

# İNFLUENZA (GRİP) NEDİR, NE DEĞİLDİR ?

Doç. Dr. Selma Tosun

SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

selma.tosun@yahoo.com

## İÇİNDEKİLER

- 2 İnfuenza
- 3 İnfuenza Virüslerinin Adlandırması Nasıl Yapılmaktadır
- 3 Tarihçe
- 4 Dünyada Ve Ülkemizde Mevcut Durum
- 5 İnfuenza Nasıl Bulaşır?
- 5 Hastalık Mekanizması?
- 5 İnfuenza Belirtileri Nelerdir?
- 6 İnfuenza-Soğuk Algınlığı Farkları?
- 6 Tanı
- 6 İnfuenza, Başka Hastalıklara Neden Olabilir Mi?
- 7 İnfuenzadan Nasıl Korunmak Gerekir?
- 7 İnfuenza Aşılması
- 8 Aşı Yapılma Zamanı
- 9 İnfuenza Aşısı Grike Yol Açar Mı?
- 9 İnfuenza Aşısı %100 Koruma Sağlar Mı?
- 10 Sağlık Çalışanlarının Aşılması Neden Önemlidir
- 10 Tedavi
- 11 CDC'nin Antiviral Kullanımı Konusundaki Önerileri
- 12 Kaynaklar

## İNFLUENZA

İnfluenza, influenza A ve B virüsleri ile oluşan, hızla yayılan, her yaş grubunda hastalık oluşturabilen; oldukça bulaşıcı, ateşli, akut bir solunum sistemi hastalığıdır. Enfeksiyon sıklığı çocuklarda yüksek olup, ciddi hastalık ve ölüm sıklığı, 65 yaş üzerindeki kişilerde, 2 yaş altındaki çocuklarda ve alitta yatan hastalığı olan yüksek riskli kişilerde daha yüksektir. Üst solunum yollarının diğer enfeksiyon hastalıklarıyla karıştırılsa da kendine özgü şikayet ve bulgularıyla ayırt edilebilen bir hastalıktır. Tanı için virüsü hızlı tespit edebilen hızlı antijen testleri, floresan boyama teknikleri, nükleik asit tanıma yöntemleri ile virüs kültürü ve serolojik yöntemler kullanılabilir. İnfluenza ve komplikasyonlarından korunmanın yolu, korunma önlemlerine uymak (el hijyeni, hastalarla yakın temastan kaçınmak) ve risk grubundaki kişileri aşılaktır.

İNFLUENZA VİRÜSLERİ Orthomyxo viridea ailesinden bir RNA virüsü olan influenza (grip) virüsleri sıklıkla değişime uğrayarak hemen her yıl endemi ve epidemilere yol açan ve zaman zaman ciddi antijenik değişikliğe uğrayarak pandemilere neden olan virüslerdir. Virüsün A, B ve C olarak üç ana tipi ve çok sayıda alt tipi vardır. İnfluenza A ve B insanlarda dolaşan türlerdir. İnfluenza virüsünün antijenik yapısını hücreye yapışma ve membran füzyonunu sağlayan hemaglutinin ile hücreye penetrasyonu sağlayan nöraminidaz adlı yüzey proteinleri belirler. Zarf proteinlerindeki majör değişiklikler antijenik shift (kayma), minör değişiklikler ise antijenik drift (sapma) olarak isimlendirilmektedir. Hemaglutininde küçük ve yavaş gelişen zincir değişiklikleri (antijenik drift: antijenik sapma) hemen her yıl görülmekte olup genellikle lokal kalır veya bazen küçük çaplı epidemilere yol açabilir. Hemaglutinindeki ani ve büyük değişiklikler ise (antijenik shift: antijenik kayma) pandemilere yol açabilmektedir. İnfluenza virüsleri segmentli bir yapıya sahiptir ve bu durum aynı hücrenin birden fazla virüsle enfekte olmasına ve virüsler arasında genetik materyal alışverişine olanak sağlamakta, bu da antijenik kayma denilen ciddi yapı değişikliğiyle sonuçlanmaktadır. Antijenik shift sadece A tipi influenza virüsünde görülür ve influenza virüsünün bir türden diğerine (insan, yaban kuşu, tavuk, ördek, domuz gibi) atlayabilmesini sağlayan genetik değişikliktir. Bu değişim 10-40 yıl gibi düzensiz aralıklarla oluşur ve bu değişimle tümüyle farklı yeni bir influenza virüsü alt tipi meydana gelir. Bu yeni virüse karşı toplumda bağışıklık olmadığı için de tüm dünyayı etkileyen salgınlar (pandemi) meydana gelir. İnfluenza virüsleri insanın yanı sıra kuş, domuz, ördek gibi başka canlıları da enfekte edebildiğinden insan ve hayvan influenza virüsleri arasındaki bu genetik materyal değişimi yeni bir virüsün ortaya çıkmasına neden olmakta ve epidemi ya da pandemiler bu şekilde ortaya çıkmaktadır. Örneğin insanda influenza yapan virüs ile hayvanlarda kuş gribi yapan virüs aynı canlı organizmada (insan, kuş veya domuz vücudunda) bir araya gelirse yani bu canlılar aynı anda her iki virüsle birden enfekte olursa kuş virüsü genleri, insan virüsü genleri ile yeni bir influenza virüsü meydana getirmek üzere karışır (reassortment). Bu yeni suş, aracı konaktan insana yayılabilir, daha sonra insandan insana yayılabilir hale gelecek şekilde değişip, bir pandemiye neden olabilir. Yakın geçmişte yaşanılmış olan kuş gribi ve domuz gribi salgınları bu şekilde oluşmuş antijenik kaymalara

bağlı pandemiler olmuştur. İnfluenza tip A bütün yaş gruplarında orta ve şiddetli derecede hastalığa neden olurken, tip B hafif epidemilere yol açar ve daha çok çocukları etkiler. Tip C insanlarda sık görülmez ve epidemi yapmaz, bu nedenle influenza aşısı içeriğinde de yer almaz(1-3).

