

# Pandemik İnfluenza ve Yeni İnfluenza Virüslerine Bağlı Enfeksiyonların Önlenmesi

## Prevention of Infections Related to Pandemic Influenza and New Influenza Viruses

Özlem ŞAHİN,<sup>a</sup>  
Mevlûde KARADAĞ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hemşirelik Bölümü,  
Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği AD,  
Bozok Üniversitesi  
Sağlık Bilimler Fakültesi,  
Yozgat

<sup>b</sup>Hemşirelik Bölümü,  
Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği AD,  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimler Fakültesi,  
Ankara

Received: 20.12.2017  
Received in revised form: 10.03.2018  
Accepted: 13.03.2018  
Available online: 29.03.2018

Correspondence:  
Özlem ŞAHİN  
Bozok Üniversitesi  
Sağlık Bilimler Fakültesi,  
Hemşirelik Bölümü,  
Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği AD,  
Yozgat,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ozlemsahin.os17@gmail.com

**ÖZET** İnfluenza virüsü mutasyona uğraması ve pandemilere neden olması nedeni ile güncelliğini sürdürmekte ve binlerce yıldır insanlığın korkulan hastalığı olmaktadır. Yaygın olarak influenza A, B, C olmak üzere üç tipi bilinmesine karşın; H1N1, H3N2, H5N1, H7N9, H9N2 gibi influenza A'nın diğer alt tiplerinin de salgın yaptığı rapor edilmiştir. İnfluenza, tedavi olmadan genelde bir-iki hafta içerisinde iyileşmekte; fakat yaşlılarda, küçük yaşta ve kronik hastalık öyküsü olanlarda hastane yatışlarında artmaya ve ölüme sebep olmaktadır. Pandemilerin önlenmesinde en iyi yöntem aşılama değildir. Kontrendike olmayan herkese influenza aşısı uygulanabilmektedir. Trivalent inaktif, kuadrivalan inaktif, canlı, subkütan, rekombinant, hücre kültürü bazlı, yüksek doz aşılı bilinen çeşitlerdir. Son çalışmalarda, virüs benzeri partiküller gibi yüksek nötrleştirici antikor titreleri ve kuvvetli koruyucu bağışıklığı indükleyen aşılar, kontrolün sağlanmasında umut verici olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İnfluenza; enfeksiyonun kontrolü; enfeksiyonu önleme

**ABSTRACT** Influenza virus has been updating due to mutation and pandemic, and it has been a feared disease of mankind for thousands of years. As well as there are 3 known types of influenza A, B, C, it has been reported that other subtypes of influenza A, such as H1N1, H3N2, H5N1, H7N9, H9N2. Influenza usually heals within 1-2 weeks without treatment but at a young age, in the elderly and with chronic illnesses in the past causes an increase in hospitalizations and death. To prevent pandemics is the best way vaccination. Anyone who is not contraindicated may be applicable influenza vaccine. The trivalent inactive, quadrivalent inactive, live, subcutaneous, recombinant, cell culture based, high dose vaccines are known varieties. In recent studies, like virus-like particles (VLPs) vaccine that induces high neutralizing antibody titers and strong protective immunity is promising to provide control.

**Keywords:** Influenza; infection control; infection prevention

## İNFLUENZA (GRİP)

İnfluenza virüsünün neden olduğu influenza; çoğunlukla akut, bulaştı-  
cılığı yüksek ve solunum problemlerine neden olan, küresel olarak do-  
laşan bir hastalıktır. İnfluenza virüsü, iklim ve influenze geçişini  
etkileyen diğer faktörlere bağlı olarak mevsimlik ya da mevsimsel olmayan  
yıllık salgınlara neden olmaktadır. Antijenik drift olarak bilinen, sık sık ya-  
pılan antijenik mutasyonlara maruz kalan influenza virüsü, yıldan yıla fark-  
lılaşmaya sebep olmakta ve yıllık aşı tasarımı ve üretimi için zorluklar  
yaratmaktadır. Ek olarak influenza, insanda daha önceden az var olan bağış-  
ıklığa karşı, yüzey glikoproteinli virüs antijenik drift ya da genetik yeniden  
sınıflandırma aracılığı ile yeni bir virüs ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> İnfluenza; hafif

seyirli spontan gerileyen hastalık tablosundan, ölümcül hastalık tablosu gibi geniş bir yelpazeye sahip ve kendi kendini sınırlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>2</sup>

Günümüzde influenzanın bilinen A, B ve C olmak üzere üç alt tipi bulunmakta olup; dahası yüzey proteinleri A ve B tipinde nörominidaz (NA) ve hemaglutinin (HG), C tipinde ise ek olarak hemaglutinin-esteraz füzyonu görülebilmektedir. Sıklıkla influenza A tipinin iki alt tipi (H1/N1, H3/N2) baskın olmakta ve günümüzde dolaşımda bulunmaktadır. Yıllık global mevsimsel influenza prevalansının erişkinlerde %5-10, çocuklarda %20-30 olduğu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde influenzanın yaklaşık 3-5 milyon ciddi hastalığa neden olacağı ve yıllık 250.000 ila 500.000 ölümle sonuçlanacağı öngörülmektedir.<sup>3</sup>

