

İnfluenzada Klinik ve Tedavi

Dr. Öğr. Üyesi Serhat UYSAL
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

31 Ocak 2020, KLİMİK Aylık Toplantıları İnfluenza (BURSA)

Tarihsel süreç

- Hastalığın en bilinen ismi olan "Grip" kelimesi Galya yerlilerinin dilinde **bulaşmak** anlamına gelen "**Gripan**" kelimesinden köken almaktadır. Hastalığın tıbbi yazındaki adı olan "İnfluenza" kelimesi ise İtalyancada "yıldızlardan gelen gizli kuvvet" manasına gelen bir kelimedenden türemiştir.
- Hastalığa halk tarafından "**Paçavra Hastalığı**" gibi isimler de verilmiştir.
- İnfluenza virüsleri, ilk kez Hipokrat tarafından “**öksürüğü takiben gelişen pnömoni salgını**” şeklinde tanımlanmış ve tarih boyunca pandemiler oluşturmaları nedeniyle güncelliklerini korumuşlardır.

Pandemi-Salgın-Tarihsel süreç

- Hipokrat M.Ö.-5.yy'da Sicilya'da ordu içerisindeki bir grip salgını kayda geçirmiştir.
- Bilinen en eski pandemi **1580** yılına aittir.
- Bu pandemiden sonra **31 pandemi** tanımlanmıştır.
- **1918-1919** yılında görülen pandemi en büyüğü olup **40 milyon** kişinin ölümüne yol açmıştır.
- İnfluenza virüsü **1933** yılında ilk defa izole edilmiştir. İnfluenza B ise 1939 yılında ve İnfluenza C virüs ise 1956 yılında izole edilmiştir.
- 1941 yılında virüsün Hemagglütinasyon özelliğini tanımlamıştır ve bu özelliklerinden yola çıkarak, geçmiş pandemilere sebep olan influenza virüslerinin canlılarda oluşturdukları antikorları tespit etmeyi başarmıştır.
- Böylece; hemagglütinasyonu inhibe eden antikorlarla, eski pandemilere neden olan influenza tipleri aydınlatılabilmektedir. **1940** da ilk influenza aşısı, **1960** yılında da tedavi ve profilakside kullanılan amantadin geliştirilmiştir.

- **Mevsimsel grip (seasonal influenza)** dünyanın tüm bölgelerinde dolaşan influenza virüslerinin neden olduğu **kolaylıkla kişiden kişiye bulaşabilen** akut bir **solunum yolu enfeksiyonudur**.
- Mevsimsel grip virüsleri bebeklik döneminden ileri yaşa kadar her yaş grubunu etkileyebilir ve hastalık oluşturabilir.
- **Ilıman iklimlerde** özellikle **kış aylarında** mevsimsel grip epidemisi görülürken,
- **Tropikal iklimlerde** belirgin bir mevsimsel dönem yoktur ve **tüm yıl boyunca** epidemi görülebilir.
- Mevsimsel grip önemli bir halk sağlığı problemidir, riskli gruplarda ağır hastalık tablolarına ve hatta ölümlere neden olabilir.

İnfluenza virüsleri

Dört tip influenza virüsü bulunmaktadır,
bunlar tip **A, B, C** ve **D** influenza virüsleridir.

- **Influenza tip A** virüsleri,
virüsün yüzeyinde bulunan **hemaglutinin (H)** ve **nöraminidaz (N)** denilen 2 farklı proteinine göre subtiplere ayrılarak daha ileri sınıflandırma yapılmaktadır.

Influenza A

- **İnfluenza A(H1N1) ve A(H3N2)** günümüzde insanlarda en çok dolaşan ve insanlarda en çok hastalık oluşturan subtiplerdir.
- İnfluenza tip A → **pandemi**
- **İnfluenza B** virüslerinin 2 ana grubu mevcuttur,
 - B/Yamagata
 - B/Victoriaolarak isimlendirilmektedir.
- Bu iki virüste **mevsimsel grip** virüsleri içerisinde yer almaktadır.