### İNFLUENZA VİRÜSLERİNİN ADLANDIRMASI NASIL YAPILMAKTADIR ?

İnfluenza virüsleri isimlendirilirken bazı kurallara uyulmakta, aşı içeriğini belirtirken de bu kurala uygun davranılmaktadır.

Tip Alttip Suş Tanımlaması Örneği

A H3N2 A/Hong Kong/8/68 (H3N2)

Bu adlandırmada en başta yer alan "A" harfi, virüsün influenza A virüsü olduğunu, H hemagglutininini, N ise nöraminidazı göstermektedir. Daha sonra gelen yerleşim alanı adı, virüsün coğrafi orijinini göstermektedir. Bunu izleyen sayılardan ilki virüsün laboratuvar izolasyon numarasını, sonraki sayı ise virüsün izole edildiği yılı göstermektedir. En sonda yer alan kısım ise virüsün alttipini göstermektedir. Yani yukarıdaki örneğe göre açıklanacak olursa A/Hong Kong/8/68 (H3N2): A tipi influenza virüsü/Hong Kong'da bulunmuş/laboratuvar numarası 8/ilk izole edildiği tarih 1968/alt tipi ise H3N2 anlamına gelmektedir.

### TARİHÇE

İnfluenza enfeksiyonunun tarihçesi oldukça eski olup, ilk kez MÖ 412'de Hipokrat tarafından tanımlandığı, birçok tarihçi tarafından ilk influenza pandemisinin 1510 yılında görüldüğü belirtilmektedir(1,4). O zamandan bu yana dünya genelinde 31 ayrı olası influenza pandemisi bildirilmiştir. Bunlardan üçü 20. yüzyılda olmuştur. Bilinen en ciddi pandemi 1918 ve 1919 yıllarında görülen İspanyol gribi diye anılan ve çok sayıda kişinin ölümüne yol açan influenza pandemisidir. Bu salgın sırasında influenza A virüsündeki hemagglutinin (H1) ve nöraminidaz (N1)'in her ikisinde de antijenik shift gözlenmiştir. Bu pandemi sırasında değişik kaynaklarda farklı sayılar belirtilmekte olup, 30-50 milyon (bazı kaynaklara göre 100 milyon) civarı kişinin yaşamını yitirdiği bildirilmektedir. Sonraki yıllarda 1957, 1968 ve 1977 yıllarında da pandemiler yaşanmıştır. Bu pandemilerden 1957 yılında yaşananda H2 ve N2 de shifte bağlı ciddi bir pandemi oluşmuşken, 1968 yılında yaşanan salgında sadece hemagglutininde değişiklik olmuş ve daha hafif bir pandemi yaşanmıştır. 1957 yılındaki Asya Gribi ve 1968 yılındaki Hong Kong Gribi salgınları yaklaşık 1.5 milyon insanın ölümüne, üretim kaybı ve tıbbi bakım olarak 32 milyar dolar kayba neden olmuştur. Daha sonra 1977 yılında yaşanan pandemi H1N1 shifti gözlenmiş ve özellikle daha önce H1N1 virüsü ile hiç karşılaşmamış olan genç kişiler bu salgından etkilenmiştir(5,6). Bu tarihten sonra influenza A H1N1 ve H3N2 subtipleri influenza B virüsleri ile birlikte aynı zamanda ortamda dolaşmaya başlamışlardır. Daha sonra 2009 yılının Mart ayında insan, domuz ve kuş influenza virüslerinin karışımından

oluşan yeni bir influenza virüsü ile yeni bir pandemi (domuz gribi) ortaya çıkmış ve o tarihten sonra pandemik H1N1 virüsü de ortamda dolaşmaya başlamıştır. Daha sonraki yıllarda da 2011 yılından itibaren H3N2 varyant influenza A virüsü (domuz kaynaklı H3N2 influenza A virüsü ile 2009 yılındaki pandemik H1N1 virüsünün birleşmesiyle oluşan yeni bir virüs) ortamda dolaşmaya başlamış, 2012 yılından itibaren bu tür vakalara görülmeye devam etmiştir. Bu virüsün özelliği, diğer domuz kaynaklı influenza virüsleri ile karşılaştırıldığında insanlar arasında yayılma olasılığının daha yüksek oluşu olmakla birlikte, pratikte bu virüsle insanlar arası geçiş gözlenmemiş olması sevindiricidir. Bu virüsle enfekte olan hemen hemen tüm olgularda domuzla doğrudan ya da dolaylı temas öyküsü olması nedeniyle CDC H3N2v influenza virüsünden korunmada domuzla temastan önce ve sonra su ve sabunla el yıkamayı, hayvanların bulunduğu alanlarda yiyip içmeden kaçınmayı ve bu hayvanlarla temastan kaçınmayı, bunlara ek olarak özellikle risk grubundaki kişilerin domuzlarla ve domuz barınakları ile temastan kaçınmasını önermektedir(7). Yakın bir geçmişte (2013 yılında) yeni bir kuş gribi etkeni olan H7N9 influenza A'ya bağlı ilk insan olguları tanımlanmıştır. Bunun ardından yine 2013 yılında Çin'de ilk insan A (H10N8) olgusu bildirilmiş ve 73 yaşındaki bir olgu yaşamını yitirmiştir. A(H10N8), 1965 yılından beri kanatlılarda gözlenen bir virüs olup, bu hayvanlar için patojenitesi düşük olarak bildirilen bir influenza A virüsüdür(8).