## ■ PANDEMİNİN TARİHÇESİ

Yeni influenza virüsü, insandan insana verimli ve sürdürülebilir şekilde yayılır ise, küresel bir salgına neden olabilmektedir. Son 100 yılda; 1918 yılında H1N1 İspanyol influenzası, 1957 yılında H2N2 Asya influenzası, 1968 yılında H3N2 Hong Kong influenzası ve 2009 yılında H1N1 domuz gribi olmak üzere dört influenza salgını meydana gelmiştir. İnfluenza direkt olarak kuş barınağından (1918) kuş virüsü ve insan suşu arasında (1957 ve 1968) ya da domuzlarda influenza virüsünün yeniden sınıflandırılması yoluyla her seferinde yeni bir pandemi olarak ortaya çıkmıştır. Her pandemi sırasında da bakteriyel pnömoni ile ilişkili olan önemli miktarda morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. En şiddetli salgın, 1918 yılında meydana gelmiş ve dünya çapında 50 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuştur. Her pandemiyi izleyen yıllarda, pandemik suşun torunları (insanlarda yeni bir viral soy) ya önceden dolaşan suşlarla değişmiş ya da birlikte dolaşmıştır. Hâlen, salgın H1N1 (H1N1 pdm09) influenza A virüsü, H3N2 ve influenza B virüsleriyle birlikte dolaşım hâindedir.<sup>4</sup>

## ■ DÜNYADA SON DURUM

Eylül 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında, influenza aktivitesi Afrika, Amerika Birleşik Devletleri

(ABD), Asya, Avrupa ve Okyanusya'da bildirilmiştir. Genel olarak etkinlik geçen yılın aynı dönemine göre daha yüksek saptanmıştır. Güney yarımkürede influenza aktivitesi çoğu ülkeden düşüktür; bununla birlikte, Eylül ayında Güney Afrika'da, Eylül ve Ekim ayında Avustralya'da bölgesel salgınlar devam etmiştir. Kuzey yarımkürede, Ekim-Kasım aylarında Asya ve Avrupa'da influenza aktivitesi başlamış ve çoğu ülkede Aralık ayına kadar artış olmuştur. Tropik ve subtropikal iklimli birçok ülkede influenza, tüm raporlama döneminde dolaşıma girmiştir.<sup>5</sup> İnfluenzanın alt türlerinin, haftaya göre görülme sayılarının 51. hafta itibarıyla pik yaptığı, ayrıca influenza A ve B'nin dolaşımda birlikte olduğu görülmektedir (Şekil 1).<sup>6</sup>

