



# Influenza

## Influenza

Esra KAYA KILIÇ<sup>1</sup>([iD](#)), Serhat ÜNAL<sup>2</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Makale atfı:** Kaya Kılıç E, Ünal S. Influenza. FLORA 2023;28(4):583-595.

### ÖZ

*Influenza virüsleri, Orthomyxovirida ailesine ait bir grup zarflı, parçalı, negatif iplikçikli RNA virüslerdir. İnfluenza B ve C virüsleri sadece insanda hastalık yaparken influenza A virüsleri konak çeşitliği açısından zengindir. Kuzey yarım kürede Eylül-Nisan aylarında mevsimsel influenza hastalığına neden olurlar. Ancak virüsün antijenik shift ve drift özellikleri, insan dışındaki konaklarda mutasyonlara yol açarak pandemilere sebep olabilir. İnfluenza virüslerin oluşturduğu hastalık spektrumu basit üst solunum yolu enfeksiyonlarından komplike alt solunum yolu enfeksiyonlarına kadar uzanır ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Yıllık influenza aşısı ve temas sonrası antiviral profilaksi uygulaması hastalıktan korunmada etkilidir. Laboratuvar testleri ile doğrulanmış ve/veya klinik olarak influenza düşünülen durumlarda etkin antiviral tedavilerin hızlı bir şekilde başlanmasıyla, hastane yatışlarının, iş gücü kayıplarının ve sağlık sistemine yüklenecek ekstra maliyetlerin önüne geçilebilir.*

**Anahtar Kelimeler:** Influenza; Tedavi; Antiviral

### ABSTRACT

#### Influenza

Esra KAYA KILIÇ<sup>1</sup>, Serhat ÜNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences, Ankara Health Practice and Research Center, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

*Influenza viruses are a group of enveloped, segmented, negative-stranded RNA viruses belonging to the Orthomyxovirida family. While influenza B and C viruses cause disease only in humans, influenza A viruses are rich in host diversity. They cause seasonal influenza disease in the northern hemisphere in September-April. However, the antigenic shift and drift properties of the virus can cause mutations in hosts other than humans and cause pandemics. The disease spectrum caused by influenza viruses ranges from simple upper respiratory tract infections to complicated lower respiratory tract infections and may lead to secondary bacterial infections. Annual influenza vaccination and post-exposure anti-viral prophylaxis are effective in preventing the disease. In cases where influenza is confirmed by laboratory tests and/or clinically suspected of influenza, rapid initiation of effective antiviral treatments, hospitalisations, labour force losses and extra costs to the health system can be prevented.*

**Key Words:** Influenza; Treatment; Antiviral

Geliş Tarihi/Received: 12/09/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 12/10/2023

©Teif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine [www.floradergisi.org](http://www.floradergisi.org) web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari-AyniLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 13.10.2023

## İnfluenza

İnfluenza virüsleri, esas olarak infekte kişilerin solunum salgılarının damlacıklarıyla bulaşan solunum yolu patojenleridir<sup>[1]</sup>. İnfluenza hastalığı olan çoğu kişi ateş, öksürük, boğaz ağrısı, miyalji ve/veya halsizlikle kendini gösteren hafif, kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu hastalığı yaşasa da komplikasyonlar yaygındır ve bu komplikasyonlar birincil influenza pnömonisi, ikincil bakteriyel pnömoni, altta yatan kronik hastalıkların alevlenmesi ve ölümü içerir. İnfluenza virüsleri küresel olarak yayılır ve ılıman bölgelerde mevsimsel salgınlara, tropikal ve subtropikal bölgelerde ise uzun süreli salgınlara veya yıl boyu süren hastalıklara neden olur<sup>[2]</sup>. Yıllık influenza atak oranının yetişkinlerde %5-10, çocuklarda ise %20-30 olduğu tahmin edilmektedir<sup>[1]</sup>. Dünya genelinde mevsimsel influenza her yıl tahmini 291.243 ile 645.832 influenza ilişkili solunum yolu ölümünden sorumludur<sup>[3]</sup>. Çocuklarda, yaşlılarda ve kronik hastalığı olan kişilerde ciddi hastalık riski artmaktadır<sup>[1,4]</sup>.