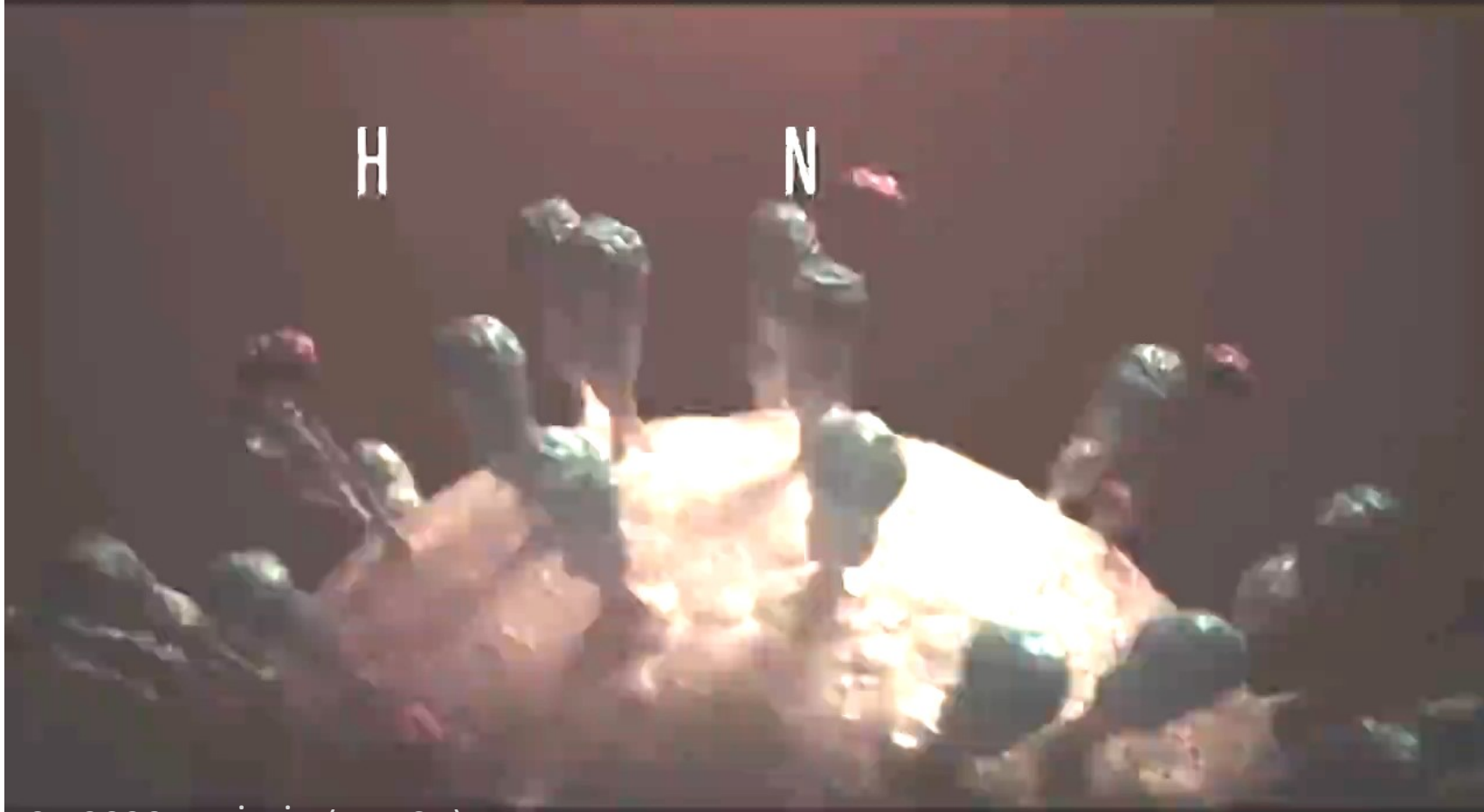
- **İnfluenza C** virüsleri daha az sıklıkta görülür ve daha hafif hastalık tablosuna neden olmaktadır. Bu nedenle önemli bir halk sağlığı tehdidi olarak kabul edilmemektedir.
- **Mevsimsel** → İnfluenza **A** ve **B** virüsleri her yıl mevsimsel grip salgınlarından sorumludur. → **Drift** → (İnfluenza A ve B nadir C)
- **Pandemik** → Oluşumunda domuz veya kuş gibi bir hayvandan gelen influenza virüsü → insanları enfekte etme kabiliyeti kazanır (bir yolu), → **Shift** → (Sadece influenza **A**) → **Pandemi !!!**

Hemaglütinin (H):

- Antijenik bölgelerinin yanı sıra, **eritrosit ve memeli hücrelerine bağlanma bölgesini** de içerir.
- Solunum yolları hücrelerindeki **sialik asite bağlanan hemaglütinin** sayesinde **hücreye giriş** yapılır → Anahtar
- İnfluenza A'nın subtiplerinde, hemaglütinini kodlayan amino asit dizilişi büyük farklılıklar gösterir.
- Virüsün **konak hücreye bağlanma bölgesidir**
- Aynı zamanda influenza virüsünün **major antijenik yapısıdır**
- **Antijenik varyasyonun en çok görüldüğü proteindir**
- **Aşılar için hedef bölge !!!!**

Nöraminidaz (N):

- Hücreden çıkarken(**tomurcuklanma**) **sialik asit** reseptörlerinin **kesilmesi çıkarılması** gerekir → **Nöraminidaz**
- Nöraminidaz → Musin'i (hemaglütinin inhibitörü) parçalar → Hemaglütinin yardımcısı
- **Antiviral moleküller için hedef bölge** → **Nöraminidaz**



Aşı geliştirme – Süreç

- **Dolaşan influenza A ve B virüsleri** → **grip aşı** içeriğine dahil edilmektedir.
- **DSÖ** tarafından bir sonraki yıl için aşı yapılırken **4 farklı influenza tipinden** virüs aşıya eklenir!!!!

İnfluenza **A** → **H1N1**

İnfluenza **A** → **H3N2**

İnfluenza **B** → **Victoria**

İnfluenza **B** → **Yamagata**

- Özellikle **hemaglütinin** kısımları hedef olarak seçilir

Aşı geliştirme – Süreç

- **2019-2020 grip aşısı için önerilen suşlar:**

- an **A/Brisbane/02/2018 (H1N1)**pdm09-like virus;

- an **A/Kansas/14/2017 (H3N2)**-like virus; *

- a B/Colorado/06/2017-like virus (**B/Victoria/2/87** lineage);

- a B/Phuket/3073/2013-like virus (**B/Yamagata/16/88** lineage).

* 21 Mart 2019 tarihinde önerildi (bir ay kadar gecikmeli)

- Kuzey yarım küre

- Şubat** sonu aşı içeriğinin belirlenmesi → Aşı dağıtımı **Eylül başında** olur.

- Aşı üretimi için toplam süre → **yaklaşık 6 Ay**

Influenza Aşısı

- **İnaktif** (virüs parçaları içeren)
→ **enfeksiyona sebep olmaz!!!**
- Fakat **tüm influenza enfeksiyonlarını durduramaz !!!**
- İnfluenza aktivitesi (İnfluenza sezonu) başlamadan önce yapılmalı
- Virüs dolaştığı sürece aşılamaya devam edilebilir (sonradan da yapılabilir)
- Erişkinde koruyucu antikor yanıtı → aşılamadan **2 hafta sonra**
21.11.2019 dan itibaren mevcut tek aşı → **Vaxigrip Tetra 0,5 (Quadrivalan)!!!!**

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER *

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tampon Çözeltisi:

- Sodyum klorür
- Potasyum klorür
- Disodyum fosfat dihidrat
- Potasyum dihidrojen fosfat
- Enjeksiyonluk su

İçinde Civa yok!!!