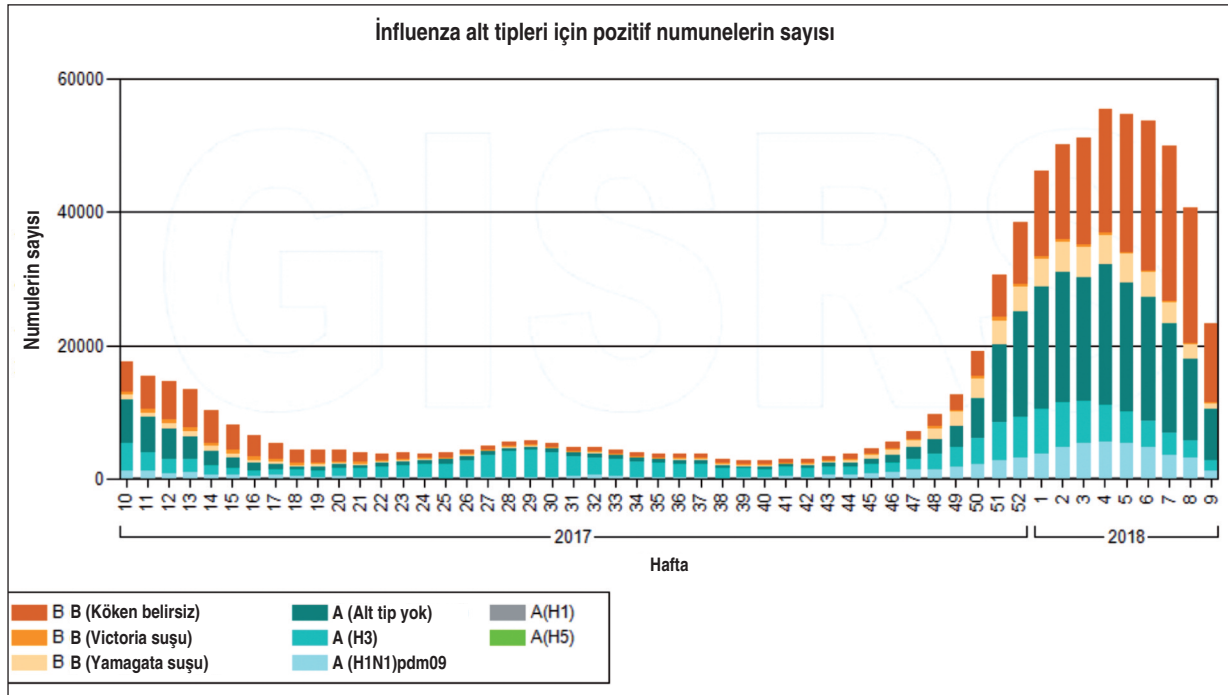
## ■ İNFLUENZA TİPLERİ

### İNFLUENZA A VİRÜSÜ

İnfluenza A, yüzey glikoproteinleri olan HG ve NA yapılarının farklı birliktelikleri nedeni ile antijenik özellikleri tamamen farklı olan alt tiplere ayrılmaktadır. İnfluenza A'da kuştan (yaban ördeği, kaz, kuğu, martı gibi yaban su kuşlarında) izole edilmiş 16 farklı HG ve dokuz farklı NA (H1-H16 ve N1-N9) mevcut iken, yarasadan izole edilmiş iki farklı HG ve NA (H17/H18 ve N10/N11) bulunmaktadır. Bazı alt tipler domuz (H1, H3, N1, N2), at (H3N8, H7N7) ve köpek (H3N8) gibi memeli hayvanlarda görülmektedir. İnsanlardan çeşitli alt tipler (H1, H2, H3, H5, H7 ve H9) izole edilmişse de sadece üç HA (H1, H2 ve H3) ile iki NA (N1, N2) alt tipi salgınlara neden olmaktadır. İnfluenza A'nın iki alt tipi (H1N1 ve H3N2) ile influenza B virüslerinin antijen bakımından farklı iki soyu (Victoria ve Yamagata) insanda dolaşmaktadır. İnfluenza B ve C virüslerinin tanımlanmış alt tipi bulunmamaktadır.<sup>4</sup>

### H1N1 İnfluenza Virüsü

Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri tarafından, Nisan 2009 tarihi ortalarında, ABD'de Kaliforniya'nın güney bölgesindeki iki çocukta ateşli solunum yolu rahatsızlığına neden olan hastaların, genetik olarak benzer influenza A (H1N1) domuz



ŞEKİL 1: İnflüzanın dünyada küresel dolaşımı.

gribi virüsü taşıdığı saptanmıştır. 21 Mayıs 2009 itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından; Yunanistan'da 11.034 hasta 85 ölüm, Meksika'da 3.892 hasta 75 ölüm, ABD'de 5.710 hasta sekiz ölüm olmak üzere 41 ülkede vaka görülmüş, Faz 5 olarak güçlü alarm verilmiştir (Faz 5: Bir DSÖ bölgesinde iki veya daha fazla ülkeden insandan insana yayılım). İnflüenzalı birey öksürdüğünde ya da hapşırduğunda virüs yayılmaktadır. Burnuna veya gözlerine dokunarak ya da dokunduğu objeler aracılığıyla bulaştırılabilmektedirler. Ek olarak, insandan domuzlara da yayılmaktadır. Bazı çalışmalarda, bulaştırıcılığın semptomlar gelişmeden bir gün önce başlayarak hastalandıktan yedi gün sonrasına kadar devam edebileceği gösterilmiştir. Çocuklar, özellikle de daha küçük çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış hastalar daha uzun süre bulaştırıcı olabilmektedirler.<sup>7</sup>

Dünya pandemisinden sorumlu suş olan H1N1, domuzdan köken alan influenza, Nisan 2009 tarihinde Meksika ve ABD arasındaki sınır bölgesinde tanımlanmıştır. İki aylık bir süreçte 21. yy'ın ilk pandemisi olup, 214'ten fazla ülkeyi etkilemiş ve 18.449'den fazla kişinin ölümüne neden olmuştur.<sup>8</sup>

### H3N2 İnfluenza Virüsü

İnfluenza A virüslerinin insanlar ve domuz konakları arasında geçişi yaygındır. 1968 yılındaki pandemik acil durum sonrasında, 1969 yılında Tayvan'daki domuzlar arasında insan influenza A (H3N2) virüsü hemen belirlenmiştir. O zamandan beri, H3N2 virüsünün varyasyonları, Avrasya Kıtası'nda domuzlardan düzenli olarak izole edilmiştir.<sup>9</sup> İnfluenza A (H3N2) virüslerinin, yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. 2014 sezonunda Güney yarımkürede, özellikle Güney Amerika'da Southern Cone ve Brezilya'da dolaşan influenza alt türleri arasında baskın hâle gelmiştir. Halk sağlığı üzerindeki önemli etkisinden dolayı, virüs karakterizasyonu için yöntemlerin sürekli geliştirilmesi ve dolaşımdaki virüsler ile aşı suşları arasındaki eşleşmenin değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>10</sup> İnfluenza virüsünün rölatif prevalansı mevsime göre değişmekle birlikte; influenza A (H3N2) virüsleri, Tayvan'da 2004-2005 ve 2006-2007 sezonlarında en büyük salgınını sıklıkla influenza B virüsleri ile birlikte sikluslamıştır.<sup>11</sup>

### H5N6 İnfluenza Virüsü

Son zamanlarda ortaya çıkan en yeni influenza virüsüdür. Bu virüs 2014 Mayıs tarihinde sadece Çin'de rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonun çapraz tür enfeksiyon olduğuna inanılmaktadır. İlk kayıtlanan vaka; ölümle sonuçlanan, akut solunum yetmezliği ve pnömoni ile görülen erkek hasta olmuştur. H5N6 influenza virüsü kuş için birincil virüstür. İlginç bir görüş, kuş H5N6 influenza virüsünün düşük virülan bir suş olduğudur. Kuş kuşağında şiddetli hastalığa neden olmamaktadır. Bununla birlikte, insanda görülen klinik tablo ciddi gibi gözükmetedir.<sup>12</sup> 27 Eylül 2016 tarihinden, 27 Şubat 2017 tarihine kadar A (H5N6) enfeksiyonu bulunan iki insan vakası Çin'de rapor edilmiştir.<sup>5</sup>