### **DÜNYADA VE ÜLKEMİZDE MEVCUT DURUM**

Dünyadaki influenza virüsünün dolanımı birçok ülkede bulunan merkezler tarafından izlenmekte, olgulardan ve sürveyans amaçlı örnekler alınıp mevcut etkenler belirlenmekte, sonraki dönemin olası etkenleri ve aşı içeriği tahmin edilmektedir. Bu kapsamda ülkemizde de bu değerlendirmeler ve bildirimler yapılmaktadır. Ülkemizde influenza virüslerinin tiplendirme çalışmaları ilk kez 2003 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji-İnfluenza Laboratuvarı'nda başlatılmış ve daha sonra 2004 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı ülke genelinde sürveyans çalışmalarına başlanmıştır ve halen Referans Laboratuvarları'nda yapılmaya devam edilmektedir. Yapılan bu izlemlerin sonuçları değerlendirildiğinde son yıllarda influenza sezonunun özellikle 2005 yılından beri ileriye kaymaya başladığı, ocak-şubat aylarında pik yaptığı ve nisan ayına kadar virüsün/virüslerin dolaşımında kaldıkları gözlenmektedir. Dolanımdaki virüsler de yıllara göre belirgin farklılık gösterebilmektedir. Örneğin İstanbul Tıp Fakültesi Viroloji-İnfluenza Laboratuvarı'nın 2003-2015 yılları arasındaki verileri incelendiğinde 2003-2004 sezonunda salgına yol açan influenza virüslerinin %100'ünün influenza A H3N2 olduğu saptanırken, 2009-2010 sezonunda %100'ünün influenza PdmH1N1, 2013- 2014 sezonunda %94 H3N2 %6 influenza B olduğu, 2014-2015 sezonunda ise %43,9 İnfluenza A H1N1, %56 İnfluenza B olduğu belirlenmiştir. Dolanımdaki influenza B suşları arasında da yıllara göre farklılıklar gözlenebilmektedir. Aşı suşu içinde yer alan influenza B Victoria ve Yamagata suşlarının son yıllardaki dolanımına bakıldığında bazı yıllarda Victoria, bazı yıllarda da Yamagata suşlarının dolanımda olduğu gözlenmektedir. Zaten yeni geliştirilen dörtlü influenza aşılarının geliştirilme nedeni bu olup, üçlü influenza

aşılarında influenza B ile ilgili olarak Victoria ve Yamagata suşlarının biri yer almakta iken dördü aşıda her iki suş da yer almaktadır(12).

### **İNFLUENZA NASIL BULAŞIR ?**

İnfluenza virüsleri enfekte kişilerin solunum salgılarından damlacık yoluyla kişilere bulaşır. Hastanın hapşırma, öksürme hatta konuşması ile dağılan mikron düzeyindeki damlacıklar yoluyla, direkt veya indirekt olarak enfekte kişi ile temasla (örn. tokalaşma) kolaylıkla bulaşır. Virüsün canlılığını koruyabilmesi için nem ve düşük ısı etkilidir, bu nedenle de sonbahar ve kış aylarında hastalık yaygın görülmektedir. Kapalı yerlerde yaşam, toplu taşıma araçları, hızlı ve modern uluslararası yolculuk imkanı virüsün yayılımında çok önemlidir. Hastalığın yayılımı ve ciddiyeti çok sayıda faktörle ilişkili olup virüsün geçişi ve toplumun duyarlılığı başta gelen faktörlerdir.

### **HASTALIK MEKANİZMASI**

Virüs hücre yüzeyine yapışır ve hücreye alınır, hücre içine girince virüsün genetik materyali dışarı salınır, virüsten salınan genetik materyal konak hücrenin nükleusuna gider. Viral genetik materyal konak nükleusundan yeni viral komponentlerin yapımını sağlar, bu komponentler konak hücre yüzeyinde toplanır ve kendilerini yeni virüs partikülleri haline getirir. Yeni yapılan virüs partikülleri de hücreden dışarı çıkar ve diğer hücreleri enfekte eder. Kuluçka süresi genellikle 1-3 gündür. Enfekte olanlar enfeksiyon başlamadan iki gün öncesinden başlayarak hastalık belirtileri başladıktan yedi gün sonrasına kadar virüs yayarlar. Bu süre içinde duyarlı kişiler için enfekte olma riski yüksektir. İnfluenzada taşıyıcılık durumu olmaz ancak küçük çocuklar virüsü daha uzun süre yayar(1-3).