İnfluenza Aşısı

Canlı aşı kontrendikasyonları

- Aşının herhangi bir bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (Önceki dozda görülmüş)
- Çocukların ve ergenlerin **salisilat içeren tedavi** almaları,
- **2-4 yaş** arası **astım tanılı** çocuklar veya anne babasının astım benzeri hastalık ile takipli olduğunu veya son 12 ay içerisinde hırıltılı solunum ile **astım atağı** geçirdiğini belirtmesi....
- Çocuk ve yetişkinler **herhangi bir nedenle bağışıklığı zayıflamış** (ilaçlar ya da HIV enfeksiyonu vb gibi)
- Korumalı bir ortam gerektiren bağışıklığı ciddi zayıflamış kişiler veya böyle özellikte bir yakını (veya bakıcısı olmak)
- **Gebelik**
- **Son 48 saat içinde** influenzaya etkili **antiviral alınması**

Aşı Önerilen Gruplar - Kimler risk altındadır? *

- Kontrendikasyon yoksa **≥6 aylık tüm kişiler** için rutin **yıllık grip aşısı** önerilir.
- Yaş ve sağlık durumuna uygun **lisanslı bir aşı** kullanılmalıdır.
- **Yüksek riskli grupların ve onların temaslarının(yakınlarının) / bakıcılarının** aşılmasına çalışılmalıdır.

(listelenen sıraya göre hiyerarşi yoktur):

- **6 - 59 aylık** çocuklar
- **50 yaş ve üzeri** yetişkinler
- **Kronik AC (astım dahil), kardiyovasküler (izole HT hariç), böbrek, KC, nörolojik, hematolojik veya metabolik bozuklukları (DM dahil)** olan kişiler
- İlaçlar veya **HIV enfeksiyonu** dahil herhangi bir nedenle **bağışıklığı zayıflamış kişiler**
- **Hamile** olan veya **hamile kalacak kadınlar (postpartum 2 hafta dâhil)**
- İnfluenza enfeksiyonu sonrası **Reye sendromu** riski altında olabilecek **aspirin veya salisilat alan çocuklar ve ergenler (6 aylıktan 18 yaşına kadar).**
- **Huzurevleri** ve diğer uzun süreli **bakım merkezinde kalanlar**
- **Aşırı obez** olan kişiler (yetişkinler için BMI ≥40)
- **Bakıcılar ve risk altındaki kişilerin temasları:**
 - Hasta bakımı ve / veya bulaşıcı materyallere maruz kalma potansiyeli olan, doğrudan hasta bakımına dahil olsun ya da olmasın, sağlık hizmetleri ortamında çalışan **tüm sağlık personeli (ve sağlık çalışanlarının yakınları);**
 - 59 ay ve daha küçük çocukların (**<5 yaş**) ev **temasları ve bakıcıları** (özellikle 6 aydan küçük çocukların ve 50 yaşından büyük yetişkinlerin)
 - Gripten kaynaklanan **ciddi komplikasyon riski artışı** olan kişilerin **ev teması olanlar ve bakıcıları**

* CDC (2019). *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. (31.01.2020 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm>)

Aşının faydaları

2017-18 influenza sezonunda influenza A(H3N2) ağırlıkla görülmüş

Bu süreçte yapılan aşı sayesinde;

- **7.1 milyon** hastalığı,
- **3.7 milyon** tekrarlı poliklinik başvurusunu
- **109000** hastaneye yatışı engellemiştir.
- **8000** ölümü engellemiştir.

Influenza aşısı olup hastalananlarda bile faydalı;

Hastalığın ağırlığını azaltır.

- Hastalık daha hafif geçiriliyor,
- İnfluenza sebepli **ölüm azalıyor,**
- **Yoğun bakım ihtiyacı** daha az,
- **Yoğun bakımda kalış süresi** daha kısa,
- **hastanede kalış süresi** daha kısa.

Hastalık yayılımı - Bulaş

- Mevsimsel influenza **okul** ve **bakımevi** gibi **kalabalık** ortamlarda kolay ve hızlı bir yayılım göstermektedir.
- **Kuluçka süresi 2 gün** kadar olduğu için fark edilmeden bulaşma olur.
- Enfekte olan bir kişinin **öksürmesi** veya **hapşırması** ile virüs içeren **damlacıklar** havaya ve etrafa saçılmakta, bu kişilere **2 metre** ve **daha yakınında** nefes alan kişilere solunum yolu aracılığı ile bulaşmaktadır (**damlacık yolu** ile bulaş).
- Virüs ile **kontamine olan yüzeylere dokunma** ve sonrasında kirli ellerin göz mukozası, nazal mukoza ve oral mukozaya temas etmesi ile de hastalık bulaşmaktadır (**temas ile** bulaş).
- Yayılımı önlemek için hasta kişiler öksürürken **ağızlarını ve burunlarını kapatmalı**, sık sık **ellerini yıkamalıdır**.
- **Havada asılı küçük patiküllerde** de bulunduğu tespit edilmiş (**aerosol**) *

* Yan J, Grantham M, Pantelic J, et al. **Infectious virus in exhaled breath of symptomatic seasonal influenza cases from a college community.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (5), 1081-1086. Doi: [10.1073/pnas.1716561115](https://doi.org/10.1073/pnas.1716561115).

Antiviral ilaçlar - İnfluenza

Nöraminidaz inhibitörleri

Oseltamivir (Tamiflu[®], Enfluvir[®], Oseflu[®], Enzaflu[®])
Zanamivir (Relenza[®])
Peramivir (Rapivab[®])
Laninamivir (Inavir[®]) → Japonya

Endonükleaz inhibitörleri

(mRNA sentez inhibisyonu)

Baloxavir marboxil
(Xofluza[®])

Adamantanlar

(M2 iyon kanal inhibisyonu)

Dolaşan influenza A → %99 üzerinde direnç
Önerilmiyorlar**

Amantadin
Rimantadin

Nöraminidaz inhibitörleri

Nöraminidaz :

- Solunum yolları hücrelerinde **sialik asite** bağlanan hemaglütinin sayesinde hücreye giriş yapılır,
- Fakat **hücreden çıkarken(tomurcuklanma)** bunların (**sialik asit**) kesilmesi çıkarılması gerekir → **Nöraminidaz**
- **Nöraminidaz** → **Musin'i** (hemaglütinin inhibitörü) **parçalar** → **Hemaglutinin yardımcısı**

Bu ilaçlar;

Sialik asit analogu → yarışmalı **Nöraminidazın inhibitörü**

Asıl virüsün **tomurcuklanmasına engel olur** → influenzanın **sonraki yaşam sikluslarını bozar****

Akut komplikasyonsuz influenza tedavisinde **48 saatten kısa süreyle semptomatik** olan hastalarda onaylı
Laninamivir (Inavir®) → Japonya'da onaylı

İnfluenza A ve B'ye etkili (Hepsinin kontraendikasyonu anaflaksi!!)

