

Grip

Flu

Öz

Grip, influenza virusuna bağlı bir solunum yolu enfeksiyonudur. Hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, ölüme neden olan ağır bir alt solunum yolu enfeksiyonuna kadar değişen klinik gösterir. Grip, tipik olarak ani başlayan ateş, titreme, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı ve öksürük ile karakterize solunum yolu enfeksiyonudur. İnfluenza virüsleri, Orthomyxoviridae ailesi içerisinde yer alan influenza A, influenza B ve influenza C ve son yıllarda tanımlanan influenza D'dir. İnsanlarda en sık hastalık yapan tipler influenza A ve B'dir. İnfluenza pandemiler ile seyredebilir. En son influenza pandemisi 2009 yılında H1N1 ile görülmüştür. İnfluenza enfeksiyonu, kişiden kişiye primer olarak öksürük veya hapşırma ile solunum yolu damlacıkları yoluyla bulaşır. İnfluenza tedavisi; destek tedavisi ve antiviral tedaviden oluşmaktadır. Komplike ve ağır hastalık varlığında, yüksek risk grubu hastalarda, hastanede yatan hastalarda erken (özellikle ilk 48 saat içinde) antiviral tedavi başlanması prognozda çok önemlidir. Esas korunma yolu aşılama değildir. Yaş 6 aydan büyük tüm yaş gruplarına yıllık influenza aşısı önerilmektedir.

Abstract

Influenza is a respiratory tract infection due to influenza viruses. It ranges from a mild upper respiratory tract infection to a severe lower respiratory tract infection causing death. Influenza typically begins with sudden onset of fever, chills, headache, diffuse myalgia and cough. Influenza viruses are Orthomyxoviruses of genera or types (A, B, C) and influenza D viruses that have been identified in recent years. The most common types of illness in humans are influenza A and B. Influenza may be seen with the pandemic. The last influenza pandemic was seen in 2009 with H1N1. Influenza is spread from person to person, primarily by respiratory tract droplets created by coughing or sneezing. Influenza therapy includes supportive care and antiviral treatment. Initiation of antiviral therapy early (especially within the first 48 hours) in patients with complicated and severe disease, high risk group patients and hospitalized patients is very important for prognosis. The main way of protection is vaccination. The annual influenza vaccine is recommended for all age groups older than 6 months.

Uzm. Dr. Aysun YAHŞI

Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim
Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Dr. Aysun YAHŞI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim
Dalı / Cebeci-Ankara

Tel/phone: +90 312 595 57 20

mail: aysunyahsi@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Grip, pandemi, influenza aşısı.

Keywords:

Influenza, pandemic, influenza vaccine.

Geliş Tarihi - Received

03/06/2017

Kabul Tarihi - Accepted

15/07/2017

Grip, influenza virusuna bağlı bir solunum yolu enfeksiyonudur. Hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, ölüme neden olan ağır bir alt solunum yolu enfeksiyonuna kadar değişen klinik gösterir (1). Grip, tipik olarak ani başlayan ateş, titreme, baş ağrısı, yaygın kas ağrısı ve non-produktif öksürük ile karakterize solunum yolu enfeksiyonudur. İnfluenza virusları, Orthomyxoviridae ailesi içerisinde yer alan, majör antijenik özelliklerine göre influenza A, influenza B ve influenza C olmak üzere başlıca üç ayrı tipte sınıflandırılan viruslardır. Son yıllarda influenza D virusları da tanımlanmıştır (2). İnsanlarda en sık hastalık yapan tipler influenza A ve B'dir (3). Geçen yüzyılda dört önemli influenza pandemisi gözlenmiştir. 1918 yılında (H1N1, İspanyol gribi), 1957 yılında (H2N2, Asya gribi) ve 1968 yılında (H3N2, Hong Kong gribi). Bunlardan en dramatik olan 1918 yılındaki pandemide dünya genelinde tahmini olarak 50-100 milyon insanın öldüğü düşünülmektedir (4). En son influenza pandemisi 2009 yılında H1N1 ile görülmüştür (3).

Etiyoloji

Grip enfeksiyonunun etkeni, influenza A, B ve C influenza viruslarıdır. İnfluenza virusu, Orthomyxoviridae ailesinden tek zincirli bir ribonükleik asit (RNA) virusudur. Salgınlardan çoğunlukla influenza A ve B sorumludur. İnfluenza A; 18 hemaglutinin ve 10 nöraminidaz antijeninin farklı kombinasyonları ile alt tiplere (H1N1, H3N2, H5N1 gibi) ayrılır, influenza B ve C'nin bilinen alt tipi yoktur (5).