### H5N1 İnfluenza Virüsü

1997 yılında Hong Kong'daki üç yaşındaki bir çocukta solunum yolu hastalığı gelişmiş ve akut solunum yetmezliğinden ölmüştür. Bu hastadan izole edilen bir influenza virüsünde, tamamen kuş gribi virüsü genlerinden olan H5N1 kuş gribi A'nın ilk tespiti yapılmıştır. DSÖ'ye göre; Endonezya, Vietnam ve Mısır'daki en fazla vakayla 3 Ekim 2016 itibarıyla 16 ülkede influenza A H5N1 enfeksiyonundan 856 vaka ve 452 ölüm meydana gelmiştir. Yüz yirmi insan vakasının tipik olarak kuş satıcıları, hasta kuşları tüketime hazırlayan ve öldüren ve kümes hayvanları ile teması ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda H5N1 enfeksiyonu, hastalığın hızla ilerlemesi ile iki-beş gün inkübasyon periyodundan sonra başlamakta, solunum yetmezliği ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sık görülmektedir. Ölüm oranı %60'a kadar çıkmaktadır. Bildirilen vakaların %90'ından fazlası 40 yaşından küçük bireylerde görülmektedir. H5N1, H5N2 ve H5N8 virüsleri ABD'de kuşlarda saptanmış ve Avrupa'daki kuşlarda H5N8 virüsleri bulunmuştur, ancak insan maruziyetleri belgelenmiş olmasına rağmen bildirilmemiştir.<sup>4</sup>

### Yeni H7N9 Virüsünün Oluşumunu Kolaylaştıran H9N2 İnfluenza Genotipinin Evrimi

H9N2 tavuk virüslerinin prevalansının ve evriminin, yeni H7N9 virüslerinin oluşumunu nasıl kolaylaştırdığı tam olarak anlaşılammıştır. H7N9

insanlarda ortaya çıkmadan önce 2010/13 yıllarında Çin'de tavuk çiftliğinde salgına neden olmuştur. Kümes hayvanlarındaki H9N2 influenza virüsünün prevalansı ve çeşitliliği pandemik potansiyele sahip yeni genetik grubun ortaya çıkmasında önemli bir erken uyarı sağlayabilmektedir. H9N2 influenza virüsü kuşlar için düşük patojenite gösteren, başta tekrarlayan üst solunum yollarında olmak üzere hafif ve semptom vermeyen bir virüstür. 2013 yılında Çin'in doğusunda ilk kez H7N9 kaynaklı olarak; insanda enfeksiyon, ciddi solunum yetmezliği ve ölüm rapor edilmiştir. 11 Mart 2014 tarihi itibarıyla 375 insanı enfekte edip, 115'inin ölümüne neden olmuştur. Yeni bir H7N9 kuş virüsü insan enfeksiyonunun ortaya çıkışı Çin'de pandemik bir endişe yaratmıştır.<sup>13</sup>

### İNFLUENZA B VE C VİRÜSÜ

Grip B, iki ayrı evrim B/Yamagata ve B/Victoria soyundan oluşmaktadır. Bu iki soy 1980'li yıllardan beri birlikte dolaşıma girmiştir. Hâkim olan soylar her yıl değişebilmektedir.<sup>13</sup> Son 10 yılda, pandemik potansiyeli nedeni ile araştırmalar ağırlıklı olarak influenza A üzerinde yoğunlaşmıştır. Çeşitli çalışmalar influenza B virüslerinin neden olduğu salgın hastalıkların beklenenden daha güçlü ve daha büyük etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Fakat influenza B virüsünün influenza A'dan daha az salgın yaptığı, influenza B ile ilişkili morbidite ve mortalite genellikle influenza A'nın neden olduğu hastalıktan daha düşüktür.<sup>15</sup> Buna ek olarak, 1980'lerin ortalarından beri, aynı anda dolaştığı bilinmektedir.<sup>14</sup>

Mosnier ve ark.nın, Fransa'da dokuz influenza mevsimi (2003-2013) boyunca influenza B'nin prevalansını inceledikleri çalışmada; 37,801 vakanın 12.036'sının virolojik olarak doğrulanmış influenza vakası, 3.576 (influenza vakalarının %29,7'si)'sında influenza B vakası olduğu saptanmıştır. İnfluenza B virüsleri, altı sezon boyunca önemli ölçüde dolaşıma girmiştir. Her mevsim için influenza B salgını, influenza A salgınından sonra zirveye ulaşmıştır. İnfluenza B, okul yaşındaki çocuklarda çok yaygındır; ancak diğer yaş gruplarını da etkilediği belirlenmiştir.<sup>16</sup>

