

## Pandemik 2009 H1N1 influenza enfeksiyonları

### *Pandemic H1N1 influenza infections in 2009*

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

#### Özet

2009 yılı ilkbahar başlarında Meksika'da başlayan ve hızla yayılan H1N1 influenza A salgını nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009'da pandemik düzeyi faz 6 seviyesine çıkarmıştır. Bu yeni pandemic influenza A virusu domuz, insan ve kuş influenza viruslarının 4'lü yeniden sıralanmasıyla gelişmiştir. Bu pandemic H1N1 influenza A virusunun dünyanın değişik bölgelerinde antijenik olarak homojen olduğu saptanmıştır. Geçiş özellikleri, kuluçka süresi ve gastrointestinal bulguları daha sık olmakla birlikte klinik bulguları mevsimsel grip virüsleriyle benzerdir. Küçük çocuklar (<5 yaş) ve bazı risk grupları enfeksiyon komplikasyonları ve mortalite açısından daha yüksek risk taşırlar. Tanı için önerilen test 'real-time PCR' testidir. Pandemic 2009 H1N1 influenza A suşları amantadin ve rimantadine dirençli ve nöraminidaz inhibitörlerine (oseltamivir ve zanamivir) duyarlıdır. Oseltamivir ve zanamivir profilakside veya tedavide kullanılabilir. Ancak pandemic 2009 H1N1 influenza A'dan bireysel ve toplumsal düzeyde korunmak için ana hedef aşılamdır. Bu (yeni) influenza sezonunda tek bileşenli pandemic 2009 H1N1 influenza A aşısı kullanılmıştır. Hastalık kontrol ve önleme merkezi'ne (CDC) göre önümüzdeki grip sezonunda (2010-2011) 3 bileşenli grip aşısı pandemic 2009 H1N1 influenza A suşunu içerecektir. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 80. Yıl: 31-6*)

**Anahtar sözcükler:** Pandemik grip, 2009 H1N1 influenza A, korunma, tedavi

#### Summary

In early spring 2009 an outbreak of H1N1 influenza A virus infection was detected in Mexico, spreaded quickly, and on June 11 2009, World Health Organization raised its pandemic level to phase 6. This novel H1N1 pandemic influenza A virus represented a quadruple reassortment of swine, human and avian influenza virus strains. This pandemic 2009 H1N1 influenza A viruses in different regions of the world were found to be antigenically homogenous. Transmission features, incubation period and clinical findings were similar with the seasonal influenza viruses, although the gastrointestinal manifestations were more common. Young children (<5years) and some special risk groups are at increased risk for infection complications and mortality. The recommended test for diagnosis is real-time PCR. Pandemic 2009 H1N1 influenza A strains are sensitive to neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir) and resistant to amantadine and rimantadine. Oseltamivir and zanamivir are used for prophylaxis and therapy of infection. However, vaccination against pandemic 2009 H1N1 influenza A should be the main target for individual and population based prevention. Monovalent pandemic 2009 H1N1 influenza A vaccines are available in this (recent) influenza season. According to CDC, the next (2010-2011) influenza season trivalent vaccines will coverage the pandemic 2009 H1N1 influenza A vaccine. (*Turk Arch Ped 2010; 45: 80<sup>th</sup> Year: 31-6*)

**Key words:** Pandemic influenza, 2009 H1N1 influenza A, therapy, prevention

#### Giriş

Başlangıçta domuz gribi (swine flu) olarak bildirilen Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyonları 2009 yılı başlarında (Mart ayı ve Nisan ayı başları) Meksika'da Veracruz bölgesinde bir salgın olarak başlamış aylar sonra grip salgını olarak resmi kurumlarca tanınmıştır. Daha sonra başta Amerika olmak üzere dünyanın diğer ülkelerinde

de hızla yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Haziran 2009'da en azından iki kıtada geniş kapsamlı toplumsal bulaş olması nedeniyle en üst düzey olan faz 6 pandemi alarmı vermiştir (1-3). Virus ilk kez Nisan 2009'da H1N1 influenza virusunun yeni bir tipi olarak tanınmış olup kuş, domuz ve insan virüslerinin reasortmanı ile geliştiği belirlenmiştir. Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu iki domuz, bir insan ve bir kuş influenza virus suşlarının dörtlü yeniden sıralanmasıyla gelişir. En fazla gen yükü domuz influenza

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Tel: +90 224 295 04 16 Faks: +90 224 442 87 49 E-posta: mkemal@uludag.edu.tr

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

viruslarından (virusun genetik materyalinin %30,6'sı Kuzey Amerika swine influenza suşlarından %17,5'i Eurasian swine influenza suşlarından) gelir, genetik materyalin %34,4'ü Kuzey Amerika avian influenza ve %17,5'i insan influenza suşlarından gelmektedir (4). Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu 1918-19 İspanya ağırlıklı H1N1 influenza virusundan ve 1970'li yıllardan sonra zaman zaman Amerika ve dünyanın başka yerlerinde görülen mevsimsel H1N1 influenza viruslarından da farklıdır (3,4). Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu şu suş beş farklı grip virusundan genler taşır (Kuzey Amerika domuz gribi, Kuzey Amerika kuş gribi, insan grip virusu ve Asya ve Avrupa'da bulunan iki domuz gribi virusları). Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu önceki pandemik influenza viruslarından daha az öldürücüdür, enfekte olan kişilerin %0,01-0,03'ü mortal seyretmiştir (1918 influenza pandemik virusu yaklaşık 100 kat daha fatal olup olgu ölüm hızı %2-3 arasında değişmiştir) (5).