İnfluenza enfeksiyonu yetişkinlerde ateşli olmayan soğuk algınlığı, farenjit, trakeobronsit, pnömoni ve bir dizi solunum dışı komplikasyon dahil olmak üzere çeşitli klinik sendromlara neden olur. Buna karşılık, respiratuvar sinsityal virüs (RSV) veya adenovirüs gibi diğer solunum yolu virüsleri ile enfeksiyonlar influenza benzeri hastalığa neden olabilir. İnfluenza A virüsleri son 120 yıl içinde çeşitli şiddetlerde beş pandemiye neden olmuştur. 1918-1919 pandemisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde en az 500.000 kişinin ölümüne ve dünya genelinde 40 milyondan fazla ölüme yol açtığı halde, 2009 H1N1 pandemisi, 1918 pandemisine kıyasla daha az ölüme neden olmuştur. Mevsimsel salgınlardan, ekonomik kayıplara ve genellikle önemli ölçüde ölümlere neden olduğu unutulmamalıdır<sup>[5]</sup>.

### İnfluenza virüsünün özellikleri

İnfluenza virüsleri, *Orthomyxovirida* ailesine ait bir grup zarflı, parçalı, negatif iplikçikli RNA virüsüdür ve *Alphainfluenzavirus* (influenza A virüsü türü), *Betainfluenzavirus* (influenza B virüsü türü), *Deltainfluenzavirus* (influenza D virüsü türü) ve *Gammainfluenzavirus* (influenza C virüsü türü) olarak sınıflandırılırlar<sup>[6]</sup>. İnfluenza A virüsleri insan ve diğer çeşitli konakçı türlerini infekte

etme yeteneğine sahipken influenza B ve C esas olarak insanları infekte eder ve yeni influenza D türünün sığırlarda hastalık etkeni olduğu bilinmektedir<sup>[7]</sup>. İnfluenza A ve B, her yıl insanlarda öngörülebilir bir mevsimsel grip salgınına neden olabilir. Bununla birlikte, zoonotik rezervuarlardan gelen influenza A virus (IAV) bazen ölümcül bir pandemiye de yol açabilir<sup>[8]</sup>.

Resmi olarak influenza virüsleri, antijenik tipi (örneğin A, B, C); konak türü (örneğin domuz), insan kaynaklı virüsler için konak verilmese de ilk izolasyonun yapıldığı şehir veya ülke ve suş numarası ve izolasyon yılına [A/Brisbane/59/2007 (H1N1) gibi] göre isimlendirilir. 2009'daki influenza pandemisine neden olan virüs için "pdm" harfleri eklenir (influenza A/H1N1pdm). İnfluenza A virüslerini adlandırmak için hemaglutinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenleri A/H1N1 veya A/H3N2 gibi ayrıca belirtilir. Daha sonra isim genellikle sadece hemaglutinin ve nöraminidaz tiplerine atıfta bulunmak için kısaltılır.

İnfluenza virüsleri üç ana bileşenden oluşur: zarf, matris 1 (M1) proteinleri tabakası ve viral ribonükleoprotein (vRNP) çekirdeği. Dış katmanları (zarf), konak hücre zarından türetilen ve tomurcuklanma süreci sırasında edinilen bir lipit tabakalı zardan oluşur; virüsün yüzeyinde sivri uçlar oluşturan iki integral transmembran glikoprotein [hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA)] ve bir transmembran iyon kanalı matris 2 (M2) proteini içerir. Virüslerin sınıflandırılması ve taksonomisi uzmanları, IAV'yi yüzey glikoproteinleri HA ve NA'ya göre alt tiplere ayırmaktadır. Bugüne kadar 18 farklı HA (H1-H18) ve 11 NA (N1-N11) proteini tanımlanmış olup, 198 potansiyel IAV alt tip kombinasyonu ortaya çıkmıştır<sup>[9]</sup>. HA, hedef hücrelerdeki reseptör olan nöraminik asit olarak da bilinen sialik aside bağlanarak virüsün hücre içine girmesini sağlar. HA globüler bir baş ve gövde (veya sap) bölgelerinden oluşur. Reseptör bağlama bölgesi, proteinin en değişken bölgesi olan globüler baş kısmında yer alır<sup>[10]</sup>. NA, HA'dan az miktarda eksprese edilir; hücre membranı glikolipidleri ve glikoproteinler üzerindeki sialik asit bağlarını parçalayarak infekte hücrelerden yeni virüs partiküllerinin salınmasından sorumludur<sup>[11,12]</sup>. NA, NA inhibitörü (NAI) ilaç sınıfının hedefidir (Tablo 2)<sup>[13]</sup>.

