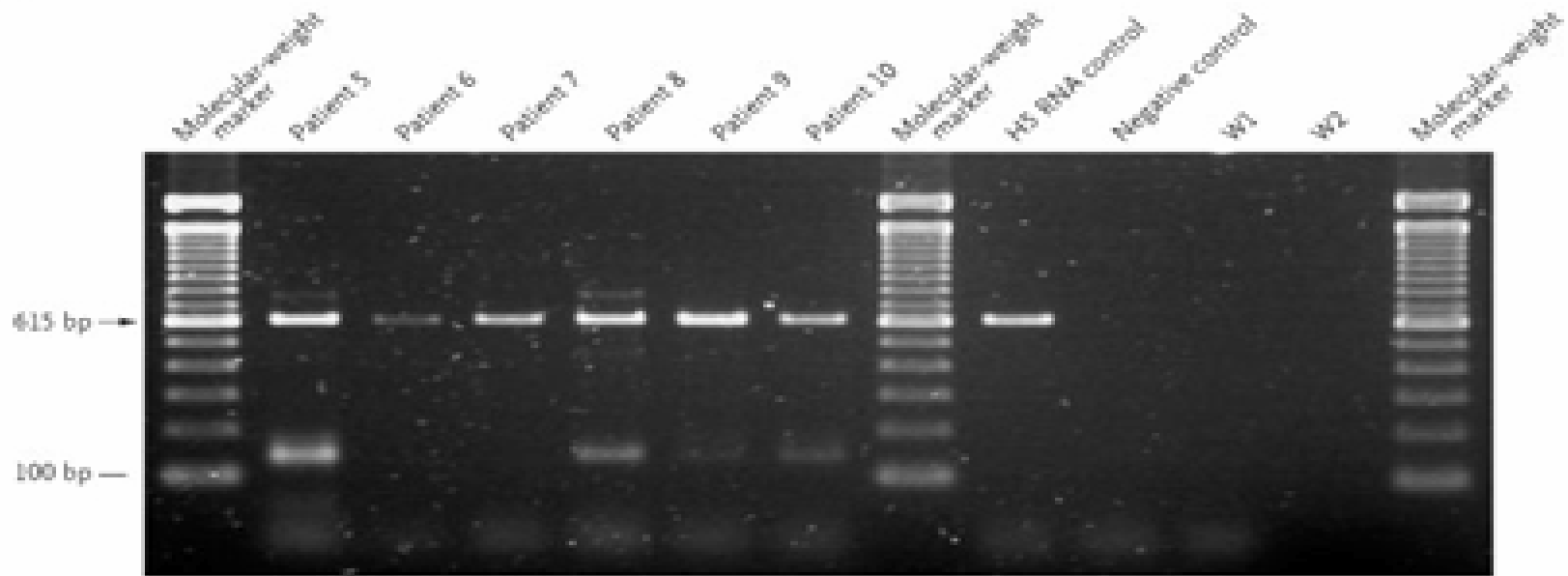
Laboratuvar Bulguları

- 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**

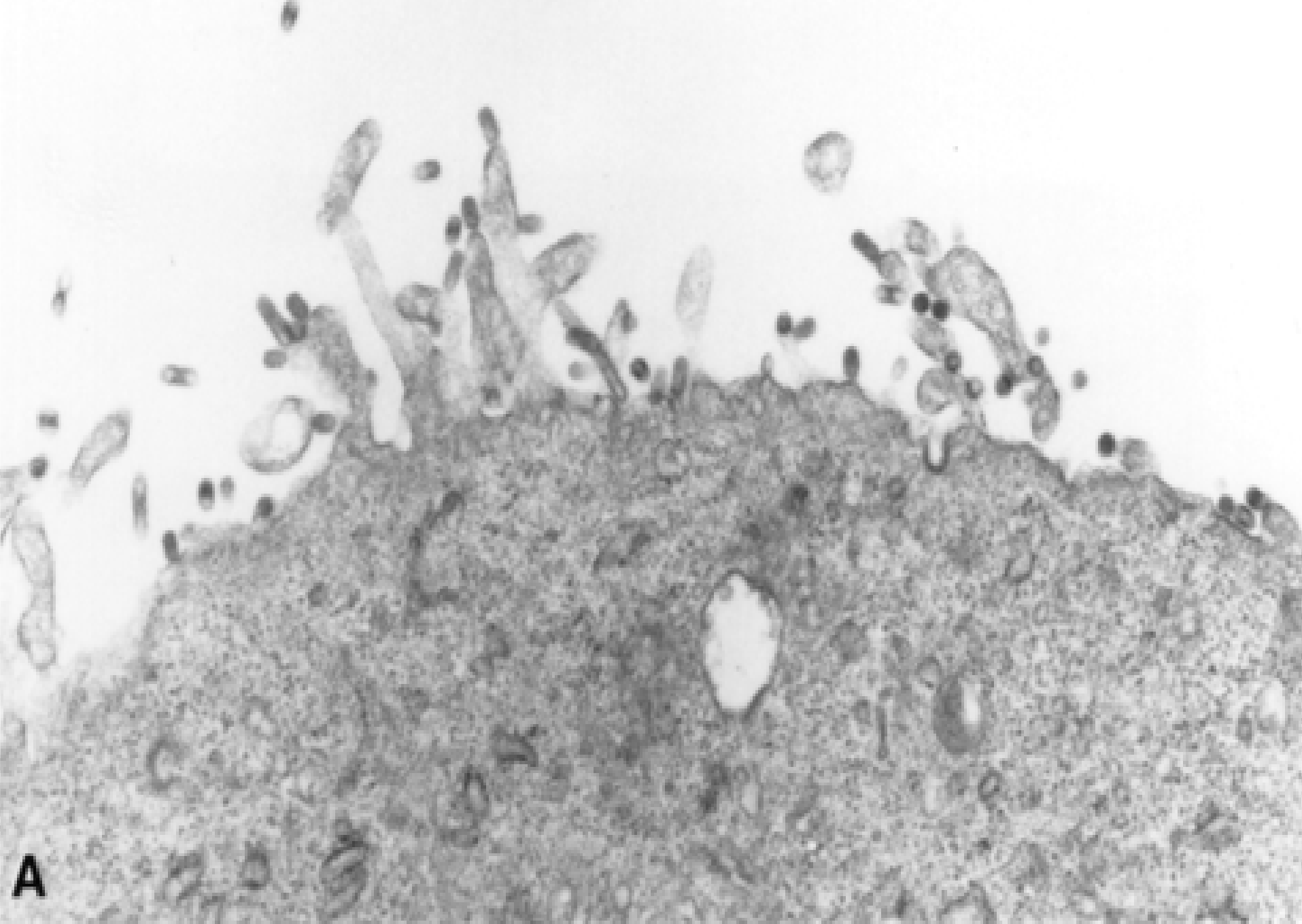
(10-20 gün arayla alınan serumlarda çalışılmalı)



Kuş gribinde laboratuvar tanı doğrulaması

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