Aynı influenza tip A veya tip B alt tiplerindeki küçük değişikliklere antijenik drift, büyük değişikliklere antijenik shift adı verilmektedir. Antijenik driftler sürekli meydana gelir ve yeni influenza A ve B virus suşları oluşur, mevsimsel epidemilere yol açar (3). İnfluenza B sadece insanları enfekte eder, bilinen bir rezervuarı yoktur, antijenik varyasyon yapma sıklığı düşüktür, nadiren epidemi yapar (6). Antijenik kayma (shift) sadece influenza A virusunda meydana gelir ve eski virustan farklı yeni bir virus suşu ortaya çıkmış olur, bu yeni genoma sahip virus insanları enfekte ederse ve yetersiz immünite nedeniyle insandan insana yaygın şekilde yayılırsa pandemiye yol açar. İnfluenza C virusu, daha çok üst solunum yolu hastalığına neden olan, nadir bir etkidir, antijeni influenza aşısında bulunmaz. Sürveyans çalışmaları göstermiş ki 1986'dan bu yana sadece 5 kez influenza aşısının içindeki suşlar bir önceki yıl ile aynı saptanmıştır (3).

Virus tipi veya alt tipi o sezondaki hastaneye yatış ve ölüm oranını etkileyebilir. Örneğin mevsimsel influenza

A'nın (H3N2) predominant olarak dolaşımda bulunduğu suşların görüldüğü sezonlarda mortalite oranı diğer sezonlara göre yaklaşık 2.7 kat daha fazladır. 2009 influenza A (H1N1) pandemisinde hem olağandışı pediatrik virüslans hem de immünite eksikliğinin bir arada görülmesi nedeniyle çocuk ölümleri daha önce kaydedilenlere göre 4 kat daha fazla görülmüştür. Çocuklar dâhil olmak üzere insanlar bazen domuz ve kuş orijinli influenza A virusları ile enfekte olabilir. Domuz virusları ile insanlarda görülen enfeksiyonlar tipik olarak influenza benzeri hastalığa sebep olur, insan influenza izolatlarının rutin incelenmesi sırasında tespit edilebilir. Örneğin 2009 H1N1 pandemisini yapan virusun matriks (M) proteini 2011'de H3N2 influenza virusunda da saptanmış ve 2012 yaz mevsiminde çok merkezde salgınlarda tespit edilmiştir. Kuş virusu ile insanlarda görülen enfeksiyonlar çok farklı kliniklerle karşımıza çıkabilir. Hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu ve konjunktivitten ağır alt solunum yolu enfeksiyonuna, ARDS ve ölüme kadar farklı klinikler izlenebilir. Kuş virusu influenza H5N1 alt tipine bağlı enfeksiyon nadir görülür ancak ağırdır, 1997'den beri Asya, Afrika, Avrupa ve Orta Doğu'da gösterilmiştir (3). Bu virus suşuna bağlı 600 olgu tanımlanmış ve mortalitesi %60 saptanmıştır. Diğer bir kuş virusu olan H7N9 ilk olarak 2013'de Çin'de sporadik olgularda saptanmıştır, sonrasında 2014'de ikinci büyük salgını yapmıştır ve 1/3 oranında mortalite ile seyretmiştir (7). Önceki antijenik shiftlerle birlikte, 2009 pandemik influenza A virusu suşu daha önce dolaşımda bulunan mevsimsel influenza A (H1N1) suşu ile yer değiştirmiştir. İnfluenza A (H1N1 ve H3N2 alt tiplerini içeren) ve influenza B virusları dünyada dolaşmaktadır, prevalansları toplumdan topluma değişmektedir (3).

Epidemiyoloji

İnfluenza enfeksiyonu, kişiden kişiye primer olarak öksürük veya hapşırma ile solunum yolu damlacıkları yoluyla bulaşır. Solunum yolu damlacıkları ile enfekte yüzeylere temas ile de hastalık gelişebilir (3,5). Her yıl H3N2, H1N1 ve B viruslarını içeren 3-4 influenza tip ya da alt tipi dolaşmaktadır ve genelde bir alt tip daha dominanttır ve bunu önceden tahmin etmek genelde zordur (5).