**Tablo 1. İnfluenza A virüs proteinleri<sup>[5]</sup>**

	Konum (Yaklaşık boyut)	Fonksiyon	Diğer
Hemaglutinin (HA)	Yüzey, transmembran (566 aa)	Virüsün hücreye bağlanması ve içeri girmesi, sialik asit taşıyan reseptörler aracılığıyla gerçekleşir ve ardından konak hücre ile viral zarın füzyonu başlar	Türe, alt türe ve suşa özgü antijenler; inaktif aşılardaki anahtar antijen
Nöraminidaz (NA)	Yüzey, transmembran (454 aa)	Virüs salınımı ve yayılması; enzimatik aktivite, sialik asit kalıntılarının reseptörlerden uzaklaştırılmasını sağlar	Türe, alt türe ve suşa özgü antijenler; pnömoni riskiyle bağlantılı aktivite, nöraminidaz inhibitörlerinin etki yeri
M1 veya matris	İç (252 aa)	Başlıca yapısal zarf proteini, virüsün toplanması	Tipe özgü antijen, korunmuş T hücresi epitopları
M2	Yüzey, transmembran (97 aa)	İyon kanalı, virüsün açılması ve tomurcuklanması	Yalnızca influenza A, amantadin/rimantadinin etki alanı, olası aşı adayları olarak ektodomain
Nükleoprotein (NP)	İç (498 aa)	Başlıca ribonükleoprotein kompleksi bileşeni, RNA ve polimeraz proteinleri ile ilişkili	Tipe özgü antijen, korunmuş T hücresi epitopları
Polimeraz proteinler (PB1, PB2, PA)	İç (PB1-757 aa, PB2-759 aa, PA-716 aa)	Viral RNA replikasyonu ve mRNA transkripsiyonu (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz, cap bağlama, endonükleaz)	Replikasyon etkinliğinin belirleyicisi, memeli adaptasyonu ile ilişkili spesifik PB2 mutasyonları, polimeraz inhibitörlerinin etki yeri
NS1	Yapısal değil (230 aa)	Çok işlevli; viral RNA ve protein sentezinin düzenlenmesi, konakçı protein etkileşimleri	İnterferon antagonisti, doğal bağışıklık inhibisyonu
NEP (NS2)	İç (121 aa)	Nükleer salınım faktörü	NS1 mRNA'nın eklenmesi
PB1-F2	Yapısal değil (87 aa)	Pro-apoptotik faktör, pro-inflamatuvar etkiler, interferon antagonisti	Belirli virüslerde PB1'inin birden fazla bölgeden eksprese edilir
PA-X	Yapısal değil (41-61 aa)	Endonükleaz aktivitesi, konakçının protein sentezinin inhibisyonu	Konakçının enfeksiyona tepkisinin modülasyonu; birden fazla bölgeden eksprese edilir
PA-X	Yapısal değil (41-61 aa)	Endonükleaz aktivitesi, konakçının protein sentezinin inhibisyonu	Konakçının enfeksiyona tepkisinin modülasyonu; birden fazla bölgeden eksprese edilir

NOT: İnfluenza B sekiz gen segmentine sahiptir; bunlardan biri hem NA hem de NB proteinlerini kodlar, ikincisi işlevi belirsiz bir membran proteindir ve diğeri M1 (matris) ve BM2 proteinlerini kodlar. M2 bir iyon kanalı olarak işlev görür ve ancak adamantanlar tarafından inhibe edilir. Yapısal olmayan proteinler yalnızca infekte hücrelerde bulunur. Diğer küçük yapısal olmayan proteinler (PB1-N40) influenza A'da tanımlanmış olup üzerinde çalışılmaktadır.  
mRNA: Mesajcı RNA.