2014-15 influenza salgını sezonunda, Romanya'da bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunda çok sa-

yıda hastanede yatan erişkinlerde influenza B virüsüyle ilişkili nörolojik bulgulara teşhis konulmuştur. İnfluenza B virüsü laboratuvar tanısı konmuş 32 hastanın 7 (dört hasta)'sinde ensefalit, olası ensefalit (iki hasta) ve serebellar ataksi (bir hasta) olarak teşhis edilen nörolojik komplikasyonlar görülmüş, hastaların ikisi ölmüştür. Virüs dizilemesi, 4 hastada B/Phuket/3073/2013 suşunu temsilen influenza virüsü B (Yam) suşu tanımlanmıştır. Hastalardan hiçbiri influenzaya karşı aşılınmamıştır. Bu sonuçlar, influenza B virüsünün ciddi bir klinik gidişe neden olabileceğini ve ensefalit için etiyolojik bir faktör olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>16</sup> Pandoa ve ark., 26 ayakta klinikten 1.919 hastanın nazofarengeal sürüntü topladığı hastaların 11 (%0,6)'i hem influenza A (H1N1) pdm 2009 hem de influenza B/Victoria virüsleriyle birlikte saptanmıştır. Ko-enfeksiyonun sadece bağışıklığı baskılanmış bireylerde değil, aynı zamanda bağışıklığı taşıyan hastalarda da ortaya çıkabileceğini savunmuşlardır.<sup>17</sup>

İnfluenza tipi C virüsü daha az sıklıkla saptanmakta ve genellikle hafif enfeksiyonlara neden olmakta ve daha az halk sağlığını etkilemektedir (bkz. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> Erişim Tarihi: 23.11.17.).

Japonya'daki çocuklarda influenza C virüslerinin uzun süre izlenmesi, kış veya erken yaz salgınlarının bir veya iki yıllık aralıklarla ortaya çıktığını ortaya koymuştur. İnfluenza C virüsü, antijenik ve hemaglutinin-esteraz gen dizisi analizine dayanarak; Taylor (Taylor 47), Kanagawa (KA76), Yama-

gata (YA81), Mississippi (MS80), Aichi (AI81) ve São Paulo (SP82) olmak üzere altı antijenik soyla temsil edilmektedir. Japonya'da yapılan bir araştırmada, iki farklı influenza C virüsü suşu arasındaki yeniden sınıflandırmanın sıklıkla ortaya çıktığı ve influenza C virüslerinin genom kompozisyonunun insanlarda yayılma kabiliyetlerini etkileyebileceği öne sürülmüştür.<sup>18</sup>

## İNFLUENZA SÜRVEYANSI

2015-2016 yılları arasında, influenza sezonunda influenza referans laboratuvarında 20. hafta itibarıyla toplam 2024 burun sürüntüsü incelenmiş olup, örneklerin 610 (%30)'unda influenza olduğu belirlenmiştir. İnfluenza suşlarının alt tip dağılım oranlarının; influenza A (H1N1) pdm09 319 (%52), influenza A H3N2 201 (%33) ve influenza B 90 (%15) olduğu saptanmıştır (Tablo 1). 2015-2016 yılları arasında, influenza sezonu İnfluenza Referans Laboratuvarı'nda yatış olan hastaların örneklerindeki influenza pozitifliği 0-4 bulunmuştur; 5-14, 15-64, 65 ve üzeri yaş gruplarında dağılım oranlarına bakılmış olup, yaş aralığı 15-64 yıl olan hastalarda en fazla pozitiflik olduğu belirlenmiştir. influenza A (H1N1) pdm01 her yaşta görülmekte olup, 65 yaş ve üstünde influenza A (H3N2) suşunun daha çok olduğu belirlenmiştir.<sup>19</sup>

## GENEL BULGULAR VE SEMPTOMLAR

Bir-dört günlük inkübasyon süresinden sonra ani başlayan yüksek ateş, öksürük (genellikle kuru), baş

**TABLO 1:** 2015-2016 yılları arasında influenza surveyans sonuçları.

2015-2016 sentinel surveyans	İnfluenza referans laboratuvarı, İstanbul	Avrupa	Amerika Birleşik Devletleri
İncelenen örnek sayısı	940	50.861	68.886
İnfluenza pozitifliği	217 (%23,1)	18.640 (%36,7)	26.538 (%38)
İnfluenza A	170 (%78,3)	10.496 (%56,3)	18.78 (%70,8)
Tiplendirme yapılan	170	10.030	18.437
İnfluenza A (H1N1) pdm09	87 (%51,2)	8.665 (%86,4)	14.877 (%80,7)
İnfluenza A (H3N2)	83 (%48,8)	1.365 (%13,6)	3.560 (%19,3)
İnfluenza B	47 (%21,7)	8.144 (%43,7)	7.757 (%29,2)
Soyu belirlenen	27	4.119	4.912
B/Victoria	27 (%100)	3.974 (%96,5)	1.545 (%31,5)
B/Yamagata	0	145 (%3,5)	3.367 (%68,5)



ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, hâlsizlik, boğaz ağrısı ve burun akıntısı ile karakterizedir. Çoğu kişi tıbbi tedaviye gerek kalmadan bir hafta içinde iyileşmektedir. Yıllık epidemiler tüm yaş gruplarını ciddi şekilde etkileyebilmektedir, ancak özellikle iki yaşın altında, 65 yaşın üzerinde ve kronik kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, kan ya da metabolik hastalıkları veya bağışıklık yetersizliği olanlarda ağır seyretmekte ve ölüme yol açabilmektedir.<sup>20</sup>