### **İNFLUENZA BELİRTİLERİ NELERDİR ?**

İnfluenza virüsleri akut solunum yolu hastalığı oluşturur. Genel anlamda klinik olarak diğer akut solunum yolu enfeksiyonu yapan etkenlerden ayırt edilemez. Aslında sonbahar ve kış aylarında çok sayıda virüsün yol açtığı başka solunum yolu enfeksiyonları da görülmekte olup, bunlar çoğu zaman yanlış olarak influenza şeklinde isimlendirilmektedir. Oysa nezle ya da soğuk algınlığı diye isimlendirilen klinik tablolara yol açan birçok virüs bulunmaktadır (rhinovirüs, corona virüs, adenovirüs, parainfluenza virüs gibi). İnfluenza enfeksiyonunun en önemli belirtilerinin başında, ani başlayan yüksek ateş gelmekte olup, genellikle sistemik şikayetlerle eşzamanlı olarak 38-39° C (bazen daha yüksek)tir. Ateş genellikle sürekli, bunun yanı sıra baş ağrısı, kas ağrısı, kuru öksürük, ciddi boğaz ağrısı ile birlikte burun tıkanması ya da akması, gözlerde sulanma, aşırı halsizlik ve bitkinlik, bulantı gözlenmektedir. Klinik bulgular sistemik bulguların yanı sıra üst ve/veya alt solunum yolunun tutuluşuna göre değişik şekillerde gözlenebilir. Belirtiler genellikle 3-5 gün sürer; kuru öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı 2 hafta devam edebilir. İnfluenza hastalığı tablosu, mevsim olarak aynı dönemde görülen soğuk algınlığı tablosuna ilk bakışta çok benzer görülmekle birlikte aralarında önemli farklar vardır:

**İNFLUENZA-SOĞUK ALGINLIĞI FARKLARI**

<b>Belirtiler</b>	<b>Soğuk Algınlığı</b>	<b>İnfluenza</b>
Ateş	Nadir	Yüksek ateş (> 39 °C)
Baş ağrısı	Nadir	Sık
Kas ve eklem ağrıları	Hafif	Sık
Bitkinlik	Yok	Yoğun
Yatak istirahati	Gerektirmez	Gerektirir
Burun akıntısı	Sık	Hafif
Hapşırma	Sık	Sık
Komplikasyonlar	Sinüslerde dolgunluk Kulak ağrısı	Sinüzit, Otit, Pnömoni Meningit-ensefalit, Ölüm

Sağlıklı kişilerde klinik belirtiler asemptomatikten ağır enfeksiyon tablosuna kadar değişen bir yelpazede görülebilirken yaşlılarda ve immünsüpresif olgularda ateş daha düşük olabilir ve klinik tablo daha farklı şekillerde ortaya çıkabilir. İnflenzaya bağlı ölüm hızı binde 0,5-1,0 arasındadır. Ölümlerin çoğunluğu, pnömoni komplikasyonu nedeniyle 65 yaş üzeri kişiler arasında görülmektedir(1,2,14).

**TANI**

Tanıda virüs izolasyonu oldukça yararlı ve güvenilir bir yöntem olup, özellikle hastalığın başlangıcında (hastalığın ilk üç günü içinde ateşli dönemde) nazal sürüntü, boğaz sürüntüsü, nazofarengeal sürüntü örneklerinden kolaylıkla izole edilebilir. Hemaglutinasyon inhibisyon testi, PCR ya da ELISA teknikleri ile burun akıntılarında viral antijenlerin saptanması ve kültür, influenzada virüs tipinin belirlenmesi için gereklidir. Bunun yanı sıra hızlı tanı için de çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bu kapsamda en çok kullanılan testler, solunum yolu örneklerinde viral antijenin immünojenik olarak tanımlanmasına yönelik testlerdir. Tanıda serolojik testler retrospektif tanı amacıyla da kullanılabilir. Ancak çoğu kişi daha önceden influenza virüsleriyle karşılaşmış/enfekte olmuş olacağı için tanı koyma amacı ile yapılırsa tek serum örneği yeterli olmayıp, ilk örnekten 10-20 gün sonra alınan ikinci serum örneği de test edilerek serokonversiyonun gösterilmesi gereklidir(1,2).

**İNFLUENZA, BAŞKA HASTALIKLARA NEDEN OLABİLİR Mİ ?**

Bütün üst solunum yollarında enfeksiyonlara neden olan virüsler gibi influenza etkeni olan virüsler, sadece gribal enfeksiyon tablosuyla sınırlı kalmaz ve faranjit, larenjit, sinüzit, orta

kulak iltihabı da yapabilir. Sağlıklı yani immün sisteminde sorun olmayan kişilerde influenza, yaklaşık bir hafta içerisinde kendiliğinden iyileşir. Ancak özellikle bazı risk gruplarında yer alan kişilerde pnömoni, meningoensefalit, miyokardit gibi ciddi ve ağır seyredip ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülebilir. İnfluenza komplikasyonları esas olarak yaşlıları ve infantları etkiler. İnfantlarda otit, viral veya sekonder bakteriyel enfeksiyon, astım alevlenmesi, daha nadir olarak yüksek ateş ve konvülsiyon, miyozit görülebilir. Erişkinler de bronşit, sinüzit, pnömoni, yaşlılar ve yüksek risk oluşturan kronik hastalığı olanlarda akut bronşit, pnömoni (viral veya bakteriyel sekonder enfeksiyon), respiratuar (astım), kardiyak, renal veya metabolik (diyabet) hastalıkların kontrol dışına çıkması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