İnfluenza virusu hemaglutininin yüzey glikoproteini ile solunum yolu epitelindeki sialik asit reseptörlerine bağlanarak hücreyi enfekte eder, 4-6 saat içinde replike olur ve hızlıca yayılır. Bu viral replikasyon 10-14 gün devam eder. İnfluenza solunum yolu epitelinde lizis yapar, siliyer fonksiyon kaybına, mukus üretiminin azalmasına, epi-

telde dökülmeye neden olur. Bu değişiklikler sekonder bakteriyel enfeksiyon invazyonuna, östaki drenajının bozulmasına neden olabilir (5). Hemaglutinine karşı oluşan spesifik antikorlar immünitinin önemli belirleyicileridir (3). Nöraminidaz virionların enfekte hücrelerden salınmasından ve hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinden sorumludur (8).

Ilıman iklimlerde, mevsimsel epidemiler genellikle kış aylarında görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde pik influenza aktivitesi Kasım ayından Mayıs ayına kadar görülebilirken sıklıkla Ocak ve Şubat aylarında görülür. Toplumda dolaşan influenza virus suşu 2 veya 3 tür ise influenza sezonu 3 aydan uzun sürebilir ve virus aktivite piki bimodal seyir gösterir (3).

Dünya Sağlık Örgütü, 1952 yılından itibaren influenza viruslarını Global İnfluenza Sürveyans Ağı ile izlemektedir. 63 ülke veya bölgede bulunan Ulusal İnfluenza Merkezleri veya diğer laboratuvarlardan aldığı verileri Küresel İnfluenza Sürveyans ve Yanıt Sistemi (GISRS) laboratuvarlarında doğrulamakta ve sonuçları FluNet aracılığıyla duyurmaktadır. Buna göre ülkemizde 2013-2014 influenza sezonunda H3N2 (%77) en sık iken, 2014-2015'de influenza B (%52.8), 2015-2016'da H1N1 (%55.7) en sık saptanmıştır. Ayrıca influenza başlangıç ve pik görülme süreleri de yıllar arası değişkenlik gösterir. 2015-2016'da grip mevsimi 50. haftada (Aralık ayı ilk yarısında) başlamış, 2-3. haftada pik yapmıştır. 2016-2017 yılında H3N2 suşu daha dominant seyretmektedir (9).

İnfluenza çok bulaşıcıdır özellikle okul gibi kapalı alanlarda bulaşıcılık daha belirgindir. Hastalar semptomlar başlamadan 24 saat öncesinde enfekte hale gelir (3). Ev içi yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki; bir kişide hastalık bulguları ortaya çıktıktan sonra aynı evde yaşayan ikinci bir kişide hastalık bulgularının ortaya çıkması arasında yaklaşık 3 gün vardır (10). İnfluenza virusunun üst solunum yolunda viral yük oluşturması da hastalık başlangıcından sonraki iki günde artar ve 4-5 günde giderek azalır. Viral yük oluşturma ve bulaş süreleri arasında bağlantı bulunmaktadır (11). Viral atılım hastalığın ilk günü pik yapmakla beraber küçük çocuklarda 7-10 güne uzayabilir. İmmün süprese ilaç alan ya da immün yetersizliği olan çocuklarda atılım daha uzun sürebilir. Antikorlar ilk hafta ortaya çıkarken 2. hafta en yüksek düzeye ulaşır (5). Her yıl genellikle sağlıklı çocuklarda insidansı %10-40'dır, ancak hastalığın raporlanması %3'ün altındadır. Her sezonda 1000 çocuğun 10'u hastaneye başvurur, influenza ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle çocuklara antibiyotik reçetelenme oranı %10-30 ara-

sındadır. MRSA dahil olmak üzere çoğu patojenle bakteriyel ko-enfeksiyon bildirilmesine rağmen, çocuklarda influenza uygunsuz antibiyotik kullanımının önemli nedenlerindedir (3). 24 ay altı çocuklarda hastaneye yatış daha fazladır. Ayrıca bronkopulmoner displazi, hemoglobinopati, astım, kistik fibroz, kanser, diyabet, kronik böbrek yetersizliği, konjenital kalp hastalığı gibi yüksek riskli hastalarda pnömoni gibi komplikasyonlara bağlı hastaneye yatış ve mortalite oranları da yüksektir (3). İnkübasyon süresi 1-4 gün, ortalama 1.5 gündür (12).