Hepsi için nadir deliryum bezeri klinik tariflenmiş → Japonya → Laninamivir (Inavir®)

İlaç direnci

Mutasyonların büyük çoğunluğu **oseltamivir** ve **peramivir'i** etkiler, ancak **zanamivir'i** etkilemez.***

H275Y ve **I223V** mutasyonu → birlikte olursa paromivir'e de direnç artıyor!!!

Oseltamivir dirençli (**H275Y**) Mevsimsel influenza A (H1N1) → ilk 2007'de Brisbane Avusturalya' da!!! ***

Fakat 2008-2009'da yaygın hale geldi (>%90' kadar)

fakat 2009 -2010 H1N1 pandemisinde oseltamivir duyarlı suşlar dirençlilerin yerini aldı!!! ****

Predispozan faktörler → Oseltamivir proflaksisi (%89) ve immün baskılanmış hasta(76%) olmak *****

Oseltamivir (Tamiflu, Enfluvir, Oseflu, Enzaflu)

Zanamivir (Relenza®)

Peramivir (Rapivab®)

Laninamivir (Inavir®) → Japonya

** Moscona A: **Neuraminidase inhibitors for influenza**. *N Engl J Med* 2005, **353**(13):1363-1373.

*** **Emerging influenza antiviral resistance threats**. *J Infect Dis* 2011, **203**(1):6-10.

**** **Global Assessment of Resistance to Neuraminidase Inhibitors, 2008–2011: The Influenza Resistance Information Study (IRIS)**. *Clinical Infectious Diseases* 2013, **56**(9):1197-1205.

***** **Characteristics of patients with oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009, United States**. *Emerg Infect Dis* 2011, **17**(2):255-257.

Oral tb ve süspansiyon formları var

Oseltamivir fosfat (ön ilaç) → **KC** → **Oseltamivir karboksilat ****

Böbrekten atılım → KBY doz azaltılmalı

Ciddi kritik hastada bile güvenle kullanılabilir***

→ **gebelik kategorisi C**

İyi tolere edilir*

Bulantı Kusma en sık yan etkidir → %15 ****

Nöropsikiyatrik etkiler (deliryum, anormal davranış,vb), ciddi cilt reaksiyonlarını (toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu vb) içerir → Japonyada görülmüş → Fakat Nöraminidaz inhibitörleri ile bu olaylar arasında nedensel bir ilişki yoktur !!!!! *****

Oseltamivir *****

Tedavi (erişkin):

75 mg tb S: 2x1 5 gün (150 mg/gün)

Proflaksi (erişkin):

75 mg tb S: 1x1 7-10 gün (75 mg/gün)

**Ciddi ve komplike olgularda
Tedavi dozu → 2x150 mg 'a çıkılabilir ^^**

* Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *Jama* 2000, **283**(8):1016-1024.

** Davies BE: Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *J Antimicrob Chemother* 2010, **65** Suppl 2:ii5-ii10.

*** Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *Cmaj* 2010, **182**(4):357-363.

**** Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *Jama* 1999, **282**(13):1240-1246.

***** Nonclinical pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in the central nervous system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, **53**(11):4753-4761.

***** FDA (2018). FDA Highlights of Prescribing Information: Tamiflu 30.01.2020 (erişim t) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021087s069,021246s052lbl.pdf

^^ WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses https://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf?ua=1

Nöraminidaz inhibitörleri

Zanamivir*



inhale toz olarak uygulanır
oral biyoyararlanımı zayıftır.

% 15'i bronş ve akciğerlerde birikir, → gerisi orofarenkste kalır *, **
Renal yolla atılır fakat KBY'de doz ayarlamaya gerek yoktur.**
AC yarılanma ömrü yaklaşık 3 saat **

Brokospazm en önemli istenmeyen olaydır.

Astım KOAH gibi kronik AC hastalığı olanlarda önerilmez!!!! * → (FEV 1 de azalma riski > %20)*****

Fakat **verilecekse YBÜ imkanlarının olduğu gözlem altında** verilmeli!! ***

Diğer hastalarda bronkospazma gelişirse kesilmeli!!! ***

Başka sıvılar ile karıştırıp inhalasyonu vetilatör veya nebulizatör ile denemeyiniz !!! ***

7 yaşından büyüklerde endike

Gebelik kategorisi C

Zanamivir (Relenza®) ***

Tedavi (erişkin):

2x2 inhalasyon 5 gün (her inhalasyon 5 mg) (20 mg/gün)

Proflaksi (erişkin):

1x2 inhalasyon 10 gün (10 mg/gün) (**Salgında → 28 gün**)

Dr. Serhat UYSAL, 31.01.2020 - KLİMİK (BURSA)

* Zanamivir: an update of its use in influenza. *Drugs* 2002, 62(1):71-106.

** Direct measurement of the anti-influenza agent zanamivir in the respiratory tract following inhalation. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44(7):1974-1976.

*** FDA (2018). FDA Highlights of Prescribing Information: Relenza. 30.01.2020(erişim T) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021036s030lbl.pdf



IV uygulanır

Tek doz uygulanır

18 yaş üzerinde endikedir. → 2 yaş üzeri hastaya faydası zararından fazla gelecekse verilebilir.

Böbrek yetmezliğinde doz azaltılır!!!!

Allerji, anafoksi ve steven jonson send? Gibi bulgular nadir ama ciddi!!!

En sık yanetki → **diyare (%2-8)**

Gebelik kategorisi C

Peramivir (Rapivab®) *

Tedavi (erişkin):

600 mg en az 15 dk'lık infüzyon (sadece tek doz)

300 mg dozda da yaklaşık olarak aynı başarı !!!

Proflaksi (erişkin):

---XXX---

Laninamivir oktanoat
Uzun etkili nöraminidaz inhibitörüdür
Japonya (Inavir) 'da lisanslıdır.