Etken olan grip virusu başlangıçta H1N1 influenza veya domuz gribi (swine flu) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra DSÖ etkeni Pandemik H1N1/09 virusu (6), CDC Novel influenza A (H1N1) veya 2009 H1N1 flu olarak adlandırılmıştır (7). Virus dünyada değişik ülkelerde farklı adlarla adlandırılmıştır. Domuz gribi (pig flu, swine flu, swine influenza), Meksika virusu, H1N1 flu, new flu, novel flu virus, new influenza A (H1N1) gibi adlarla adlandırılmıştır (1). Bu yazıda pandemik 2009 H1N1 influenza A tanımı kullanılacaktır.

## Epidemiyoloji

ABD de her yıl normal popülasyonun %5-20'si gribe yalanmaktadır. Gene ABD de yılda yaklaşık 200 000 kişinin griple ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve 36 000 kişinin grip ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Türkiye'nin nüfusu dikkate alındığında; diğer tüm kriterlerini ABD ile benzer olduğu varsayıldığında, ülkemizde bu rakamların sırasıyla yaklaşık olarak 50 000 ve 9 000 civarında olacağı tahmin edilebilir. İki yaş altı çocuklarda enfeksiyon ciddiyeti daha fazla olup yatış oranı diğer yaşlara göre daha yüksektir. Mevsimsel gripte, 6-23 ay arası çocuklarda yatış oranı binde 3, 6 ayın altındaki çocuklarda ise binde 9 olarak düşünülmektedir (8).

Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu 2009 Mart ve Nisan aylarında Meksika'da başladıktan sonra önce Amerika, Kanada ve hava yolu seyahatlerine bağlı olarak hızla bütün dünyada yayılmaya başlamıştır. 2009'da pandemi yapan H1N1 virusu büyük ölçüde antijenik açıdan homojen bir yapı göstermektedir ve Şubat 2009 itibariyle Amerika ve Avrupa'da (Türkiye dahil) tüm klinik influenza olguları içinde ortalama %90'nın üzerinde (genellikle %98 oranında saptanmıştır. Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusunun tüm klinik olgular içindeki oranı Afrika ve Çin gibi uzak doğu ülkelerinde Amerika ve Avrupa'ya göre daha düşük oranda saptanmıştır (yaklaşık %50-90) (8).

Pandemik 2009 H1N1 influenza A virusu tipik olarak diğer mevsimsel grip virusları gibi kişiden kişiye ve respiratuvar damlacık yolu ile yayılır. Domuz eti veya domuz ürünleri yemekle geçmez. Domuz eti veya ürünleri ısıtılınca bunlarda

bulaşma yoluyla olan infeksiif partiküller infeksiifitesini yitirir. Kalabalık ortamlar ve yakın temas enfeksiyon riskini artırır. Bu nedenle enfeksiyonu olan kişilerin kalabalık ortamlarda bulunmaları ve çok kişiyle yakın temastan (<1metre) kaçınmaları uygun olur. Semptomlar genellikle 4-6 gün sürer ve bu süre zaafında bulaştırıcılık devam eder (9).

CDC, Mart 2010 itibariyle Amerika'da domuz gribine bağlı yaklaşık 12000 ölüm olduğunu tahmin etmektedir. DSÖ bulgularına göre dünyada Şubat 2010 itibariyle 14286 pandemik influenza A kanıtlı ölüm olgusu olduğu bildirilmektedir (10). DSÖ Genel Direktörü Margaret Chan 18 Ocak 2010'da yaptığı deklarasyonda pandeminin kuzey yarım kürede devam etmekle birlikte şiddetinin büyük ölçüde azaldığı ancak kış aylarında güney yarım kürede artışlar olabileceğini belirtmiştir. Yapılan epidemiyolojik değerlendirmelerde ABD de kanıtlı Pandemik 2009 H1N1 influenza A vakalarının %2-5'i (Meksika'da %6'sı) hastaneye yatmıştır. Ancak kayıt dışı birçok hafif olgunun olacağı dikkate alındığında gerçek hastaneye yatışın çok daha az olacağı (ABD için %0,3 gibi) tahmin edilmektedir (3,11). ABD'de hastaneye yatan olguların %20'si yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve yoğun bakım ünitesinde izlenen olguların yaklaşık yarısı kaybedilmiştir (8).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Aralık 2009 itibariyle Türkiye'de GBH nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvuran olguların yaklaşık %1'nin yattığı yatanların yaklaşık %10-30'nun yoğun bakım ünitesinde izlendiği, yoğun bakım ünitesinde izlenen olguların yaklaşık %20'sine mekanik ventilasyon uygulandığı bildirilmektedir. Keza bu süre içerisinde (Nisan-Aralık 2009) toplam 320 ölüm (0-4 yaş;39, 5-24 yaş;70, >65 yaş;31) bildirilmektedir. Mortalite <4 ile 20 vaka/milyon kişi arasında değişmektedir (12).

Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu mevsimsel grip virusları gibi yayılır; kişiden kişiye, yakın temas ile ve özellikle öksüren veya hapsiran enfekte kişiler yoluyla. Bazen enfekte sekresyonlarla bulaşmış yüzeylere el teması daha sonra yüz (ağız, burun, göz) temasıyla bulaşabilir. Bir kişinin temaslı duyarlı kişilere hastalık bulaştırma oranı Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu için 1,75 olarak düşünülmektedir (reproduction oranı) (13). Aralık 2009 da yapılan bir değerlendirmede Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusunun bulaştırıcılık oranı tarihteki influenza pandemilerinden daha düşük bulunmuştur. Bulaştırıcılık en fazla semptomların başlamasından hemen önce ve sonrasında olur (13,14). Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu hayvanlara da (domuz, hindi, kedi, at, köpek gibi) bulaşabilir (1).

Geçiş enfekte kişilerin solunum salgıları (öksürük, hapşırık, sekresyon teması) yoluyla geçer. Geçiş genellikle respiratuvar damlacık veya aerosolize küçük partikül damlacığı yoluyla olur. Enfekte yüzey bulaş da bir geçiş şekli olabilir. Respiratuvar salgılara ek olarak enfekte diğer sıvılar da (ishalli dışkı gibi) potansiyel enfeksiyöz kabul edilebilir (15). 2009 ilk yıllarındaki bulaştırıcılık oranı mevsimsel gribe göre daha yüksek olarak gözlenmiştir (sekonder atak hızı mevsimsel gripte %5-15, Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusunda %22-33) (16,17). Ancak 2010 Mart ayına kadar olan bütün olgular değerlendirildiğinde başta sanıldığı kadar yüksek bulaş hızı olmadığı düşünülmüştür (18).

Kuluçka süresi mevsimsel grip gibi 1-7 gün genellikle 1-4 gün kadardır. Bulaştırıcılık semptom ve bulguların çıkmasında bir gün öncesinden ateş geçinceye kadar devam edebilir (19). Ancak viral çoğalma (shedding) net olarak belirlenmediğinden hastalık başladıktan sonra yedi güne kadar bulaştırıcılığın devam edeceği düşünülmelidir. Çocuklarda (özellikle küçük bebekler), yaşlılar, kronik hastalığı olanlar veya immun kompromise kişilerde viral çoğalma ve bulaştırıcılık daha fazla olabilir.

## Klinik Bulgular

Olguların çoğunda hafif bulgularla (ateş, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı, eklem kas ağrıları, bulantı, kusma veya ishal gibi) seyreden normal gripten ayrılmayan viral solunum yolu enfeksiyonu bulguları saptanmıştır. Ancak özellikle risk gruplarında (diabet, astım, obezite, kalp hastalığı, immun yetmezlikli çocuk, nörolojik problemler ve gebeler gibi) daha ciddi hastalık tabloları gelişmiştir (2,18,20,21). Klinik olarak ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı, üşütme hissi, halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı, kusma, burun akıntısı, bulantı, ishal olabilir. Bazı olgularda nörolojik bulgular eşlik edebilir. Risk gruplarında klinik bulgular daha ağır olmaya meyleder. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyonu nedeniyle yatırılan olguların %70'nin söz konusu risk gruplarına ait olduğu bildirilmiştir (1). Ağır olgular genellikle semptomların başlamasından sonra 3-5 gün içinde kötüleşir.

Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyonu klinik bulguları, genelde mevsimsel influenza bulgularına benzerdir, ancak gastroenteral bulgular daha fazla görülmeye meyleder. Hastalık ciddiyeti 1918-19 influenza H1N1 pandemisinden daha hafif gibi görülmektedir (22,23). Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyonu klinik tanımlama kriterleri CDC'ye göre aşağıdaki gibi kabul edilmektedir (18,24).

1) İnfluenza benzeri hastalık (İBH); başka bir nedene bağlı olmayan ateş (>37,8) ile birlikte boğaz ağrısı veya öksürük.

2) Kanıtlanmış Pandemik 2009 H1N1 Influenza A vakası; İBH ve laboratuvar kanıtı (RT-PCR ile virus gösterilmesi veya viral kültür pozitifliği).

3) Muhtemel Pandemik 2009 H1N1 Influenza A vakası; İBH ve influenza A pozitifliği (ek olarak yapılabilirse RT-PCR ile H1 ve H3 negatifliği).

4) Şüpheli Pandemik 2009 H1N1 Influenza A vakası; kanıtli veya muhtemel vaka olmayan ancak İBH ve kanıtli veya muhtemel vaka ile 7 gün içinde temas öyküsü olan vakalar.

Klinik açıdan bazı olgular yüksek riskli olup bu olgular; komplikasyon, hastaneye yatış, diğer morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk taşıyor. Risk grupları mevsimsel influenzaya benzerdir.