### **İNFLUENZADAN NASIL KORUNMAK GEREKİR ?**

Hastalık elle temasla sıklıkla bulaştığından sık sık ellerin yıkanması (ya da salgın sırasında el dezenfektanı kullanılması) önemlidir. Hasta kişilerle mümkün olduğu kadar el sıkışmamak gerekir. Ayrıca burun akıntısının çok yoğun olduğu dönemde hasta, toplu yerlerden uzak kalmalıdır. Bunun yanı sıra hasta, sık sık kağıt mendil kullanmalı, hapşırma veya aksırma sırasında mutlaka bir kağıt mendille ağzını ve burnunu kapatarak ortama daha az virüs saçılmasını sağlamalı ve hastanın havlu, bardak gibi kişisel malzemeleri ortak kullanılmamalıdır. Yine kış aylarında kapalı ve havasız ortamlarda uzun süre kalınmaması, zorunlu kalmadıkça kalabalık ortamlarda bulunulmaması da korunmada yararlı olmaktadır. Ayrıca önemli bir korunma yolu aşılardır.

### **İNFLUENZA AŞILAMASI**

İnfluenza virüslerine karşı başlıca iki tip aşı vardır. Bunlardan biri etkisi zayıflatılmış olan ve intranazal yolla uygulanan canlı aşı, diğeri de inaktive aşıdır. Yaygın olarak inaktive aşı kullanılmaktadır. Aşının bütün virüs çeşitlerini kapsaması söz konusu olmadığından, her yıl, bir sonraki yıl görülmesi en muhtemel virüs tipleri tahmin edilmekte ve aşının içeriği bu tahminlere göre hazırlanmaktadır. Aşı suşlarının seçiminde tüm dünyada değişik merkezlerdeki gözlemci hekimler ülkelerinde o yıl dolaşımda bulunan virüs tiplerini saptayarak "Ulusal İnfluenza Merkez le rine" iletmektedir. Bu merkezlerin (laboratuvarların) arasında ülkemiz de yer almaktadır. Bu ulusal laboratuvarların sonuçları önce İnfluenza Araştırma Katılımcısı Referans Merkezleri'ne, buradan da Dünya Sağlık Örgütü'ne iletilmektedir. Burada verilen kararlar doğrultusunda bir sonraki yıl hangi virüslerin dolaşımda bulunacağı tahmin edilip aşı üreticisi firmalara bu bilgi verilerek aşı üretmeleri istenmektedir. Amerika'daki Aşı Uygulamaları Tavsiye Komitesi'nin (ACIP:Advisory Committee on Immunization Practices) influenza aşılama önerileri arasında bulunduğu gibi influenzaya bağlı komplikasyonlar için artmış risk taşıyan kişiler olan 50 yaş ve üzeri kişiler; 6 ay-59 ay arası sağlıklı tüm çocuklar, gebeler, kronik bir hastalığı olan her yaştaki kişiler (astım dahil kronik akciğer hastalığı, kalp hastalığı, diyabet, böbrek yetmezliği, hemoglobinopati ve immün yetmezliği olanlar) ile yüksek risk grubundaki kişilerle aynı evde yaşayanlar veya

bakım verenler (yani bu kişilerle aynı evde yaşayan veya sık temas eden ve dolayısıyla virüsü taşıma ihtimali olanlar, sağlık personeli ve yüksek risk grubundaki kişilere gripi bulaştırma riski taşıyan diğer kişiler) yer almakta; ayrıca 6 ay-18 yaş arasında olan ve düzenli olarak asetilsalisilik asit (ASA) kullanması gereken çocuk ve adolesanlar, epileptik nöbet geçirme, medulla spinalis yaralanması öyküsü olan ya da solunum yollarının fonksiyonlarını bozabilecek bir durumu olan çocuk ve erişkinlerle bakım evleri ve diğer kronik bakım ünitelerinde kalan kişiler de yer almaktadır(3). Son yıllarda ACIP bu kategorileri yapmaktan da vazgeçmiş olup 6 aydan büyük herkesin aşılmasını önermektedir.

İnfluenza aşılarının içeriği uzun yıllardır üç komponent içermekte iken (trivalan), 2014 yılından itibaren dört komponentli aşılarda (quadrivalan) kullanıma girmiştir. Trivalan aşılarda iki İnfluenza A suşu, bir İnfluenza B suşuna karşı koruyucu iken, quadrivalan aşılarda trivalan aşıya ek olarak bir İnfluenza B suşuna karşı daha koruyucudur(15,16).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 2017 -2018 influenza sezonu için önerdiği aşı içeriği şu şekilde belirlenmiştir:

**A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus,**

**A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus**

**B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria lineage)**

**Quadrivalent aşının içinde ek olarak B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata lineage) yer almaktadır.**