Klinik

Grip genellikle ani başlangıçlı ateş, miyalji, titreme, baş ağrısı, kırgınlık, iştahsızlık gibi sistemik semptomlarla başlar. Burun akıntısı, boğaz ağrısı ve kuru öksürük genellikle başlangıçta varken bazen sistemik semptomlar daha ön plandadır. Üst solunum yolu enfeksiyon bulguları oluşturabileceği gibi, bronşiyolit veya pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonu da yapabilir. Birçok solunum yolu virusundan farklı olarak influenza yüksek ateş, kırgınlık, miyalji ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlara daha çok sebebiyet verir. Karın ağrısı, kusma ve ishal çocuklarda görülebilirken, bazı çalışmalarda gösterilmiş ki ishal 2009 H1N1 suşunda mevsimsel influenzadan daha siktir (5). Komplike olmayan vakalarda hastalık hafif üst solunum yolu enfeksiyonu olarak ortaya çıkar, ateş 3-4 günde geriler ve hastalık 7-10 günde tamamen iyileşir (6). Bazı hastalarda kuru öksürük daha uzun sürer (13). Akut miyozit baldır hassasiyeti ile karakterizedir ve yürüme-yi reddetme de tanımlanmıştır (3). İnfantlarda yüksek ateş ve toksik görünüm ile sepsis benzeri bir klinik tabloya neden olabilir (3,5). Ayrıca grip, çok bulaşıcı bir hastalık olması nedeniyle çevrede de benzer şikâyetlere sahip insanlar genelde tarif edilir (5).

Tanı

İnfluenza enfeksiyonunda tanı esasen; influenza mevsiminde, klinik ve laboratuvar bulguları ile influenza tanısını düşünüp, tanı testleri ile doğrulamak şeklinde olur (14). Tanı doğrulama testlerini; hızlı influenza tanı testleri, immün floresan antikor tayini, hızlı hücre kültürü, konvansiyonel viral kültür, serolojik antikor tayini oluşturur (Tablo 1). Eğer mümkünse bu örnekler hastalığın başlangıcından sonraki ilk 72 saatte alınmalıdır çünkü bu süre sonrasında viral çoğalma azalmaktadır (3,5). Hızlı influenza tanı testlerinin spesifitesi %95-100 iken sensitivitesi %50-70, hatta bazı kaynaklarda %10-80 arasındadır (5). İmmün floresan antikor tayini ve hızlı tanı test-

Tablo 1. İnfluenza tanı doğrulama testleri (5).

Test	Örnek Alımı	Test Süresi	Yorum
Hızlı influenza tanı testleri	Nazofarengeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, nazal yıkama, nazal aspirat	< 30 dk	Hızlı sonuç, suboptimal sensitivite
İmmün floresan direk ya da indirekt antikor tayini	Nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama, bronşiyal yıkama, nazal ya da endotrakeal aspirat	1-4 saat	Görece olarak hızlı, laboratuvar tecrübesi gerektirir.
Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR)	Nazofarengeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, nazal yıkama, bronşiyal yıkama, nazal ya da endotrakeal aspirat, balgam	Değişken (genelde 1-6 saat)	Yüksek sensitivite, göreceli hızlı sonuç
Hızlı hücre kültürü	Nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama, bronşiyal yıkama, nazal ya da endotrakeal aspirat	1-3 gün	Virus tip tayini ve antiviral direnç belirleme
Konvansiyonel viral hücre kültürü	Nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama, bronşiyal yıkama, nazal ya da endotrakeal aspirat	3-10 gün	
Serolojik antikor tayini	Akut ve konvalesan seroloji	Akut hastalıkta önerilmez	Rutin önerilmez

lerinin sonuçları klinik bulgulara ve lokal toplumsal influenza aktivitesine göre dikkatli değerlendirilmelidir. Yanlış pozitif sonuçlar düşük influenza aktivitesi süresi boyunca daha sık iken, yanlış negatif sonuçlar influenza aktivitesinin pik yaptığı dönemde daha sık görülür. Tanı ve tedavi kararını verirken pozitif saptanan sonuçları kabul etmek daha doğrudur. Ayrıca yüksek risk grubundaki hastalarda tedaviye başlamak için RT-PZR sonucunu beklememek gerekir. Hem RT-PZR hem de viral kültür yüksek sensitivite ve spesifiteleri nedeniyle önerilen tercihlerdir (3,5). Tanı doğrulama testleri dışındaki testlerde nonspesifik bulgular vardır, rölatif lökopeni sıktır, akciğer grafisinde ateletazi veya infiltrasyon izlenebilir (5).