**Yüksek risk grupları:** Beş yaş altı çocuklar (özellikle <2 yaş), 65 yaş ve üzeri yaşlılar, uzun süre aspirin tedavisi alan 19 yaştan küçük kişiler, gebeler, kronik hastalığı olan kişiler (astma dahil kronik akciğer hastalığı, izole hipertansiyon hariç kardiyovasküler hastalıklar, malignansi, kronik renal yetmezlik, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, hemoglobino-patiler immun supresyon, metabolik hastalıklar gibi), bakım

evlerinde olanlar yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir. Obezite mevsimsel grip için risk faktörü olmamakla birlikte özellikle pandeminin başlangıç dönemlerinde Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Risk grupları dışında sağlıklı kişi ve çocuklarda da risk grupları kadar yüksek oranlarda olmasa bile daha ciddi hastalık tabloları (viral pnömoni ve akut respiratuvar distress sendromu bulguları) görülebilir. Özellikle solunum sıkıntısı şeklinde seyreden ağır hastalık tabloları grip bulgularından 3-6 gün kadar sonra gelişmiştir (24).

Yakın temas hastalık bulaşı için risk oluşturmaktadır ve CDC'ye göre yakın temas; kanıtli muhtemel veya şüpheli Pandemik 2009 H1N1 Influenza A olgusu ile birlikte yaşama, bakımını üstlenme, solunum salgıları ve/veya vücut sıvıları ile yüksek temas riski olacak şekilde bir yerde bulunma ya da yakın temasta bulunma (öpme, sarılma, yeme içme malzemelerini ortak paylaşma, yakın fizik muayene gibi) olarak kabul edilir. Yan yana yürüme veya yakın respiratuvar sekresyon teması olmayacak şekilde bir yerde bulunma (örneğin çok kalabalık olmayan geniş muayene bekleme odaları gibi) genellikle yakın temas olarak kabul edilmez (25).

## Komplikasyonlar

Daha çok risk gruplarında olmak üzere bazı olgularda hastalık daha ağır seyreder. Genellikle kanıtli klinik olguların %10'dan azında hastaneye yatış gerekir (3,11). Hastalar en fazla pnömoni ve dehidratasyon nedeniyle yatırılmıştır. Yatan olguların yaklaşık %70'i yüksek risk içeren olgulardır (<2 yaş, ≥65 yaş, gebe ve <2 hafta postpartum dönem, kronik hastalık gibi). Küçük yaş, yatış için önemli bir risk faktörüdür. ABD'de Nisan-Eylül 2009 tarihleri arasında yatış oranları 2 yaşın altındaki çocuklarda erişkine göre 4,5 kat, 2-4 yaşa göre 2,3 kat daha fazla saptanmıştır. Önceki yıllara göre ABD'de bu sezon Pandemik 2009 H1N1 influenza A olgularına bağlı olarak önceki yıllardaki mevsimsel grip olgularına kıyasla 2-3 kat daha fazla, Kanada'da ise 4-5 kat daha fazla yatış ve ölüm olduğu bildirilmektedir. Ayrıca tüm yatışların %7-10'unun 2-3. trimester gebe olduğu ve gebelerde yoğun bakım ünitesinde yatışın normal popülasyona göre 10 kat daha fazla saptandığı görülmüştür (18). Ancak Aralık 2009 dan sonra Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyonu vakalarının azalmasına bağlı olarak yatış ve mortalitede (önceki yılların aksine bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü kaynaklarına göre 25 Nisan 2010'a kadar yaklaşık bir yıl süresince dünyada en az 17919 pandemik influenza A ya bağlı ölüm (Amerika kıtası en az 8316, Avrupa en az 4835, Doğu Akdeniz 1019) bildirilmiştir (8).

Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonu olgularında diğer sistemlere yönelik (MSS gibi) komplikasyonların yanı sıra daha ciddi akciğer komplikasyonları da (ampiyem, nekrotizan pnömoni, bakteriyel koenfeksiyon gibi) olabilir. ABD'de Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen ve akciğer otopsi yapılan 77 olgunun %29'unda ciddi bakteriyel ko-enfeksiyon saptanmıştır. Bunlarda üreyen bakteriler arasında Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (MRSA dahil) ve Streptococcus

pyogenes dikkati çekmiştir. Bu nedenle ciddi akciğer hastalığı ve infiltratı olan olgularda destek ve anti viral tedaviye ek olarak bakteriyel koenfeksiyon için antibiyotik tedavisi önerilir. Tedavi, erişkinlerde 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftriakson) ve makrolit (veya respiratuvar kinolon), çocuklarda 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim veya seftriakson) ve klindamisin (veya vankomisin) olabilir. Akciğerde nekrotizan veya kaviter görünüm, ampiyem veya balgamda gram pozitif kok görülmesi veya yoğun bakım ünitesinde yatış varlığında tedaviye vankomisin eklenmesi uygundur.