Genel olarak, IAV evrimi, konak türlerinin geniş biyolojik çeşitliliği ve konak adaptasyon mekanizmalarını (doku tropizmi, konak bağışıklık yanıtı, konak reseptör adaptasyonu) virüsün antijenik drift ve antijenik shift özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

Antijenik drift, virüsün yüzey proteinleri olan HA ve NA'yı kodlayan genlerde, virüsün antijenik özelliklerini zaman içinde değiştirebilen mutasyonların kademeli olarak birikmesi anlamına gelir. Bu mutasyonlar, konağın bağışıklık sisteminden kaç-

**Tablo 2. İnfluenza virüsü enfeksiyonunun ciddi komplikasyonlar ile ilişkili risk faktörleri<sup>[18]</sup>****Risk Faktörleri**

Astım

Nörolojik bozukluklar

Orak hücreli anemi gibi kan hastalıkları

KOAH ve kistik fibrozis gibi kronik akciğer hastalıkları

Diyabet vb. endokrin bozuklukları

Konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi kalp hastalıkları

Böbrek bozuklukları

Karaciğer bozuklukları

Kalıtsal metabolik bozukluklar ve mitokondriyal bozukluklar gibi metabolik bozukluklar

Obezite, vücut kitle indeksi &gt; 40

Uzun süreli aspirin veya salisilat içeren ilaçlar kullanan 19 yaşından küçük bireyler

HIV veya AIDS hastaları gibi hastalıklar veya lösemi gibi bazı kanserler, kemoterapi veya kanser için radyasyon tedavisi gibi ilaçlar veya kronik kortikosteroid veya bağışıklık sistemini baskılayan diğer ilaçları gerektiren kronik rahatsızlıkları nedeniyle immünsupresif hasta grubu

**Diğer Yüksek Risk Grupları**

65 yaş ve üzeri yetişkinler iki yaşından küçük çocuklar

Hamileliğin ilk iki haftasından hamileliğin sonuna kadar

Huzurevlerinde veya diğer uzun süreli bakımevlerinde yaşayan bireyler

bilin ve mevsimsel influenza salgınlarına neden olan yeni virüs türleriyle sonuçlanabilir. Antijenik drift rölatif olarak minör değişikliklere yol açar. Öte yandan antijenik shift, iki veya daha fazla farklı influenza virüsünün aynı konağı infekte etmesi ve genetik materyali yeniden düzenleyerek tamamen yeni yüzey proteinleri kombinasyonuna sahip yeni bir virüs türünün ortaya çıkmasıyla sonuçlanan daha dramatik bir süreçtir. Bu süreç, insan popülasyonunun yeni suşa karşı bağışıklığının çok az olması veya hiç olmaması nedeniyle grip pandemilerine yol açabilir. Hem antijenik drift hem de antijenik shift, IAV'nin insanlara yayılabileceği türler arası bulaşma olaylarının olasılığını arttıran çok çeşitli kuş ve memeli hayvan türü enfeksiyonlarına katkıda bulunur. İnfluenza A virüsü domuz, kuş, kedi, at ve köpek türlerinin yanı sıra insanları ve diğer memeli türlerini infekte etme yeteneğine sahiptir<sup>[14]</sup>.