İnfluenza A ve B enfeksiyonlarının tedavisinde (2010), profilaksisinde (2013) onay aldı
Kuru toz, inhaler ile uygulanır (20mg)
Maliyet 48 TL
Yan etkileri: Anormal davranışlar Bulantı, ishal, baş dönmesi

Tedavide

Yetişkinler: 40 mg inhale tek doz
Çocuklar: 10 yaşından küçükse, 20 mg
10 yaşında veya daha büyükse, 40 mg

Proflaksi

10 yaşın üzerindeki çocuklar → İki gün boyunca günlük 20 mg (Tek doz)

Selektif “Cap-bağımlı endonükleaz inhibitörü”

mRNA sentezini durduruyor

Hem Influenza A hem Influenza B’ye etkili

Oral tb

12 yaş ve üzeri hastalarda endike

48 saatten kısa süredir semptomatik olan !!!

Oseltamivire dirençli influenzaya karşı etkili
nöraminidaz inhibitörleri ile sinerjistik

Sekonder bakteriyen enfeksiyonlardan korumaz dikkatli olunmalı !!!

Yanetki: ishal (% 3), bronşit (% 3), bulantı (% 2), sinüzit (% 2) ve baş ağrısı (% 1)

Kalsiyum içeren süt ve süt ürünleri ile etkileşim???

Baloxavir marboxil* (Xofluza®) → blisterde 2 tane 40 mg tb var !!!

Tedavi:

40 -80 kg: → tek bir doz olarak **40 mg.**

≥80 kg: → tek bir doz olarak **80 mg**

* FDA (2018). *FDA Highlights of Prescribing Information 2019: XOFLUZA® (baloxavir marboxil) tablet.* (30.01.2020 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210854s001lbl.pdf)

Bazı tanımlar

- “**Grip mevsimi**”, grip aktivitesinin tipik olarak, örneğin Ekim'den Mayıs'a kadar meydana geldiği sürveyans dönemini ifade eder.
- “**Influenza aktivitesi**” mevsimsel grip A ve B virüslerinin **yerel topluluktaki kişiler arasında dolaşımı** olarak tanımlanır.
- “**Solunum sıkıntısı**”, genellikle **artan solunum hızı ve solunum kaslarının kullanımı** ile ilişkili olan solunum zorluğu olarak tanımlanır.
- “Laboratuvar onaylı influenza”, influenza virüsü enfeksiyonu laboratuvar test kanıtlarıyla akut solunum yolu hastalığı olarak tanımlanır.

İnfluenza Benzeri Hastalık

Aşağıdaki, **ani başlangıçlı sistemik belirtiler**den **en az birisinin** varlığı;

Ateş veya ateş hissi,

Kırgınlık,

Miyalji,

Baş ağrısı ve

Aşağıdaki, **ani başlangıçlı solunum belirtiler**lerinden **en az birisinin** olması,

Öksürük,

Boğaz ağrısı,

Solunum sıkıntısı,

Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, et al: **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa**. *Clin Infect Dis* 2019, **68**:e1-e47.

HSGM (2019). *HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ - PANDEMİK İNFLUENZA ULUSAL HAZIRLIK PLANI 2019*. (28/01/2020 tarihinde https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu

Aşağıdaki ani başlangıçlı solunum belirtilerinden en az birinin olması:

Öksürük,

Boğaz ağrısı,

Solunum sıkıntısı,

Nezle (koriza)/burun akıntısı,

Hekimin, tablonun enfeksiyona bağlı olduğunu düşünmesi

Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, et al: **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa.** *Clin Infect Dis* 2019, **68**:e1-e47.

HSGM (2019). *HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ - PANDEMİK İNFLUENZA ULUSAL HAZIRLIK PLANI 2019*. (28/01/2020 tarihinde https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu

12 Yaş ve Üzerinde

10 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu (ARI-Akut Respiratory Infection) olan bir hastada aşağıda yer alan klinik kriterlerin bir arada olması;

Ateş öyküsü veya 38°C ve üzeri ateş ve

Öksürük ve

Hastaneye yatış gerekliliği

(hipoksemi, takipne, dispne, hipotansiyon, bilateral radyolojik bulgu, konfüzyon gibi bulgular nedeniyle)

5 -12 yaş çocuklarda;

Son yedi gün içerisinde gelişen ve hastane yatışına neden olan;

38°C'nin üzerinde ateş ve

Öksürük veya boğaz ağrısı ve

Nefes darlığı, solunum güçlüğü

2 Aydan Büyük 5 Yaşından Küçük Çocuklarda;

1. Öksürük veya nefes darlığı ile birlikte

1-5 yaş arasında **solunum sayısının dakikada 40'ın üzerinde** olması,

2-12 ay arasında solunum sayısının dakikada 50'nin üzerinde olması

veya

2. Öksürük veya solunum güçlüğü ile birlikte (en az birisi varsa);

Göğüste çekilme, retraksiyon, stridor

Oral alamama, beslenememe, sıvı alamama,

Aldığı her şeyi kusma,

Konvülziyon,

Letarji, bilinç değişikliği.

İnfluenza (grip) teşhisi ne zaman düşünülmeli ? ^a

Ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu semptomlarının başlangıcı (her yaşta):

İnfluenza aktivitesi sırasında

- **Pnömoni** (her yaşta)
- Ateşli veya ateşsiz (her yaş) altta yatan **kronik akciğer hastalığının akut alevlenmesi** (örn., Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım)
- **Belirgin bir kaynağı olmayan ateş** (bebekler, küçük çocuklar)
- Ateşli veya ateşsiz (bebekler, küçük çocuklar) yeni başlayan nörolojik belirti ve semptomlar (örn. Epileptik nöbet, bilinç değişikliği)
- Yeni kardiovasküler olayların başlangıcı veya alevlenmesi (KKY, MI)
- Yetişkinlerde SVO veya bilinç bozuklukları (ateşli veya ateş olmadan)
- Alternatif tanı koymadan şiddetli, karmaşık veya ilerleyici (kötüleşen) **akut solunum yolu hastalığı** (her yaşta)
- Ateşli veya ateşsiz yeni akut solunum yolu semptomları başlayan hastaneye yatırılan hastalar (her yaşta)