## Tanı

Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonu kesin tanısı (confirmed diagnosis) için nazofarengiyal, nazal veya orafarengiyal sürüntülerden real-time PCR (RT-PCR) bakılması ile (referans laboratuvarlarında) olur. Diğer testlerin çoğu pandemik influenza H1N1 ile grip etkenlerini ayırt edemez. Hastalık pandemik düzeyde olduğu ve salgın yaptığı için bütün pandemik influenza 2009 H1N1 enfeksiyonu düşündüren çocuklarda ve kişilerde test yapma endikasyonu yoktur ve CDC, Pandemik 2009 H1N1 influenza A RT-PCR testinin sadece grip nedeniyle hastaneye yatırılanlarda, gebelerde veya immun sistemi zayıflamış kişilerde yapılmasını önermektedir. ABD'de Pandemik 2009 H1N1 influenza A virusu kesin tanısı için RT-PCR influenza testi (influenza A, B, H1 ve H3 antijenlerine yönelik) önerilir (19). Kültür izolasyonu kesin tanı koydurur ancak kültürdeki üremenin yavaş olması klinik değerlendirme ve tedavi için genellikle yol gösterici olmaz bu nedenle tercih edilen bir yöntem değildir, ayrıca negatif viral kültür Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyon tanısını ekarte ettirmez (3). Hızlı antijen testleri erken tanı kararı için kullanılabilir ancak dikkatle yorumlanmalıdır (Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyon kesin tanısının RT-PCR veya kültür pozitifliği ile yapılacağı akılda tutulmalıdır). Şuan için mevcut bilgilere göre Pandemik 2009 H1N1 influenza A hızlı tanı testlerinin duyarlılığı mevsimsel influenzaya benzer veya daha düşüktür (3). Hızlı influenza tanı testleri (RIDT) yaklaşık 30 dakikada sonuç verebilir. Direkt ve indirekt immun floresan (DFA ve IFA) yöntemleri de hızlı tanı amacıyla kullanılabilir ve genellikle 2-4 saatte sonuç verir (26). Ancak hızlı tanı testlerinin güvenilirlikleri değişkendir, %30-90 oranında yanlış sonuç verebilir ve toplum sağlığı için yanlış değerlendirmeye bağlı yanlış yorumlara yol açabilir (34,35). Bu nedenle şartlar mümkün olduğu takdirde altın standart tanı testlerinin (RT-PCR) kullanılması önerilir. Ancak sonucun potansiyel gecikmesi durumunda klinik ve epidemiyolojik veriler ışığında ağır hastalarda test sonuçları gelinceye kadar tedavi başlanabilir/başlanması uygundur. Bazı hızlı antijen testleri influenza A ve B'yi ayırabilir, bu nedenle sadece influenza B virusu saptanan olgularda Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonu olmayabileceği düşünülmelidir. Grip benzeri hastalık (GBH) kliniği olan bir hastada influenza A hızlı tanı testinin pozitif olması vakanın muhtemel vaka olduğunu düşündürür. Negatif influenza A hızlı tanı testi Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonunu ekarte ettirmez. Direkt veya indirekt İmmunfloresan antikorları kullanan hızlı tanı testleri (DFA ve IFA), için de benzer durum söz konusudur.

Türkiye de yapılmış bir çalışmada değişik hızlı tanı testlerinin RT-PCR ile Pandemik 2009 H1N1 influenza A enfeksiyonu olduğu kanıtı olgularda etkinliği araştırılmıştır. Uygulanan farklı hızlı tanı kitleri içinde Inflü A&B Respi-Strip (Coris BioConcept, Belçika), SD-Bioline Influenza Antigen (SD-Standart Diagnostic, Kore), Directigen EZ Flu A+B (Becton Dickinson, ABD), Quick Vue Influenza A+B (Quidel, Almanya) değerlendirilmiş olup, kanıtı olgularda toplam 104 örnekte pozitiflik saptanma oranı sırasıyla %31, %33, %50 ve %48, toplu olarak ise %31-50 arasında saptanmıştır. Yazarlar bu testlerin pandemik suşun araştırılmasında yeterli duyarlılığa sahip olmadıklarını belirtmişlerdir (27).

## Korunma

Korunmada temel yaklaşım uygun kişilerin uygun şekilde aşılanmalarıdır. Amerikan Pediatri Akademisi ve ACIP son önerisinde (Mart 2010) 6 ayın üzerindeki bütün çocukların grip aşısı aşılanmalarını önermektedir (gebe kadınlar dahil). Başlangıçta 2 aşının gerekli olduğu düşünülmekle birlikte erişkinlerde tek aşının yeterli olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda (<10 yaş) daha önceki uygulamalarda olduğu gibi ilk defa uygulamada 1 ay (en az 21 gün) aşı yapılması tavsiye edilir (28). Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu normal mevsimsel grip aşılarında bulunan H1N1 virus antijenlerinden daha farklı yapıda olduğu için mevsimsel normal virus aşıları Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusuna karşı koruyucu değildir. Değişik firmaların aşılarında değişik oranlarda (genellikle 3.8-30 mcg/doz) viral antijen bulunabilir. Değişik firmalardaki aşılarda içindeki adjuvan tipi (Novartis; Focetria; squalen, GSK, Pandemrix; AS03, Aventis Pasteur; AF03) ve miktarları farklı olabilir. Adjuvansız aşılarda inaktif viral antijen oranı genellikle daha yüksektir. Adjuvanlı aşılarda antikor oluşturma kapasiteleri aynı miktarda antijen taşıyan (hatta daha fazla miktarda adjuvan taşıyan) aşılardan daha yüksektir. Ayrıca adjuvansız aşılarda (içerdikleri antijen miktarı ile bağlantılı olarak) maliyetleri daha yüksektir. Bu nedenle birçok ülke toplum düzeyinde uygulama için adjuvanlı aşılardan tercih etmiştir. Aşılarıdaki adjuvan daha önce hepatit B ve bazı mevsimsel grip aşılarında da mevcut olup ciddi bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Bazı kaynaklar gebelere adjuvansız aşı yapılmasını tavsiye etmekle birlikte DSÖ gebelere adjuvanlı veya adjuvansız aşılardan güvenle yapılacağını belirtmektedir.