Son yıllarda özellikle ABD'de influenza aşılarda farklı dozlarda üretilmektedir. Standart dozdaki 15 mcg yerine 60 mcg aşı içeriği bulunan ve 65 yaş ve üzeri kişiler için önerilen yüksek doz inaktive trivalan influenza aşısı (Fluzone high-dose), 18-64 yaş arasına önerilen intradermal düşük doz trivalan influenza aşısı (Fluzone intradermal), gebe olmayan 2-49 yaş arasındaki sağlıklı kişilere önerilen canlı attenuue dördümlü aşı (FluMist Quadrivalent), üç yaş üstüne önerilen dördümlü inaktive aşı (Fluarix Quadrivalent), 6 ay üzeri kişilere önerilen dördümlü inaktive aşı (Fluzone Quadrivalent), üç yaş üzerine önerilen dördümlü inaktive aşı (FluLaval Quadrivalent), 18 yaş üzerine önerilen hücre kültürü bazlı trivalan inaktive aşı (Flucelvax), 18-49 yaş arasına önerilen trivalan rekombinan hemaglutinin influenza aşısı (RIV3; FluBlok), 18-49 yaş arası yumurta allerjisi olan kişilere yönelik üretilen yumurta içermeyen RIV3 aşısı bu aşılarda örneklerdir(1,15,16).

### **AŞI YAPILMA ZAMANI**

Aşının koruyucu etkisi, uygulamadan 1-2 hafta sonra başlar. Bu yüzden, aşının en uygun zamanı, influenzanın en sık görüldüğü ayların hemen öncesi, yani sonbahar aylarıdır. Ancak son yıllarda influenza olgularının pik yaptığı dönem Aralık, Ocak ve bazen Mart ayına kadar uzayabildiği için daha önce epidemi başlamadıysa bu aylarda da aşı yapılabilir.



İnfluenza aşıları diğer aşılarda (pnömokok, MMR, Hemophilus influenza B ve OPV) birlikte aynı gün ve aynı anda yapılabilir ancak farklı bölgelerden kas içine uygulanmalıdır. İnaktif aşı omuz kasından IM yapılır. Dokuz yaşından küçük çocuklara eğer ilk kez aşı yapılıyorsa bir ay arayla, iki kez yarım doz yapılır. Yani 6 ay-9 yaş arası olup da ilk kez aşılanacak çocuklara 1 ay arayla iki doz yapılması gereklidir. Ama bir önceki yıl aşılanmış olanlara tek doz aşı yeterlidir. Her üç trimesterdeki gebeler ve emziren anneler de (canlı aşı hariç) aşı olabilir. İnfluenza aşıları güvenli aşılardır. Çok nadiren bazı ciddi sorunlara yol açmaktadır. En sık yan etkisi enjeksiyon yerinde kızarıklık, lokal ağrı ve nazal uygulanan aşılarında burun akıntısıdır ve 1-2 gün içinde geçmektedir. Kimlere aşı yapılmamalıdır ? Her şey gibi aşıya karşı da allerji gelişebilir. Bu yüzden, önceden aşı yapıldığında allerji ya da ciddi yan etki gelişenlere aşı yapılmamalıdır. Yumurtaya karşı ciddi allerjisi olanlar için de sakıncalıdır, çünkü aşı suşu üretilirken virüsün üretimi yumurtada yapılmaktadır ve saflaştırma işlemlerine rağmen çok az miktarda da olsa yumurta proteinleri kalabilmektedir. Bu kişiler için üretiminde yumurta kullanılmayan aşılar geliştirilmiştir.

Aşı yapılacağı sırada ağır hasta olanlara, yüksek ateşlilere ya da sürekli hastalığı olanlardan, o sırada durumu ciddileşenlere de aşı önerilmez veya ertelenir. Aşı ve içeriğindeki maddelere karşı allerjisi olanlar, daha önce Guillain Barre Sendromu geçirenler ve benzer sorunları olanlar aşılanma öncesi doktoruyla görüşmelidir. Nazal yolla uygulanan canlı influenza aşısının 2 yaş altı çocuklara, 50 yaş ve üstündekilere, aşı içeriğine karşı ciddi allerjisi olanlara, yumurta allerjisi olanlara, 2-17 yaş arasında olup uzun dönem ASA kullananlara, gebelere, immünsüpresiflere, 2- 4 yaş arası astımı olanlara, son 48 saat içinde influenzaya etkili antiviral ajan kullananlara, ciddi immünsüpresyonu olan kişilere bakım verenlere (veya aşıdan sonraki 7 gün süresince bakım vermesi önlenmeli ancak sonrasında bakım vermeye devam edebilir) uygulanmaması gerekmektedir. ACIP, etkinliğinin yeterli olmadığı gerekçesiyle son iki yıldır canlı influenza aşısını önermemektedir.

### **İNFLUENZA AŞISI GRİBE YOL AÇAR MI ?**

İnfluenza aşılarının kendisi influenza hastalığı oluşturmaz. Ancak mevsim gereği diğer soğuk algınlığı virüsleri ortamda bol miktarda bulunduğu için onlardan biriyle enfekte olmuş kişi tam o sırada influenza aşısı yaptırdıysa aşıya bağlı olarak hasta olduğunu zannedebilir.