## RİSK GRUBU

Altmış beş yaşın üzerindeki kronik hastalıkları olanlarda, 10 yaşın altındaki çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde bu enfeksiyonlara maruz kalma ve komplikasyonların ortaya çıkma riski yüksektir. Dünyada, erişkinlerin %10'unda ve çocukların yaklaşık %20'sinde her yıl influenza enfeksiyonu görülmektedir.<sup>2</sup>

Yalçın ve ark.nın çalışmasında 2016 yılı kış sezonunda bir hastaneye grip şüphesi ile başvuran 34 hastadan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmıştır. Hastaların 20 (%57,1)'sinde komorbid hastalık bulunduğu, 20 (%57,1)'sinin akciğer grafisinde infiltrasyon görüldüğü, nazofarengeal sürüntü sonuçlarında 9 (%26,4) hastada H1N1, 7 (%20,5) hastada H3N2, 3 (%8,8) hastada influenza B bulunduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışma bulguları incelendiğinde; sekiz hastanın öldüğü, komorbiditesi olan hastalarda mortalitenin yüksek bulunduğu (n=8, p= 0,008) ve hastaların yoğun bakım ünitesine yatışında beyaz küre, nötrofil, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz değerlerinde anormallik, komorbidite durumu ve akciğer grafisinde infiltrasyon olmasının (p = 0.02) etkin rolü olduğu belirlenmiştir.<sup>2</sup>

İmmün yetmezliği olan bireylerin hastaneye yatış sürelerinde uzamaya neden olmakta, yoğun bakım ve ventilatörle izlem gerektirmektedir. Aynı zamanda, virüsün çoğalması sırasında antijenik driftlerin oluşmasıyla viral tedaviye direnç olabilmekte ve çoklu enfeksiyon gelişebilmektedir.<sup>2,20</sup>

## BULAŞ

İnfluenza virüslerinin, aksırma ya da öksürmeyle birlikte saçılan damlacık partikülleriyle kişiden ki-

şiye geçişi görülmektedir. Bu damlacık partikülleri solunumla taşınabileceği gibi ortamdaki nesnelere eller vasıtasıyla da taşınabilmektedir. Virüs el sıkışma ile geçiş yapabileceği gibi; ağız, burun ve göz yoluyla da bulaşabilmektedir. Bulaştırıcılık süresinin klinik bulguların ortaya çıkmasından bir gün önce başladığı beş-yedi gün sonrasına kadar sürdüğü bilinmektedir.<sup>21</sup> Yapılan çalışmalarda, bulaştırıcılık süresi 6,4 iken bu grup hastalarda 19 güne kadar uzadığı bilinmektedir.<sup>2,22</sup>

## İNFLUENZA TEDAVİSİ

İnfluenzaya karşı müdahale eylemlerinin agresif olması gerekmektedir, ancak yerel koşullara bağlı olarak ülkeler ve topluluklar arasında değişiklik gösterebilmektedir. Topluluklar, işletmeler, ibadet yerleri ve okullarda bu salgının yayılmasını engellemek için harekete geçilmelidir. Viral yayılmadan kaçınma, yeni bir pandemi önlemek için en uygun yoldur.<sup>7</sup> Aşılama ile influenza enfeksiyonunun oranında azalma, erken tanılama ile antibiyotik kullanımında azalma sağlayacaktır. Ciddi klinik vakalarda influenza'nın erken teşhisi, uygun antiviral tedavinin uygulanmasına imkân sağlayacaktır.<sup>2</sup>

Akers ve ark.nın retrospektif yaptığı çalışmada, influenza'nın erken tanınması hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Ancak influenza tanısının zamanlamasında ölüm, izolasyon önlemlerinin süresi, antibiyotik kullanımı ile ilgisi olmadığı saptanmıştır.<sup>23</sup>

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Ağır influenza hastalarında destekleyici tedaviler yanında, mümkün olan en erken dönemde başlanan antiviral tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır.<sup>24</sup> Siston ve ark.nın, ABD'de takip ettiği influenza A(H1N1) teşhisi konulan 788 gebe kadında erken antiviral başlamasının ölüm oranını azalttığı saptanmıştır.<sup>25</sup>

İnfluenza virüs replikasyonunu inhibe ederek etki gösteren antiviral ilaçlardan amantadin, rimantadin, zanamivir ve oseltamivir piyasada bulunmaktadır. Bunlardan ilk ikisi M2 inhibitörleri olup; sadece influenza A'ya etki gösterirken, zanamivir ve oseltamivir nöraminidaz inhibitörleri olup

**TABLO 2: Erişkin Bağışıklama Rehberi.<sup>27</sup>**

Aşı tipi	Hedef Popülasyon	Uygulama yolu	Notlar
Trivalan inaktif aşı*	6 aydan itibaren	İntramusküler	İki influenza A, bir influenza B suşu içerir.
Kuadrivalan inaktif aşı*	6 aydan itibaren	İntramusküler	İki influenza A, iki influenza B suşu içerir.
Canlı aşı	Sağlıklı, 2-49 yaş	Nazal sprey	Hamileler, ilaç veya hastalığa bağlı olarak bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde önerilmez.
Subkutan aşı*	Genel (18-64 yaş arasına onaylanmıştır)	Subkutan	İntramuskülere göre bağışıklığı daha fazla uyarabilir.
Rekombinan aşı	Yumurta alerjisi olanlar için (18-49 yaş arasında onaylanmıştır)	İntramusküler	Yumurta proteini içermez.
Hücre kültürü bazlı	18 yaş üstü	İntramusküler	Pandemi sırasında hızlı aşı üretimine olanak sağlar.
Yüksek doz	65 yaş üstü ve bağışıklık sistemi zayıflamış olanlar	İntramusküler	Yüksek dozun klinik sonuçlarına ilişkin veriler henüz yetersizdir.