Mevsimsel grip aşılarının koruyucu etkinliği genellikle %60-85 arasında bildirilmektedir, ileri yaşta (>65) ve 2 yaş altında koruyucu etkinlik daha düşüktür. Klinik etkinlik çalışmaları henüz olmadığı halde, Pandemik 2009 H1N1 influenza A aşılarının da klinik koruyuculuklarının mevsimsel grip aşılardan benzer olacağı tahmin edilmektedir. Bu aşılardan aşı sonrası antikor geliştirme düzeyleri tatmin edici seviyelerdedir. Aşı komponentlerinden herhangi birine karşı ciddi düzeyde alerji veya anafilaksi gelişmiş olması aşıya kontrendikasyon oluşturur. Yumurtaya ciddi veya anafilaksi düzeyde alerji var ise (yumurta yenmesi sonrası dudak ve dilde şişme, akut solunum sıkıntısı gelişmesi gibi) grip aşısı uygulanmaz. Daha önce Pandemik 2009 H1N1 influenza A mevsiminde GBH geçiren kişilerin, RT-PCR ile Pandemik 2009 H1N1 influenza A ya

bağlı GBH olduklarını kanıtlanmadıkça Pandemik 2009 H1N1 influenza A aşısı ile aşılınmaları gerekir. 2010 sonbahar sezonundaki kuzey yarım küresi için hazırlanacak grip aşılarnın içinde Pandemik 2009 H1N1 influenza A aşısı bulunacaktır. CDC ve DSÖ'nün 2010-2011 sezonu için 3 bileşenli grip aşılarnında A/California/7/2009 (H1N1)-like, A/Perth/16/2009 (H3N2)-like ve B/Brisbane/60/2008-like antijenlerinin olması düşünülmektedir. Bir önceki mevsimsel grip sezonu aşısına (2009-2010 sezonu mevsimsel grip aşısı) göre influenza A (H1N1) ve influenza A (H3N2) suşları değişecektir. 2010-2011 sezonundaki değişecek olan H1N1 suşu, Pandemik 2009 H1N1 influenza A pandemik aşısıyla aynıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA 2010-2011 sezonu için 65 yaş ve üzerindeki kişilerde, daha yüksek doz antijen içeren inaktif bir aşıya da (Sanofi Pasteur, Fluazone; yüksek doz aşı) onay vermiş olup 2010-2011 sezonu için kullanıma girmesi planlanmaktadır. 2010-2011 sezonu için değişik firmaların değişik yaş grupları için onay alan aşılarnında önceki yıllardaki mevsimsel grip aşılarnına göre yaş endikasyonları açısından da farklılık olabilir (18). Şuan için önerilen Pandemik 2009 H1N1 influenza A inaktif aşısının daha önceki mevsimsel inaktif grip aşılarnında olduğu gibi 6 ay-9 yaş arasında ilk kez uygulanıyorsa bir ay (en az 21 gün) arayla 2 kez, sonraki uygulamalarda veya  $\geq 10$  yaşta tek doz olarak ve 36 ayın altında 0.25 ml (yarım doz) olarak uygulanması önerilmektedir. 2010-2011 sezonu için hazırlanması düşünülen aşılarnın da aynı uygulamayı içermesi düşünülmektedir.

Influenza salgınları sırasında pnömokok aşılarnın uygulanması gereken risk gruplarına pnömokok aşılarnın tamamlanmasında yarar vardır. Hastanede yatan hastalarda hastane enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır. Ziyaretçilere eldiven, önlük, göz korunması ve N95 maske giymeleri tavsiye edilir. N95 maskelerin yüze iyi oturması gerekir. Toplumsal düzeyde ve evlerde N95 maske kullanılması özel durumlar dışında önerilmez. Bu gibi durumlarda yakın temasın önlenmesi ve kalabalık ortamlardan mümkün olduğunca uzak kalmak tavsiye edilir. Hasta kişilerle teması olanların inkübasyon süresi süresince yakın gözlenmeleri ve GBH bulguları açısından dikkatli olunması önerilir. Emziren hasta annenin mümkünse küçük bebeğinden yakın temastan kaçınarak sağdığı sütü biberonla sağlıklı bir aile bireyi yolu ile bebeğe vermesi önerilir. Bu mümkün değilse emzirme sırasında maske takması önerilir. Annenin profilaksi veya tedavi alması emzirmeye engel değildir. Hasta kişilere yönelik bulaştırıcılığa yönelik koruyucu önlemlerin süresi klinik bulguların başlangıcından sonra en az 7 gün ve en az 24 saatlik klinik bulgu olmaması gerektiği şeklindedir.