### **İNFLUENZA AŞISI %100 KORUMA SAĞLAR MI ?**

Hayır. Yapılan değişik araştırmalar influenza aşısının %60-89 oranında etkili olduğunu göstermektedir. Bu oran yaşlılarda daha da düşüktür. Bu nunla birlikte, aşı olduktan sonra kişi influenzaya yakalansa bile hastalığı aşı olmamış bir kişiye göre daha hafif geçirmektedir ve influenza/ya da komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatış bu kişilerde daha azdır. Bu nedenle özellikle risk grubundaki kişilere aşı yapılması önerilmektedir.

## SAĞLIK ÇALIŞANLARININ AŞILANMASI NEDEN ÖNEMLİDİR?

Sağlık çalışanlarına enfekte bireylerden ya da enfekte meslektaşlarından virüs bulaşabilmektedir. Enfekte olan sağlık çalışanı da bu virüsü diğer sağlık çalışanlarına ve hastalara bulaştırabilmektedir. Sağlık çalışanının aşılmasındaki ana hedef hem sağlık çalışanını enfekte hastalardan korumak hem de sağlık çalışanının enfekte olması sonrası virüsü hastalarına, iş arkadaşlarına ve aile bireyelerine bulaştırmamasını önlemektir.

## TEDAVİ

İnfluenza enfeksiyonu varlığında kişi önceden sağlıklı biriyse, immünsüpresif bir durumu yoksa yaklaşık olarak 1-2 haftalık bir sürede tamamen iyileşme olur ancak yaşlılar, çocuklar ve diğer duyarlı gruplarda pnömoni gibi ağır komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Akut romatizmal ateş nedeniyle sürekli aspirin kullanan çocuklarda, influenza B' nin Reye Sendromuna neden olabildiği görülmüştür. İnfluenza olguları immün sisteminde sorun olmayan sağlıklı bireylerde genellikle kendi kendini sınırlayan bir tabloya yol açmaktadır. Ancak bazı yüksek riskli gruplarda morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Antibiyotikler viral enfeksiyonlarda etkili değildir bu nedenle komplikasyon gelişmedikçe influenza tedavisinde kullanılmalarının bir yararı yoktur. Bu nedenle influenza olgularının tedavisi esas olarak semptomatik ve destek tedavi şeklindedir. Analjezikler, antipiretikler, bazen antihistaminikler şikayetlerin azalmasında yardımcı olur. Destek tedavi anlamında kişinin ılık ve rahat ortamda bulunması, ağır fizik aktivitelerinden uzak durulması, ateş ve diğer belirtilerin ağır seyrettiği durumda en az 48 saat yatak istirahati yapılması, mukusu yumuşatmak, drenajı sağlamak ve kaybolan sıvıyı tekrar kazanmak için günde en az 8 bardak sıvı içilmesi, boğaz ağrılarını azaltmak için ılık, tuzlu su ile gargara yapılması, nemlendiriciler ve su buharı kullanılarak ortamın neminin artırılması oldukça yararlı olmaktadır. Sigara içmek boğaz iritasyonunu ve öksürüğü arttırdığı için kişi kesinlikle sigara içmemeli, bulunduğu ortamda da sigara içilmemelidir. İnfluenza'dan korunma ve tedavi için kullanılan spesifik antiviraller arasında nöraminidaz inhibitörü olan zanamivir ve oseltamivir yer almaktadır. Sadece influenza A'ya etkili olan adamantan grubu ilaçlar (amantadine ve rimantadine) gelişen yüksek direnç nedeniyle artık pratikte kullanılmamaktadır. Tedaviden beklenen esas yarar, influenza semptomlarının süresinin kısılmasıdır. Zanamivir ve oseltamivir semptomların başlangıcında erken dönemde başlandığında duyarlı virüslere etki eden ve hastalığın şiddeti ile süresini azaltan ilaçlardır. Oseltamivir oral yolla kullanılan tablet ve şurup formundadır(1,2,19). Oseltamivir erişkinlerde tedavide 5 gün süreyle 2x75 mg, profilaksi için ise 7 gün süreyle 1x75 mg olarak kullanılmaktadır. Yan etki olarak %10-15 oranında bulantı, kusma, nadiren de aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ciddi cilt döküntüleri yapabilmektedir. Zanamivir polarite nedeniyle ağız yoluyla iyi emilmez, bu nedenle diskhaler yardımıyla kullanılır. Erişkinlerde tedavide 5 gün süreyle 2x10 mg, profilakside ise 7 gün süreyle 1x10 mg olarak kullanılmaktadır. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmez, yan etki olarak diyare, bulantı, nazal semptomlar, öksürük, baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir.

## CDC'NİN ANTİVİRAL KULLANIMI KONUSUNDAKİ ÖNERİLERİ

Antiviral tedaviye başlarken altta yatan hastalık tablosu, hastalığın şiddeti ve semptomların başlangıcından sonra geçen gün sayısı değerlendirilmelidir. Eğer hastalık şiddetliyse ve komplikasyonlarla birlikte seyrediyorsa hastanın aşılama durumu veya altta yatan hastalık tablosunun olup olmadığına bakılmaksızın antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Laboratuvar testlerinin sonuçları beklenmeden tedaviye başlanmalıdır. Ayakta tedavi edilen, yaş veya altta yatan hastalık sorunu nedeniyle influenza açısından riskli olan bireylerde antiviral tedavi önerilmektedir. Tedavinin ilk 48 saat içinde başlanması önerilir, hastane yatışı düşünülen vakalarda 48 saatten sonra da tedavi başlanabilir. Hastane yatışı düşünülmeyen ve semptomları başladıktan 48 saat sonra veya daha geç başvuran olgularda antiviral tedavi başlanması dikkatle değerlendirilmelidir.