**Epidemiyoloji**

Ilıman bölgelerde, influenza virüsleri kış aylarında mevsimsel salgınlar halinde dolaşır ancak yaz aylarında da influenza hastalığı görülebilir<sup>[15]</sup>. Subtropikal ve tropikal bölgelerde, influenza virüsü dolaşımı uzun süreli veya yıl boyunca olabilir, dolaşımın en yoğun olduğu dönem tipik

olarak soğuk veya yağışlı mevsimdir. İnfluenza atak oranları ve şiddeti, dolaşımdaki virüslere ve nüfusun bağışıklığına bağlı olarak yıldan yıla farklılık gösterir. Küresel olarak, mevsimsel influenzanın alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYİ) nedeniyle yılda 400.000'den fazla ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir<sup>[1]</sup>. Bu, influenzaya bağlı toplam ölüm oranının düşük bir tahmini olabilir çünkü tüm influenza hastaneye yatışlarının yaklaşık üçte biri ASYİ olarak ortaya çıkmamaktadır<sup>[15]</sup>. İşe devamsızlık ve üretkenlikte azalma, influenza ilişkili bakım maliyetleri ve influenza salgınları sırasında sağlık hizmetlerinde yaşanan aksamalar, mevsimsel influenzayı önemli bir ekonomik yük haline getirmektedir. İnfluenza pandemilerinin sağlık ve ekonomik etkileri görünenen daha da büyüktür<sup>[3]</sup>. En yüksek influenza atak oranları, sınırlı bağışıklık oranları ve geniş sosyalleşme olanakları nedeniyle tipik olarak okul çağındaki çocuklarda (yılda %5-20 arasında) görülür<sup>[16]</sup>. Bu yaş grubunda şiddetli influenza riski diğerlerine göre daha düşük olsa da okul çağındaki çocuklar influenza bulaşında önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak, yaşlı kişilerde ağır influenza hastalığı oranı, toplumdaki çocuklarda influenza tespit edildikten 1 ile 2 hafta sonra atılmaktadır.

Altta yatan hastalıkları olan kişilerde ciddi influenza hastalığı riski daha yüksektir<sup>[17]</sup>. Altmış beş yaş ve üzeri yetişkinler arasında, altta yatan akciğer hastalığı (16 kat), kalp hastalığı (8 kat) ve hem akciğer hem de kalp hastalığı (21 kat) olan kişilerde ölüm riski, bu tür rahatsızlıkları olmayan kişilere kıyasla artmaktadır. İnfluenza virüs enfeksiyonunun ciddi komplikasyonları ile ilişkili risk faktörleri ve konakçı faktörlerinin bir listesi Tablo 2'de yer almaktadır<sup>[18]</sup>.

### Klinik ve Komplikasyonlar

Mevsimsel influenzanın klinik spektrumu değişkenlik gösterir; asemptomatik enfeksiyondan, ateşle birlikte veya ateş olmaksızın komplike olmayan üst solunum yolu semptomlarına ya da ciddi hastalıkla sonuçlanabilecek komplikasyonlara yol açabilir. Hastalığa yakalanan birçok kişide özellikle yaşlı yetişkinlerde ve immünokompromize bireylerde ateş olmayabilir<sup>[19]</sup>. Ateş, titreme, miyalji, halsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik belirti ve semptomlar tipik olarak kuru öksürük, boğaz ağrısı ve burun akıntısı gibi solunum semptomlarıyla birlikte aniden ortaya çıkar. Çocuklarda bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar ortaya çıkabilir. Göz yaşarması, konjonktivit, fotofobi ve ağrılı göz hareketi gibi oküler semptomlar daha az yaygındır. Döküntü görülebilir ancak nadirdir. Yaşlı yetişkinler ateş, boğaz ağrısı ve miyalji olmaksızın halsizlik, iştahsızlık, baş dönmesi ve güçsüzlük gibi genel semptomlarla başvurabilir. Komplike olmayan influenza belirti ve semptomları çoğu insan için tipik olarak 3-7 gün sonra düzeler ancak öksürük ve halsizlik, özellikle yaşlı yetişkinlerde ve kronik akciğer hastalığı olanlarda iki haftadan uzun süre devam edebilir<sup>[19]</sup>.