Ateşli veya ateşsiz akut solunum yolu semptomlarının başlangıcı, özellikle son zamanlarda influenza vakalarına veya salgınlara (her yaştan) epidemiyolojik olarak bağlı olan influenza komplikasyonları için yüksek risk altında olanlar:

Yıl boyunca

- Grip hastalarına bakan sağlık personeli
- Grip salgını yaşayan merkezin sağlık çalışanları veya grip salgını yaşayan bir merkezi ziyaret edenler
- İnfluenza şüphesi olan kişilerin yakın temasları (evde, kreşte, okulda temas)
- Son zamanlarda influenza virüslerinin dolaştığı bölgelerden dönen turistler
- Organize tur grubu katılımcıları
- Uluslararası kitle toplantılarına katılanlar
- Yaz kampı katılımcıları
- Kruvaziyer veya askeri gemi yolcuları (İspanyol gribi)

^a İnfluenza aşısı etkinliği değişken olduğundan, influenza aşılamasından bağımsız olarak influenza tanısı düşünülmelidir.

İnfluenza ilişkili klinik tablo ve komplikasyonlar *

Bebekler ve okul öncesi çocuklar

Solunum komplikasyonları olmayan ateş, “sepsis benzeri sendrom”
Akut Otitis media
Parotit
Bronşiyolit
Krup
Reaktif havayolu hastalığı
Pnömoni
Miyokardit, perikardit
Rabdomiyoliz
Febril nöbetler
Ensefalopati ve ensefalit
İnvaziv bakteriyel koenfeksiyon
Reye sendromu (aspirin maruziyeti ile)
Ani ölüm
Kronik hastalığın alevlenmesi

Okul çağında çocuklar

Akut Otitis media
Parotit
Bronşit
Sinüzit
Pnömoni
Miyokardit, perikardit
Miyozit (bilateral gastrocnemius, soleus)
Rabdomiyoliz
Ensefalopati ve ensefalit
İnvaziv bakteriyel enflamasyon
Reye sendromu (aspirin kullanımı ile)
Toksik şok sendromu
Ani ölüm
Kronik hastalığın alevlenmesi

Yetişkin

Parotit
Bronşit
Sinüzit
Pnömoni, Reaktif havayolu hastalığı
Miyokardit, perikardit
Miyozit, Rabdomiyoliz
İnvaziv bakteriyel koenfeksiyon
İnvaziv mantar koenfeksiyonu (nadir)
Staphylococcus aureus veya Streptococcus pyogenes’e bağlı toksik şok sendromu
Akut kardiyovasküler olay, miyokard infarktüsü, akut böbrek yetmezliği ve veya çoklu organ yetmezliği,
Ensefalopati ve ensefalit
kronik hastalık alevlenmesi

Yaşlı hasta

Pnömoni
İnvaziv bakteriyel koenfeksiyon
Miyozit
Kronik hastalığın alevlenmesi

Hamile ve doğum sonrası kadın

Dehidrasyon
Pnömoni
Kardiyopulmoner hastalık
Erken doğum
Fetal kayıp

İmmün Yetmezlik

İmmünokompetan hastalara benzer komplikasyonlar, ancak şiddetli **pnömoni** ve **ARDS** daha yaygın

Her yaştan

ARDS
Multiorgan yetmezliği
Sepsis
Hepatit KC yetmezliği

Kategori Sınıf	Tanım
Önerinin Derecesi	
A	Kullanıma yönelik veya kullanıma karşı bir öneriyi destekleyen iyi kanıtlar
B	Kullanıma yönelik veya kullanıma karşı bir öneriyi destekleyen orta düzeyde kanıt
C	Bir öneriyi destekleyecek kötü kanıtlar
Kanıtın kalitesi	
I	Bir veya daha fazla düzgün randomize kontrollü çalışmadan kanıt
II	Randomizasyon olmadan 1 veya daha fazla iyi tasarlanmış klinik çalışmadan kanıtlar; kohort veya vaka kontrol analitik çalışmalardan (tercihen 1’den fazla merkez); çoklu zaman serilerinden; veya kontrolsüz deneylerin çarpıcı sonuçlarından
III	Klinik deneyime, tanımlayıcı çalışmalara veya uzman komitelerin raporlarına dayanan saygın yetkililerin görüşlerinden kanıtlar

Belirti ve bulgular (Mevsimsel grip)

- Ani başlangıç gösteren yüksek ateş, öksürük (genellikle kuru), baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, ciddi halsizlik (paçavra hastalığı), boğaz ağrısı ve burun akıntısı semptom ve bulguları ile karakterizedir.
- Öksürük ciddi olabilir ve 2 hafta veya daha fazla sürebilir.
- Birçok kişi herhangi bir medikal tedavi gerektirmeksizin **bir hafta** içerisinde iyileşir.
- Fakat mevsimsel grip özellikle **risk grubundaki** kişilerde **ağır hastalık** tablosuna ve hatta ölümlere neden olabilir.
- Virüsün alınmasından hastalığın başlamasına kadar geçen süre (inkübasyon periyodu) ortalama **2 gün** kadardır.
- Mycoplasma pneumoniae, adenovirüs, respiratuar sinsitial virüs, rhinovirüs, parainfluenza virüs ve Legionella spp. gibi etkenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları bulguları ile influenza bulguları benzerlik gösterebilir.
- Bu nedenle klinik belirti ve bulgular ile influenza tanısı koymak bazen güç olabilmektedir.