## Tedavi

**Antiviral profilaksi:** Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu ile enfekte kişinin yakın temaslılarına, temas sonrası profilaksi uygulanması önerilir. Profilaksi endikasyonları arasında; influenza açısından yüksek risk taşıyan kişilerin (kronik hastalık,  $\geq 65$  yaş, gebeler,  $< 5$  yaş çocuklar gibi yüksek risk grubu kişiler), kanıtlanmış muhtemel veya şüpheli vaka ile teması sayılabilir. Antiviral ilaçlara direnç gelişebilme riski

açısından profilaksinın bütün temaslılara verilmemesi gerekir. Bunun yerine temaslı olan ve risk faktörü olmayan sağlıklı kişilerin, inkübasyon süresi içinde klinik bulgular açısından yakın gözlenmesi ve bulgular başladığı takdirde erkenden tedavi verilmesi bir alternatif olabilir ve genellikle kabul edilen bir yöntemdir. Sağlık personeli de genellikle bu grup içinde kabul edilmektedir. Böylece profilaksinın genellikle yüksek riskli temaslılara rezerve edilmesi uygundur. Profilaksi süresi 10 gündür veya temasın sürekli olduğu durumlarda son temastan 10 gün sonraya kadar uzatılabilir. Bakım evleri gibi yakın temasın yüksek olduğu yerlerde bir salgın olduğunda profilaksi en az iki hafta ve son hastanın hastalık başlangıcından yaklaşık 7 gün sonrasına kadar devam etmeli ve bütün temaslı hasta olmayan kişilere verilmelidir (29). Pandemik influenza A profilaksi ve tedavisinde nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir) kullanılır. Oseltamivir ve zanamivir hem influenza A hem influenza B de etkilidir. Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu nöraminidaz inhibitörlerine (oseltamivir ve zanamivir) büyük oranda duyarlıdır, ancak amantadini ve rimantadine dirençlidir. Oseltamivire dirençli olan az sayıda olgu bildirilmiş (H 275 Y nöraminidaz proteinde mutasyon ile) ancak zanamivire direnç bildirilmemiştir. Oseltamivir direnci değişik bölgelere göre biraz farklılıklar göstermekle birlikte yaklaşık %1,5 civarında (Aralık 2009) bildirilmektedir. Oseltamivir direnci, oseltamivir kullanan olgularda indüklenebilir direnç olarak gelişebilir ancak ilaç kullanımının yaygın olmadığı ülke ve bölgelerde de bu direnç gözlenmiştir (8).

Zanamivir 7 yaş ve büyüklerde, oseltamivir 1 yaş ve büyüklerde verilebilir. Ancak oseltamivir Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu olgularında profilaksi ile 1 yaş altına da, 3 ay ve üzerinde olmak kaydıyla verilebilir. 2. ve 3. trimestirdeki temaslı gebelere de profilaksi önerilir, ancak gebelerde zanamivirin seçilmesi tercih edilir. Oseltamivir ve zanamivir gebelik kategori C grubu ilaçlardandır (29,30). Profilaksi kararı verilecek hastalarda erken davranılmalıdır, hasta kişiyle son temastan 48 saatten daha fazla bir süre geçtiği takdirde profilaksiye gerek yoktur. Pandemik 2009 H1N1 Influenza A virusu profilaksisinde oseltamivir veya zanamivir verilebilir. oseltamivir bir yaştan altında da profilakside verilebilir (bu yaş grubunda FDA tarafından acil durum onayı; EU-A almıştır) 3 ayın altında rutinde profilaksi önerilmez, ancak çok yüksek riskli temas varsa ve yüksek riskli kişi bebek konusu ise doktor onayı ile verilebilir. Profilaksi genellikle günlük tedavi dozunun yarısı olarak tek doz verilir. Oseltamivir profilaksi dozları (0-2 ay 1x12 mg), 3-5 ayda 1x20 mg, 6-11 ayda 1x25 mg,  $> 1$  yaşta; 15-23 kg arası 1x45 mg, 24-40 kg arası 1x60 mg, 40 kilonun üzerinde, ergen ve erişkinlerde 1x75 mg şeklindedir (Tamiflu, 75 mg kapsül, 12 mg cc süspansiyon). Zanamivir ise 7 yaş ve üzerinde günde tek doz, özel inhale cihazı ile inhalasyonla (1x10 mg, inhale), 10 gün süreyle verilir. Özetle profilakside kullanılan ilaçlar ve dozları mevsimsel grip ile benzerdir (30).

**Tedavi:** Tedavi en kısa zamanda başlanmalıdır (mümkünse ilk 48 saat içinde). Bütün hastaneye yatan kanıtlı, muhtemel veya şüpheli Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonlu

hastaların ve komplikasyon riski yüksek olan çocukların (altta yatan hastalığı olanlar, <5 yaş özellikle <2 yaş bütün çocukların) tedavi alması önerilir. Bir yaşın altındaki çocuklarda oseltamivir tercih edilen tedavi yöntemidir. Tedavi dozları her iki ilaç için de mevsimsel gripte olduğu gibidir. Oseltamivir için (0-2 ayda 2x12 mg), 3-5 ayda 2x20 mg, 6-11 ayda 2x25 mg, ≥1 yaşta ise; 15-23 kg arası 2x45 mg, 24-40 kg arası 2x60 mg, 40 kilonun üzerinde, ergen ve erişkinlerde 2x75 mg şeklindedir. Bir yaşın altındaki çocuklarda, ≥9 ayda 3,5 mg/kg günde 2 kez, ≤9 ayda 3 mg/kg günde 2 kez bir başka alternatif doz olarak düşünülebilir. Oseltamivir süspansiyon bulunamazsa sıvı bir içecek içerisinde kapsüller (uygun doza çok dikkat etmek kaydıyla) iyi bir şekilde karıştırılıp verilebilir. Tedavi süresi 5 gündür. Zanamivir ≥7 yaşta özel inhalasyon cihazı ile 2x10 mg inhalasyonla ve 5 gün süreyle verilir (zanamivir, Relenza, 5 mg diskhaler). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımı olan çocuklarda zanamivir verilmez. Oseltamivir dozu böbrek hastalığında azaltılır (kreatin klirensi 10-30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> için her bir doz günde bir defa veya yarım doz günde 2 defa). Kreatin klirensi 10ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> nin altında oseltamivir önerilmez ve kontrendikasyon yoksa zanamivir verilir. Hemodiyaliz alan hastalarda oseltamivir 2 hemodiyaliz sonrası yaklaşık yarım doz (>40 kg; 30 mg) verilebilir.