Ayırıcı Tanı

İnfluenza döneminde odağı bilinmeyen ateş, halsizlik, respiratuvar sistem semptomları ile başvuran hastalarda influenza düşünerek tedavi başlamak, influenza doğrulama testlerine başvurmak gerekir. Semptom ve bulgular diğer respiratuvar viral nedenler olan parainfluenza, human metapneumovirus, adenovirus hatta rinovirus ile karışabilir (5).

Tedavi

İnfluenza tedavisi destek tedavisi ve antiviral tedaviden oluşmaktadır. Destek tedavisinde yeterli hidrasyonun sağlanması önemlidir. Ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyon riski göreceli olarak yüksek olduğu için bunun tanınması, erkenden antibiyotik tedavisi başlanması da destek tedavisinin önemli bir parçasıdır. Düşmüş olan ateşin tekrar çıkması, fizik muayenede bakteriyel enfeksiyon düşündürülen bulgularının varlığı, uzamış ateş durumunda sekonder enfeksiyon varlığı araştırılıp, uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Komplike olmayan influenza hastalığında çocuklarda genelde 48-72 saatte klinik düzelme gözlenir. Bu hastalarda erken başlanan antiviral tedavi semptomların süresini ve komplikasyon olasılığını azaltır (5). Hastanede yatan influenza olgularında destekleyici tedaviler yanında mümkün olan en erken dönemde başlanan antiviral tedavi mortalite ve hastalığın şiddetini azaltır (5,15). Antiviral tedaviye mümkün olan en kısa zamanda, özellikle ilk 48 saat içinde başlanması önerilmektedir. Komplike ve ağır hastalık varlığında, yüksek risk grubu hastalarda, hastanede yatan hastalarda erken tedavi prognozda çok önemlidir (5).

İnfluenza enfeksiyonunda komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar; 2 yaşından küçük çocuklar, kronik akciğer hastalığı (astım dahil) olanlar, kardiyovasküler hastalığı olanlar (hipertansiyon dışında), renal, hepatik, hematolojik (orak hücre anemisi dahil), metabolik bozukluklar (diabetes mellitus dahil), nörolojik ve nörogeleşimsel bozukluklar (serebral palsi gibi beyin, spinal kord, periferik sinir ve kas hastalıkları), epilepsi, inme, mental retardasyon, gelişimsel bozukluk, müsküler distrofi, spi-

nal kord hasarı), primer ve sekonder immün yetersizlikler (ilaca veya HIV enfeksiyonuna sekonder gibi), adolesanlar, gebeler, uzun dönem aspirin tedavisi alan 19 yaşından küçükler, morbid obezler, bakımevinde kalanlardır (5) (Tablo 2).

Hastanede yatanlar, yüksek risk grubundaki hastalar, ağır ve ilerleyici hastalığı olanlarda influenza düşünülüyorsa tedaviye hemen başlanmalı, doğrulama testlerinin sonuçları beklenmemelidir (3,5). İnfluenza virus replikasyonunu inhibe ederek etki gösteren antiviral ilaçlardan piyasada amantadin, rimantadin, zanamivir ve oseltamivir bulunmaktadır. Bunlardan amantadin ve rimantadin M2 inhibitörleri olup sadece influenza A'ya etkilidir, ayrıca 5 yaştan küçük çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır (5,15). Zanamivir ve oseltamivir nöraminidaz inhibitörleri olup hem influenza A hem de influenza B'ye etkilidir. M2 inhibitörlerine yaygın direnç gelişimi ve tedavi başarısızlıkları gözlemlendiğinden son yıllarda kullanımı önerilmemektedir (15). Ağız yoluyla uygulanan oseltamivir ve inhaler şeklinde kullanılan zanamivir günümüzde influenza A ve B tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan ve önerilen temel ilaçlardır. Oseltamivir Aralık 2012'den sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır, ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi preterm ya da term doğan bebeklerde de doğumdan itibaren oseltamivir kullanımına izin vermektedir, çünkü tedavinin yararı olası yan etkilerden daha önemlidir. Oseltamivir tedavide her yaş grubunda kullanılabilirken, profilakside 3 aydan büyük çocuklarda önerilir. En sık görülen yan etkileri; bulantı ve kusmadır. Zanamivir inhalasyon yoluyla alınır, tedavide 7 yaş üzeri, pro-