\*Ülkemizde bulunan aşılardır.

hem influenza A hem de influenza B'ye etkilidir. M2 inhibitörlerine yaygın direnç gelişimi ve tedavi başarısızlıkları gözlemlendiğinden son yıllarda kullanımını önerilmemektedir.<sup>24</sup>

### İMMÜNOLOJİK TERAPİLER

Ebola, SARS ve H1N1 gibi hastalıkların tedavisinde iyileşme gösteren hastalardan elde edilen plazma kullanılabilir.<sup>26</sup>

### DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

En iyi destek tedavisi; sıvı ve dinlenmedir. Ağrılar için parasetamol ve ibuprofen içerikli ilaçlar önerilebilmektedir. Bol sıvı alımı sağlanmalı ve tütün kullanımından kaçınılmalıdır. Salisilat bileşenli ilaçlar Reye sendromuna olan yatkınlığından dolayı asla kullanılmamalıdır. Hızlı kalp atımı, kan oksijen seviyesinin düşmesi ve solunum zorluğu görülmesi durumunda nazal oksijen takılmalıdır. Ciddi pnömoni ve ağır respiratuar distres sendromu (satürasyon <90, parsiyel O<sub>2</sub> <60) gelişimi söz konusu olduğunda ventilatörle solunum desteği sağlanmalıdır. Sıvı-elektrolit dengesi, uygun besin ve sıvı alımı ile vücut hemodinamisi devam ettirilmelidir.<sup>8</sup>

### AŞI

DSÖ sırasıyla; kuzey ve güney yarımkürede Şubat/Mart ve Eylül aylarında yılda bir kez influenza mevsimlerinde influenza aşısı öneren toplantı düzenlenmektedir. Abraham ve ark.nın, Ağustos 2009'dan Ağustos 2015 tarihine kadar olan MEDLINE literatüründe taradığı 163 İngilizce makalede, aşı etkinliğinin %40-80 arasında değiştiği saptan-

mıştır. Aşılama, hastalığın ciddiyetini azaltma potansiyeline sahiptir ve altı aydan sonra da önerilmektedir. Kaynaklar izin veriyorsa acil servise başvuran her hastaya aşı yapılabilmektedir.<sup>3</sup>

### Aşı Tipleri

Erişkin bağışıklama rehberinin son güncelleme-sinde verilen bilgilere göre, ülkemizde kullanılan aşı tipleri, aşılarda hedef popülasyonu, uygulama yolu ve aşı ile ilgili notlar Tablo 2'de görülmektedir.

Mevsimsel influenza aşılarının çoğu her yıl yaklaşan influenza sezonu için seçilmiş H1N1, H3N2 ve B virüs suşlarının proteinlerini içeren trivalan aşılardır. Trivalan aşılarda yalnızca bir influenza B neslini içermektedir. Son yıllarda, her iki influenza B neslinin de (Victoria veya Yamagata) yaygın olarak hastalığa yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle kuadrivalan influenza aşıları üretilmeye başlanmıştır.<sup>28</sup>

Mc Keage'nin geniş randomize-kontrollü çalışmasında; kuadrivalan influenza aşısının her yaş grubunda tolere edildiği, influenza A'ya karşı koruyuculuğunun trivalan aşılardan az olmadığı, ancak influenza B'ye karşı daha üstün koruyuculuğa sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>29</sup>

### Virüs Benzeri Partiküller Aşısı

Virüs benzeri partiküller [virus-like particles (VLPs)] non-enfektiftir, biyolojik güvenlik sınırlaması nadirdir ve hızlıca üretilmektedir. VLP'ler immünolojik olarak viral antijenlerle ilgili ve yapısal olarak doğaldır. İnfluenza VLP'leri, yüksek

nötrleştirici antikor titrelerini ve kuvvetli koruyucu bağışıklığı indükleyen umut verici bir aşı adayıdır.<sup>30</sup>

## SONUÇ

İnfluenza enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi; sağlıklı kişilerde günlük aktivitelerin kazanılmasıyla, buna bağlı insan gücü ve ekonomik kayıpların, sekonder enfeksiyonların ve buna bağlı antibiyotik kullanımının önlenmesi, yüksek riskli kişileri enfeksiyondan ve komplikasyonlardan koruması için büyük önem taşımaktadır.<sup>31</sup>

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Özlem Şahin, Mevlüde Karadağ; **Kaynak Tarayması:** Özlem Şahin, Mevlüde Karadağ; **Makalenin Yazımı:** Özlem Şahin, Mevlüde Karadağ; **Eleştirel İnceleme:** Mevlüde Karadağ.