İnfluenza seyrinde komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan gruplar

Huzurevleri ve benzeri bakım merkezlerinde yaşayanlar

<5 yaş ve özellikle 2 yaş altı çocuklar

65 yaşından büyük yetişkinler

Kronik pulmoner (astım dahil), kardiyovasküler (sadece hipertansiyon hariç), böbrek, karaciğer, hematolojik (orak hücre hastalığı dahil) veya metabolik bozuklukları (diyabetes mellitus dahil) veya nörolojik bozuklukları (beyin bozuklukları, omurilik dahil) , epilepsi, SVO, mental retardasyon, serebral palsi, kas distrofisi veya omurilik yaralanması olan hastalar

HIV enfeksiyonu veya ilaçların neden olduğu immünosüpresyon durumu olan kişiler ^a

Hamile veya doğum sonrası kadınlar (doğumdan sonraki 2 hafta içinde)

Aspirin veya salisilat içeren ilaç kullanmış 19 yaşından genç hastalar (Reye sendromu açısından risk altında)

Aşırı şişmanlık olan kişiler (vücut kütle indeksi $\geq 40 \text{ kg/m}^2$)

Komplike olmayan İnfluenza

Yakınma ve belirtiler ^a

Genel	Baş ve KBB	Nöromusküler	Gastrointestinal ^b	Akciğer
Ateş ^c , ^d	Baş ağrısı	Miyalji,	Karın ağrısı	Kuru öksürük
Titreme	Burun tıkanıklığı ^d	Artralji	Kusma	Göğüs ağrısı
Halsizlik	Burun akıntısı ^d	Güçsüzlük	İshal ^d	
Yorgunluk	Boğaz ağrısı / ses kısıklığı			

^a ani başlangıçlı solunum yolu belirtilerine veya sistemik bulgulara ateş eşlik etmeyebilir.

^b **İshal** bebekler, küçük çocuklar ve okul çağındaki çocuklar arasında daha yaygındır;
okul çağındaki çocuklarda **karın ağrısı** olabilir; yetişkinler arasında **kusma** olabilir

^c **ateş** yaşlılarda veya immün yetmezlikli bireylerde olmayabilir veya düşük dereceli olabilir

^d Bebeklerde ve küçük çocuklarda **yüksek ateş**, **burun tıkanıklığı**, **burun akıntısı** ve **ishal**

PAÇAVRA HASTALIĞI

İnfluenza (grip) ve Nezle Ayırıcı Tanı

	İnfluenza	Nezle
Belirti başlangıcı	Ani	Basamaklı
Ateş	Sıklıkla (genellikle 3-4 gün sürer)	Nadir (hafif –subfebril)
Kas ağrısı	Yaygın, sıklıkla şiddetli (paçavra)	Hafif
Titreme	Sıklıkla	Nadir
Halsizlik	Sıklıkla	Bazen
Burun akıntısı	Bazen	Sıklıkla
Boğaz ağrısı	Bazen	Sıklıkla
Göğüs ağrısı	Sıklıkla, ciddi olabilir	Hafif-orta şiddette
Öksürük	Sıklıkla, ciddi olabilir	Hafif-orta şiddette
Baş ağrısı	Sıklıkla	Nadir

Şüpheli veya Onaylanmış İnfluenza Hastalarından hangileri Antiviral ile Tedavi Edilmelidir?

- Aşılama öyküsüne bakılmaksızın:
 - Yatıştan önceki hastalık süresine bakılmaksızın influenza ile hastaneye yatırılan her yaştaki kişiler (A-II).
 - Hastalık süresine bakılmaksızın ağır veya ilerleyici hastalığı olan ayaktan hasta (tüm yaş grupları için) (A-III).
 - Bağışıklığı zayıflamış hastalar da dahil olmak üzere influenzadan kaynaklanan komplikasyon riski yüksek olan hastalar (A-II).
 - 2 yaşından küçük çocuklar ve 65 yaşından büyük yetişkinler (A-III).
 - Hamile kadınlar ve doğum sonrası ilk 2 hafta içinde hasta olanlar (A-III).

Şüpheli veya Onaylanmış İnfluenza Hastalarından hangileri Antiviral ile Tedavi Edilmelidir?

- **Aşılanma öyküsüne bakılmaksızın:**
 - **Yatıştan önceki hastalık süresine bakılmaksızın influenza ile hastaneye yatırılan tüm hastalar(A-II).**
 - Hastalık süresine bakılmaksızın **ağır veya ilerleyici hastalığı** olan ayaktan hasta (tüm yaş grupları için) (A-III).
 - Bağışıklığı zayıflamış hastalar da dahil olmak üzere influenzadan kaynaklanan komplikasyon riski yüksek olan hastalar (A-II).
 - 2 yaşından küçük çocuklar ve 65 yaşından büyük yetişkinler (A-III).
 - Hamile kadınlar ve doğum sonrası ilk 2 hafta içinde hasta olanlar (A-III).

Antiviral tedavi başlama ilkeleri *

- Hastaneye yatırılmış
- Şiddetli, kompliket olmuş veya ilerleyici bir hastalığı olan
- Grip açısından komplikasyonları açısından yüksek riskli
Her hastaya tedavi başlanmalıdır.
- Antiviral tedaviye başlama kararı için influenza laboratuvar tanısı veya laboratuvar doğrulanması beklenmez!!!
- Akut komplikasyonsuz influenza hastalarında,
Oral oseltamivir,
İnhale zanamivir,
İntravenöz peramivir,
Oral baloxavir
kullanılabilir.

* CDC (2020). *Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians*. (30.01.2020 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm#summary>)

Antiviral Tedavinin Zamanlaması

- Antiviral tedavi **semptomlar başladıktan sonra 48 saat içinde** başlanmalıdır.
- **Test sonuçları beklenmemelidir.**
- **Ağır, komplike veya progresif hastalığı olan ve hospitalize olgularda** hastalık başlangıcından >48 saat sonrasında başlanıldığında da fayda sağlamaktadır. (IDSA C-III)

Antiviral Tedavi Önerilen için

Hangi Antiviral, Ne Zaman ve Hangi Dozda?

- Tek bir nöraminidaz inhibitörü (NAI) (oral oseltamivir, inhale zanamivir veya intravenöz peramivir) ile mümkün olan en kısa sürede antiviral tedaviye başlamalı ve **NAI'lerin bir kombinasyonunu kullanmamalıdır (A-I)**.
- Mevsimsel grip tedavisi için FDA onaylı nöraminidaz inhibitörü ilaçları **rutin olarak yüksek dozlarda kullanmamalıdır (A-II)**.
- Genel durumu iyi, ayaktan hastalarda komplike olmayan influenzaları 5 gün boyunca oral oseltamivir veya inhale zanamivir veya tek doz intravenöz peramivir ile tedavi etmelidir (A-I).
- İnfluenza viral replikasyonunun uzun süre devam edebileceği hastalarda; **immün yetmezlikli hastalarda** veya şiddetli alt solunum yolu hastalığı (özellikle pnömoni veya ARDS) için hastaneye yatırılması gereken hastalarda daha **uzun antiviral tedavi süresini** düşünebilirler (C- III).