filakside 5 yaş üzerinde önerilir. En sık görülen yan etkisi; bronkospazmdır (3). Oseltamivir tedavi ve profilaksi dozları Tablo 3'de gösterilmiştir (3,15). Kreatinin klirensi 30 mg/mL'den az olan böbrek yetersizliği olan bireylerde oseltamivir doz ayarlaması gerekirken, karaciğer yetersizliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı konusunda yeterli bilgi yoktur (7,16,17). Önerilen tedavi süresi hem M2 inhibitörlerinde, hem de nöraminidaz inhibitörlerinde 5 gündür. Fakat ağır hastalık durumunda tedavi süresi 10 güne uzatılabilir (5).

Peramivir ise 2010 yılında Japonya ve Kore Cumhuriyeti'nde lisans alan, Aralık 2014 tarihinde FDA tarafından komplike olmayan akut influenza tedavisi için 18 yaş üzerine onay verilen, günde tek doz olarak intravenöz (IV) uygulanan tek nöroaminidaz inhibitörü ilaçtır. Komplike seyreden ciddi influenza tedavisinde peramivir kullanımını konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Kore'den bildirilen, kalp yetersizliği ile başvuran influenza A ilişkili ölümcül seyir gösteren miyokarditli yetişkin bir olgu, IV olarak tek doz peramivir uygulanması ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (18).

Özetle; özellikle 2009 pandemisinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; altta yatan hastalığı olsun ya da olmasın influenza çocuklarda ağır seyredebilmekte hatta mortaliteye neden olmaktadır. Oseltamivir tedavisinin erken başlanması; hastalık şiddetini azaltmakta, sağ kalımı artırmakta, mortalite oranlarını azaltmaktadır (19-24).

Komplikasyonlar

Otitis media ve pnömoni küçük çocuklarda influenza enfeksiyonunun en sık komplikasyonlarıdır. Akut oti-

Tablo 2. İnfluenza için yüksek risk grubu hastalar (4).

- 2 yaştan küçük çocuklar
- Kronik akciğer hastalığı olanlar (astım dahil)
- Kardiyovasküler hastalığı olanlar (hipertansiyon dışında)
- Renal hastalığı olanlar
- Karaciğer hastalığı olanlar
- Hematolojik hastalığı olanlar (orak hücre anemisi dahil)
- Metabolik bozukluğu olanlar (diabetes mellitus dahil)
- Nörolojik ve nörogelişimsel bozukluklar (beyin, spinal kord, periferik sinir ve kas hastalığı olanlar, serebral palsi, epilepsi, inme, mental retardasyon, müsküler distrofi, ağır gelişimsel gerilik, spinal kord hasarı)
- Primer ve sekonder immün yetersizliği olanlar (HIV pozitif olanlar, immün süprese ilaç alanlar dahil)
- Gebe ya da postpartum adolesanlar
- Morbid obezler
- Bakımevinde kalanlar

Tablo 1. Tablo 3. İnfluenza profilaksi ve tedavi için önerilen oseltamivir dozları (3,15).

	Yaş (yıl)	Tedavi dozu (5 günlük)	Korunma dozu (10 günlük)
Oseltamivir, İnfluenza tip A ve B	0-1 yaş		
	<14 gün	3 mg/kg/doz günde bir kez	Uygulanmaz
	<3 ay	3 mg/kg/doz günde iki kez	Uygulanmaz
	3-11 ay	3 mg/kg/doz günde iki kez	3 mg/kg/doz günde bir kez
	1-12 yaş		
	<15 kg	30 mg günde iki kez	30 mg günde bir kez
	15-23 kg	45 mg günde iki kez	45 mg günde bir kez
	24-40 kg	60 mg günde iki kez	60 mg günde bir kez
	>40 kg	75 mg günde iki kez	75 mg günde bir kez
	13-17 yaş ve erişkin	75 mg günde iki kez	75 mg günde bir kez