## KAYNAKLAR

- Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza: a global perspective. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(4):911-36.
- Yanık Yalçın T, Yıldırım D, Parlak M, Özcan MM. Evaluation of patients with suspected influenza in the 2016 winter season. *J Clin Anal Med* 2017;8(5):436-9.
- Abraham MK, Perkins J, Vilke GM, Coyne GJ. Influenza in the Emergency Department: vaccination, diagnosis, and treatment: clinical practice paper approved by American Academy of Emergency Medicine Clinical Guidelines Committee. *J Emerg Med* 2016;50(30):536-42.
- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017;390(10095):697-708.
- World Health Organization (WHO). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. WHO; 2017. p.1-7.
- World Health Organization (WHO). Influenza laboratory surveillance information by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). WHO; 2018. Erişim Tarihi: 10.03.2018.
- Dotis J, Roilides E. H1N1 influenza A infection. *Hippokratia* 2009;13(3):135-8.
- Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza. *Ann Global Health* 2015;81(5):645-53.
- Lin JH, Chiu SC, Cheng JC, Chang HW, Hsiaob KL, Lin YC, et al. Molecular epidemiology and antigenic analyses of influenza A viruses H3N2 in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):214-22.
- Resende PC, Motta FC, Born PS, Miranda M, Siqueira MM. Whole-genome sequences of influenza A(H3N2) viruses isolated from Brazilian patients with mild illness during the 2014 season. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015;110(1):148-50.
- Zhu W, Yang S, Dong L, Yang L, Tang J, Zou X, et al. The repeated introduction of the H3N2 virus from human to swine during 1979-1993 in China. *Infect Genet Evol* 2015;33:20-4.
- Joob B, Viroj W. H5N6 influenza virus infection, the newest influenza. *Asian Pac J Trop Biomed* 2015;5(6):437.
- Pu J, Wang S, Yin Y, Zhang G, Carter RA, Wang J, et al. Evolution of The H9N2 influenza genotype that facilitated the genesis of the novel H7N9 virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(2):548-53.
- Mosnier A, Daviaud I, Casalegno JS, Ruetsch M, Burugorri C, Nauleau E, et al; Regional Groups for Influenza Surveillance. Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Med Mal Infect* 2017;47(1):11-7.
- Pan Y, Deem WM. Prediction of influenza B vaccine effectiveness from sequence data. *Vaccine* 2016;34(38):4610-7.
- Popescu PC, Florescu SA, Lupulescu E, Zaharia M, Tardei G, Lazar M, Ceausu E, Ruta SM. Neurologic Complications of Influenza B Virus Infection in Adults, Romania, Emerging Infectious Diseases, 2017;23(4):574-81.
- Pando R, Drori Y, Friedman N, Glatman-Freedman A, Seftly H, Shohat T, et al. Influenza A(H1N1)Pdm 2009 and influenza B virus co-infection in hospitalized and non-hospitalized patients during the 2015-2016 epidemic season in Israel. *J Clin Virol* 2017;88:12-6.
- Potdar VA, Hinge DD, Dakhve MR, Manchanda A, Jadhav N, Kulkarni PB, et al. Molecular detection and characterization of influenza 'C' viruses from western India. *Infect Genet Evol* 2017;54:466-77.
- Meşe S, Uyanık A, Asar S, Ağaçfıdan A, Yenen OŞ. [Influenza surveillance data of influenza reference laboratory for 2015-2016 flu season]. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(4):172-80.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS). Influenza ve Avian Influenzanın Mikrobiyolojik Tanısı. Mikrobiyolojik Tanımlama/Viroloji; 2015-2018. p.17.
- İnanç Balkan İ. [Pandemic flu]. *J Exp Clin Med* 2012;29:193-200.
- Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):214-24.
- Akers EI, Weber R, Sax H, Böni J, Trkola A, Kuster PS. Influence of time to diagnosis of severe influenza on antibiotic use, length of stay, isolation precautions, and mortality: a retrospective study. *Influenza Other Respi Viruses* 2017;11(4):337-44.
- Çiftçi E, Karbuz A, Kendirli T. [Influenza and the use of oseltamivir in children]. *Türk Pediatrisi Ars* 2016;51:63-71.



25. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303(15):1517-25.
26. Keyvan E, Yurdakul O. [Avian influenza and effects on the human health]. *Lalahan Hay Araşt Enst Derg* 2016;56(2):70-7.
27. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Erişkin Bağışıklama Rehberi. 2. Güncelleme. İstanbul: Gülmat Matbaacılık; 2016. p.89.
28. Akpınar EE. [Influenza vaccine last decision: is it necessary or not?]. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2(1):92-7.
29. McKeage K. Inactivated qadivalent split-virus seasonal vaccine (Fluarix® quadrivalent): a review of its use in the prevention of disease caused by influenza A and B. *Drugs* 2013;73(14):1587-94.
30. Lee GJ, Quan FS. Protection induced by early stage vaccination with pandemic influenza virus-like particles. *Vaccine* 2016; 34(33):3764-72.
31. Us D. [Neuraminidase inhibitors in influenza prophylaxis and treatment]. *Mikrobiyol Bült* 2001;35:171-81.