Şüpheli ya da konfirme olgularda antiviral tedavi önerilen yüksek riskli bireyler:

- 2 yaşından küçük çocuklar
- 65 yaş üstü bireyler
- Astım dahil kronik akciğer hastalığı olanlar, kardiyovasküler hastalığı olanlar, renal, hepatik, hematolojik (orak hücreli anemi dahil), metabolik bozukluklar (diyabet dahil), nörolojik venöral ge - lişme bozuklukları (beyin, omurilik, periferal sinir, bozuklukları, serebral palsy, epilepsi, inme, mental gerilik, gelişim bozukluğu, müsküler distrofi, veya omurilik zedelenmesi)
- Herhangi bir nedenle, ilaç ve HIV dahil immün sistemi baskılanmış hastalar
- Gebe ya da lohusa (doğumdan sonra 2 hafta) kadınlar
- 19 yaşından küçük olup uzun süreli ASA kullananlar
- Morbid obezitesi olanlar (BMI 40 veya daha yüksek)
- Bakımevleri veya huzurevleri gibi uzun süreli bakım veren ortamlarda yaşayanlar.

Dünya Sağlık Örgütü de influenza komplikasyonları geliştirme açısından risk grubunda olan şüpheli ya da konfirme tüm olgular için ampirik antiviral (nöraminidaz inhibitörü) tedavisi önermektedir. Temas sonrası kemoprofilaksi şeklinde antiviral başlama kararı, maruz kalan kişinin influenza komplikasyonları açısından risk durumu, temas şekli ve süresi, lokal otoritelerin önerileri ve klinisyenin kendi kişisel kararına bağlıdır. Genel olarak, antiviral tedaviye ancak temas sonrası ilk 48 saat içinde başlanabiliyorsa reçete edilmesi önerilir. Kemoprofilaksi başlanması öncelikle düşünülecek kişiler influenza konfirme olguların aynı evde yaşayan ve influenza açısından yüksek risk grubu içinde olan kişilerdir. Kemoprofilaksinin aşılamanın yerini tutmayacağı, gereksiz kullanımın antiviral direnci

artıracağı ve profilaksiye rağmen influenza enfeksiyonu gelişebileceği unutulmamalıdır(9,20-22).

Sonuç olarak influenza virüsleri her yıl küçük ya da büyük çapta salgınlara yol açabilen ve her zaman antijenik yapı değişikliği sonucu pandemi nedeni olabilecek ciddi bir tehdit olmaya devam etmektedir. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda da bu tür epidemik ve pandemilere hazırlıklı olmak ve özellikle risk grubundaki kişilerin korunmasını ve aşılanmasını sağlamak yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Uyeki TM. Influenza. Ann Intern Med. 2017 Sep 5;167(5):ITC33-ITC48. doi: 10.7326/AITC201709050. **Review**
2. Treanor JJ. Influenza (Including Avian Influenza and Swine Influenza). In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eight edition. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ(ds), Elsevier, Philadelphia, 2015. p. 2000-2024.
3. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2013-2014 Recommendations and Reports Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) September 20, 2013/62(RR07);1-43.
4. Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, Fauci AS. Pandemic influenza's 500th anniversary. Clin Infect Dis 2010; 51:1442. Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, Fauci AS. Pandemic influenza's 500th anniversary. Clin Infect Dis 2010; 51:1442.
5. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997; 275:1793.
6. Masurel N, Marine WM. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man. Am J Epidemiol 1973; 97:44.
7. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Advisory. Variant influenza virus (H3N2v) infections. <https://www.cdc.gov/flu/swineflu/h3n2v-cases.htm> (Accessed on September 28, 2017).
8. <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/factsheets/influenza/en/> (Accessed on September 28, 2017).
9. <http://www.gripplatformu.com>
10. WHO Influenza Update  
[http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/) (Accessed on September 28, 2017).
11. ECDC Surveillance Report, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2012/12/outcome-of-annual-whoecdc-influenza-surveillance-meeting-now-available-online>
12. Badur S. Influenza Epidemiyolojisi. 6. Ulusal Aşı Sempozyumu 21-25 Ekim 2015, Ankara, S.319-325.
13. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/> (Accessed on September 28, 2017).
14. Dolin R, Hirsch MS, Thorner AR. Clinical manifestations of seasonal influenza in adults. Up to Date 2014.
15. Hibberd PL, Hirsch MS, Thorner AR. Seasonal influenza vaccination in adults. Up to Date 2014
16. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2014-15 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63:691.
17. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>
18. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2015-16 Influenza Season Weekly Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR); August 7, 2015/64 (30);818-825. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6430a3.htm>
19. Zachary KC, Hirsch MS, Thorner AR. Treatment of seasonal influenza in adults. Up to Date 2014
20. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/> (Accessed on September 28, 2017).
21. [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6638a1.htm?s\\_cid=mm6638a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6638a1.htm?s_cid=mm6638a1_w) (Accessed on September 28, 2017).
22. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-drug-resistance.htm> (Accessed on September 28, 2017).