tis media influenza tanısı almış çocukların %25'inde görülebilir. Pnömoni; primer influenza pnömonisi olabileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona (en sık etken; *Staphylococcus aureus*) bağlı da olabilir. Akut miyozit; kas güçsüzlüğü, kas ağrısı, miyoglobüri ile görülebilir, genelde gastroknemius kasında ve influenza B'ye bağlıdır. Stafilokok kolonizasyonuna bağlı toksin üretimi ile toksik şok sendromu görülebilir. Santral sinir sistemi komplikasyonları (ensefalit, miyelit, Guillain-Barré sendromu gibi) adolesanlardan çok çocuklarda görülür (5). Febril konvülsiyondan ölümle sonuçlanabilen status epileptikusa kadar birçok nörolojik komplikasyon influenzada görülebilir (3). Reye sendromu da influenza enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle influenza tanılı ya da şüpheli hastalara aspirin verilmemelidir (3). Reye sendromu daha çok influenza B ile ilişkilendirilmiştir (5). Miyokardit, kardiyak kas hasarına bağlı EKG değişiklikleri, ritim anomalileri, kardiyak enzimlerde yükseklik de influenza A ve B enfeksiyonlarına bağlı olarak görülebilir (11). İnfluenza özellikle alta yatan kardiyak hastalık (konjenital ya da edinilmiş kapak hastalıkları, kardiyomiyopati), bronkopulmoner displazi, astım, kistik fibrozis, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, hemoglobinopatiler, nörometabolik hastalıklar gibi hastalığı olanlarda daha ağır seyretmektedir (3,5). Primer ve sekonder immün yetersizliği olanlarda da hastalık hem ağır seyretmekte hem de virus atılımı daha uzun olmaktadır (5). İnvazif sekonder enfeksiyonlar veya grup A streptokok, *Staphylococcus aureus* (MRSA dahil), *Streptococcus pneumoniae* veya diğer bakteriyel patojenlerle ko-enfeksiyonlar ağır hastalık ve ölümle sonuçlanabilir (3).

Prognoz

Komplike olmayan influenza hastalarında prognoz genelde iyidir, öksürük ve halsizlik bazen haftalarca sürebilir. Altta yatan hastalığı olmayan hastalarda dahi ağır seyreden influenza enfeksiyonu ölümle sonuçlanabilir (5).

Korunma

Korunmada esas aşılama değildir. İntramüsküler ya da intradermal yapılabilen inaktive influenza aşısı ve intranasal kullanılan canlı atenüe influenza aşısı olmak üzere 2 tür aşı vardır. Geçmişte aşı; influenza A (H3N1), influenza A (H1N1) ve influenza B iki suşundan birini içermekteydi. 2013-2014 yılında her iki influenza B suşu (Yamagata ve Victoria), influenza A (H1N1) ve influenza A (H3N2) suşlarını içeren kuadrivalan aşı üretildi. Sonrasında trivalan canlı atenüe influenza aşısının yerini kuadrivalan aşı aldı, FDA tarafından 2-49 yaş arası onay aldı. Günümüzde inaktive influenza aşısının trivalan ve kuadrivalan formülasyonlarının ikisi de mevcuttur ve intramüsküler formu 6 ay üzeri tüm yaş gruplarında onay almıştır. Yaşı 6 aydan büyük tüm yaş gruplarına yıllık influenza aşısı önerilmektedir (3,5). Çalışmalar göstermiştir ki çocuklarda aşılama ile doğrulanmış influenza hastalığı geçirme oranları %50-80 oranında azalmaktadır. Aşının etkisi hastanın yaşına, risk grubunda olup olmasına ve yıllara göre değişebilir (5). Aşılamaya Eylül ayında ya da aşı piyasaya çıktıktan sonra başlanmalıdır. İlk defa aşılama yapılan 6 ay-8 yaş arası çocuklarda en az 4 hafta arayla 2 kez aşılama yapılmalıdır. Yaşı 9 ve üzeri çocuklarda immünizasyon durumuna bakılmaksızın tek doz aşı yapılmalıdır. İnaktive aşı 6-36 ay arasındaki çocuklarda yarım doz (0.25 mL) şeklinde yapılır (3,5). Son