İnfluenza enfeksiyonu olan çocukların reye sendromu riski nedeniyle aspirin veya aspirini içeren ürünler (bizmut subsalisilat gibi) almamaları gerekir. Hastanede yatan ciddi toplum kaynaklı pnömonisi olan (yoğun bakım ünitesinde yatan, nekrotizan/kaviter infiltrasyon, ampiyem gibi) olgularda MRSA dahil bakteriyel koenfeksiyon düşünülerek tedavi planlanmalıdır. Pandemik 2009 H1N1 Influenza A enfeksiyonu olan bebeklerin anne sütü almalarında bir sakınca yoktur.

## Kaynaklar

1. [http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza\\_A\\_virus\\_subtype\\_H1N1](http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza_A_virus_subtype_H1N1).
2. Chan M. "World now at the start of 2009 influenza pandemic". World Health Organization. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6). Accessed 25.10.2009.
3. Thorner AR, Hirsch MS, McGovern BH. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of pandemic H1N1 influenza (swine influenza). [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Accessed 05.05.2010.
4. Cohen J. Swine flu outbreak. Out of Mexico? Scientists ponder swine flu's origins. *Science* 2009; 324: 700-2. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM et al. (2009). "Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study". *BMJ* 339: b5213. doi:10.1136/bmj.b5213.
6. Transcript of virtual press conference with Dr Keiji Fukuda, Assistant Director General ad Interim for Health Security and Environment, World Health Organization". World Health Organization. [http://www.who.int/mediacentre/Pandemic\\_h1n1](http://www.who.int/mediacentre/Pandemic_h1n1). Accessed 26.10.2009.
7. Interim Novel Influenza A (H1N1) Guidance for Cruise Ships". Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/cruiseships.htm>. Accessed 30.09.2009
8. [www.who.int](http://www.who.int), accessed 02.05.2010.
9. Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season". H1N1 Flu. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>. Accessed 10.12.2009.
10. <http://www.cdc.gov/media/transcripts/2010/t100329.htm>, accessed 01.03.2010.
11. World Health Organization. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. Weekly epidemiological record 2009. <http://www.who.int/wer/2009/wer8430/en/index.html>. Accessed 11.08.2009.
12. [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr), accessed 20.12.2009.
13. Balcan D, Hu H, Goncalves B et al. "Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility". *BMC Medicine* 2009; 7: 45. doi:10.1186/1741-7015-7-45. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. The New England Journal of Medicine, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/361/27/2619>
15. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza A (H1N1) virus infection and their close contacts. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> Accessed 07.05.2009.
16. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557-61. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
17. World Health Organization. Assessing the severity of an influenza pandemic. [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease\\_swineflu\\_assess\\_20090511/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html). Accessed 12.05.2009.
18. [www.cdc.gov/h1n1flu](http://www.cdc.gov/h1n1flu), Accessed 01.05.2010.
19. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on specimen collection, processing, and testing for patients with suspected swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/specimencollection.htm>. Accessed 12.05.2009.
20. Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection United States, April August 2009". Morbidity and Mortality Weekly Report (Centers for Disease Control and Prevention). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/> Accessed 02.12.2009.
21. ECDC Daily Update – Pandemic (H1N1) 2009 – 18 January 2010". European Centre for Disease Prevention and Control. [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/100118\\_influenza\\_AH1N1\\_Situation\\_Report](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/100118_influenza_AH1N1_Situation_Report). Accessed 18.01.2010.
22. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al. Pandemic potential of a strain of Influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324:1557-61. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
23. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009; 361: 279-85. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
24. Clinical features of severe cases of pandemic influenza". Geneva, Switzerland: World Health Organization. [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_clinical\\_features\\_20091016/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_clinical_features_20091016/en/index.html). Accessed 25.10.2009.
25. United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions to be used for investigations of novel influenza A (H1N1) cases. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/casedef.htm>. Accessed 02.06.2009.
26. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season". H1N1 Flu. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm). Accessed 23.11.2009.
27. Kanturvardar M, Akcay-Ciblak M, Asar S, Bozkaya E, Yenen Ş, Badur S. Pandemik A/H1N1 enfeksiyonlarının Tanısında Hızlı Test Sorunu. *Klinik Dergisi* 2009; 22: 79-81. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
28. Experts advise WHO on pandemic vaccine policies and strategies". World Health Organization. [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing\\_20091030/en/index.htm](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091030/en/index.htm). Accessed 02.11.2009.
29. Thorner AR, Hirsch MS. Prevention of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza') [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Accessed 05.05.2010.
30. United States Centers for Disease Control and Prevention. Pregnant women and novel influenza A (H1N1): considerations for clinicians. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician\\_pregnant.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm). Accessed 02.07.2009.