Antiviral Tedavi ve Proflaksi önerileri *

Antiviral	İnfluenza Tipi	Kullanım amacı	Yaş grubu	Kullanılması önerilmeyen durum	Yan etki
Oral Oseltamivir	A ve B	tedavi	Herhangi bir yaş	Yok	bulantı, kusma, baş ağrısı. Ciddi cilt reaksiyonları ve sporadik, geçici nöropsikiyatrik olaylar
		Proflaksi	3 ay ve üstü	Yok	
İnhale Zanamivir	A ve B	tedavi	7 yaş ve üstü	altta yatan solunum hastalığı (astım, KOAH)	özellikle altta yatan hava yolu hastalığı durumunda bronkospazm riski; sinüzit ve baş dönmesi. Ciddi cilt reaksiyonları ve sporadik, geçici nöropsikiyatrik olaylar
		Proflaksi	5 yaş ve üstü	altta yatan solunum hastalığı (astım, KOAH)	
İntravenöz Peramivir	A ve B	tedavi	2 yaş ve üstü**	Yok	ishal . Ciddi cilt reaksiyonları ve sporadik, geçici nöropsikiyatrik olaylar
		Proflaksi	Tavsiye edilmez	Yok	
Oral Baloxavir	A ve B	tedavi	12 yaş ve üstü	Yok	klinik çalışmalarda plaseboda daha yaygın değildir
		Proflaksi	Tavsiye edilmez	Yok	

*CDC (2020). *Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians*. (30.01.2020 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm#summary>

** https://www.uptodate.com/contents/peramivir-drug-information?search=influenza%20treatment&topicRef=7008&source=see_link

Hasta Antiviral Tedavi ile Klinik İyileşmeyi Göstermiyorsa veya Tedavi Sırasında ve Sonrasında Klinik kötüleşme varsa, Hangi Ek Testler ve Terapiler Düşünülmelidir?

- Klinisyenler **antiviral tedaviye rağmen düzelmeyen veya kötüleşen** influenza hastalarında influenza virüsü enfeksiyonunun yanı sıra **diğer nedenleri de araştırmalıdır (A-III)**.

Üst veya Alt Solunum Yolu Bakteriyel Koenfeksiyonu; Ne zaman düşünölmeli, incelenmeli veya tedavi edilmelidir?

- Başlangıçta şiddetli hastalık (geniş pnömoni, solunum yetmezliği, hipotansiyon ve ateş) influenza için antiviral tedaviye ek Bakteriyel koinfeksiyonu araştırmalı ve ampirik olarak tedavi etmelidir . (A-II)
- Klinisyenler, özellikle antivirallerle tedavi edilenlerde ilk iyileşmeden sonra kötüleşen hastalarda bakteriyel koinfeksiyonu araştırmalı ve ampirik olarak tedavi etmelidir . (A-III)
- Klinisyenler **3-5 gün antiviral tedaviden sonra düzelmeyen hastalarda** bakteriyel koinfeksiyon araştırmayı düşünebilirler (C-III).

Antiviral Dirençli İnfluenza Virüsü ile Enfeksiyon İçin Testler Ne Zaman Yapılmalıdır?

- İnfluenza NAI direnç testi aşağıdakiler için düşünülebilir:
 - **NAI kemoprofilaksisi** sırasında veya hemen sonrasında **laboratuvar onaylı influenza gelişen hastalar** . (C-III)
 - **İmmün yetmezlik durumu** ve **kalıcı influenza viral replikasyonu** kanıtı olan hastalar (örn., **7-10 gün sonra, sürekli pozitif RT-PCR** veya **viral kültür sonuçları** ile) ve NAI tedavisi sırasında veya sonrasında hala devam ediyorsa (B-III).
- Klinisyenler, influenza mevsimi boyunca NAI'ye dirençli influenza virüslerinin sıklığı ve coğrafi dağılımı hakkında en son **CDC ve Dünya Sağlık Örgütü** gözetim verileri ve en son **CDC antiviral tedavi önerileri** hakkında bilgi almalılar (A-III)

İDSA, influenza komplikasyon riski olmayan için Antiviral tedavi

Hastalık süresinin kısaltmak için semptomların başlamasından sonra 48 saat içinde başvuran ayaktan hastalarda **(C-I)**

İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek risk altındaki kişiler ile (özellikle immunsupresif olanların) ev içi teması olan hastalara**(C-III)**

İnfluenza komplikasyon riski yüksek olan immunsupresif hastalara sağlık hizmeti veren hastaların da tedavi yönünden değerlendirilmesini önermektedir. (C-III)

Kortikosteroid Tedavisi

- **Kortikosteroid tedavisi; influenza, influenza ile ilişkili pnömoni, respiratuar yetmezlik veya ARDS de önerilmiyor.(A-III)**

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa

Antiviral Direnci

- Klinik olarak dirençten şüphelenildiğinde dökümanite edilmelidir. Direncin en sık saptanan moleküler markerı influenza A(H1N1) pdm 09 nöraminidaz larında **H275Y** mutasyonudur.
- **Oseltamivir direnci tespit edildiğinde kontrendike değilse inhale zanamivir tedavisine** geçilmelidir.
- Oseltamivir direnci tespit edildiğinde tedavi seçenekleri sınırlıdır. NAI dirençli influenza ile enfekte olmuş hastaların tedavisinde yol gösteren randomize kontrollü çalışma pek yoktur.
- **H275Y mutasyonu, peramivirin,** influenza virüsü enfeksiyonlarını bu mutasyonla tedavi etme etkinliğini de azaltır.

Hayden FG, de Jong MD: **Emerging influenza antiviral resistance threats.** *J Infect Dis* 2011, **203**(1):6-10.

Generation and characterization of recombinant pandemic influenza A(H1N1) viruses resistant to neuraminidase inhibitors. *J Infect Dis* 2011, **203**(1):25-31.

- Teşekkürler....