4 haftada canlı aşı yapılan hastalar, ılımlı ya da ağır ateşli hastalık durumu, salisilat kullananlar, bilinen ya da olası immün yetersizliği olanlar, immün süprese ilaç alanlar, gebeler, gebelik planlayanlar, astım hastaları, yumurta alerji öyküsü olanlar, aspirasyon riski olanlar, solunum fonksiyon bozukluğu olanlara canlı atenüe aşı önerilmez. Çoğu inaktive ve canlı atenüe aşı yumurta içerisinde üretilmesine ve ölçülebilir oranda yumurta proteini içermesine rağmen günümüze kadar ki bilgiler inaktive aşıların tek ve yaşa uygun dozda yapıldığında yumurta alerjisi olanlarda iyi tolere edildiğini göstermektedir. Aynı zamanda yumurta alerjisi olanlarda cilt testi veya iki aşamalı aşılama gibi uygulamalar artık önerilmemektedir. Yumurta alerjisi olanlarda canlı atenüe aşının güvenilirliğini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Yumurta alerjisi öyküsü olanlarda alerjinin ağır olup olmadığı sorgulanmalıdır. Anafilaksi veya ciddi reaksiyon (GIS, solunum, kardiyovasküler sistem bulguları, epinefrin ihtiyacı olması) öyküsü olanlarda alerji bölümüne danışılmalıdır. Hafif reaksiyon (ürtiker gibi) öyküsü olanlarda gerekli önlemler alınarak (resüsitasyon ekipmanının hazır bulundurulması ve aşı sonrası 30 dakika süreyle gözlem) aşı yapılabilir. Aşının kontrendike olduğu durumlarda, yüksek risk grubu hastalarda aşılardan sonraki 2 hafta içerisinde, enfekte kişi ile yakın teması olan yüksek risk grubu hastalarda kemprofilaksi önerilmektedir (3).

Kaynaklar

- Nandhini G, Sujatha S. Epidemiology of influenza viruses from 2009 to 2013- A sentinel surveillance report from Union territory of Puducherry, India. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2015; 8 (9): 718-23.
- Hause BM, Huntimer L, Falkenberg S, Henningson J, Lechtenberg K, Halbur T. An inactivated influenza D virus vaccine partially protects cattle from respiratory disease caused by homologous challenge. *Vet Microbiol* 2017; 199: 47-53.
- American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015: 476-93.
- Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15.
- Pappas DE, Hendley JO. Influenza. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 1598-603.
- Kumar V. Influenza in children. *Indian J Pediatr* 2017; 84: 139-43.
- Cherry JD, Mundi J, Shapiro NL. Influenza. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2326-59.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733-45.
- http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en
- Lau LL, Nishiura H, Kelly H, et al. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1): a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2012; 23: 531-42.
- Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 291-300.
- Li CC, Wang L, Eng HL, et al. Correlation of pandemic (H1N1) 2009 viral load with disease severity and prolonged viral shedding in children. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1265-72.
- Saha A, Jha N, Dubey NK, Gupta VK, Kalaivani M. Swine-origin influenza A (H1N1) in Indian children. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30 (1): 51-55.
- Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012: 1149-59.
- Çiftçi E, Karbuza A, Kendirli T. Influenza and the use of oseltamivir in children. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51 (2): 63-71.
- Buck ML. An Update on Oseltamivir Use in Infants and Children. *Pediatr Pharm. Children's Medical Center, University of Virginia*. 2012; 18 (9).
- Smith JR, Rayner CR, Donner B, Wollenhaupt M, Klumpp K, Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. *Adv Ther* 2011; 28: 927-59.
- Baik SH, Jeong HS, Kim SJ, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ. A Case of Influenza Associated Fulminant Myocarditis Successfully Treated with Intravenous Peramivir. *Infect Chemother* 2015; 47: 272-77.
- Kendirli T, Demirkol D, Yildizdas D, et al. Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e11-7.
- Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010; 362: 45-55.
- Miller RR 3rd, Markewitz BA, Rolfs RT, et al. Clinical findings and demographic factors associated with ICU admission in Utah due to novel 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest* 2010; 137: 752-58.
- Lockman JL, Fischer WA, Perl TM, et al. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: A case series. *Pediatric Crit Care Med* 2010; 11: 173-78.
- Torres SF, Iolster T, Schnitzler EJ, et al. High mortality in patients with influenza A pH1N1 2009 admitted to a pediatric intensive care unit: a predictive model of mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: e78-83.
- Lee N, Cockram CS, Chan PKS, et al. Antiviral treatment for patients hospitalized with severe influenza infection may affect clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1323-24.