### Solunum yolu komplikasyonları

Grip çok çeşitli solunum yolu komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Çocuklarda krup, bronşiolit, trakeit ve orta kulak iltihabı görülebilir. Her yaşta influenza viral pnömonisi toplum kaynaklı bakteriyel pnömoni ile influenza ko-enfeksiyonu, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), septik şok ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir<sup>[20-22]</sup>.

Ağır primer influenza viral pnömonisi ve buna bağlı akut respiratuvar distres sendromu [ARDS

(Bölüm 90)] mevsimsel epidemiler sırasında nadirdir ancak pandemiler sırasında hastanede yatan hastalarda pnömonilerin %20-50'sini oluşturur. ARDS, ciddi pandemik 2009 H1N1 veya H5N1 ve H7N9 enfeksiyonlarının başlıca belirtisi olmuştur. Ağır viral pnömoni çoğunlukla altta yatan pulmoner ve kardiyak bozukluklar, gebelik veya immün yetmezlik durumları olan kişilerde görülür ancak pandemik H1N1 ve çoğu H5N1 vakasının %25-40'ında altta yatan bir durum bilinmemektedir<sup>[23]</sup>.

### Solunumsal olmayan komplikasyonlar

Ağır influenza kliniği, hem pandemik 2009 H1N1 hem de kuş kaynaklı H5N1 veya H7N9 hastalığı gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Sepsis sendromu, akut böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabileceği gösterilmiştir. Şiddetli influenzada lenfopeni ve trombositopeni yaygındır; hemofagositik sendrom ve dissemine intravasküler koagülasyon görülebilir. Yetişkinlerde yüksek serum kreatin kinaz düzeyleri ile seyreden miyozit nadirdir ancak nadiren rabdomiyoliz şiddetli olabilir ve miyoglobinüriye yol açabilir. Hamile kadınlarda erken doğum ve spontan abortus riski artmıştır. *Staphylococcus aureus* veya *Streptococcus pyogenes*'in etken olduğu solunum yolu enfeksiyonu sonrası toksik şok sendromu meydana gelebilir. Bununla birlikte meningokok enfeksiyonu salgınları da hem influenza A hem de B virüs enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir<sup>[24]</sup>. Miyokardit veya perikardit nadiren görülür ancak ciddi klinik sonuçlara neden olabilir. Nörolojik komplikasyonlar arasında aseptik menenjit, miyelit, ensefalopati, nekrotizan ensefalit, influenza kliniğini takiben Guillain-Barré sendromu veya immün aracılı ensefalit veya serebellit yer alır<sup>[5]</sup>. Grip küçük çocuklarda febril nöbetleri ve nöbet bozukluğu olanlarda status epileptikus tetikleyebilir<sup>[25,26]</sup>.

### Tanı

Toplumda influenza aktivitesi mevcut olduğunda ani başlayan ateş, öksürük ve kas ağrısı olan hastalarda komplike olmayan influenza tanısından şüphelenilmelidir; halsizlik, boğaz ağrısı, bulantı, burun tıkanıklığı ve baş ağrısı gibi diğer semptomlar influenza ve diğer bazı viral hastalıklarda yaygındır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar-

da ve 65 yaş üstü yetişkinlerde, ateş olsun ya da olmasın daha hafif sistemik semptomlar grip mevsimi içinde görüldüğünde influenzadan şüphelenilmelidir.

İnfluenza komplikasyonları açısından yüksek risk altında olan (Tablo 2), hastaneye yatış gerektirmeyen ve koronavirüs hastalığı (COVID-19) için tanı testleri yapılan akut ateşli solunum yolu hastalığı olan 65 yaş altı yetişkinlere influenza mevsimi boyunca klinik belirtilere dayalı olarak klinik influenza tanısı konulabilir; bu gibi durumlarda klinik tanıyı doğrulamak için influenza testi gerekli değildir<sup>[27]</sup>. Bununla birlikte, 65 yaş üstü yetişkinlerde hafif belirti ve semptomlar olabilir; bu nedenle bu hastalara influenza için laboratuvar testi yapılmalıdır.

Kimlere test yapılması gerektiği grip mevsimi ile ilişkilidir. Kuzey yarım kürede tipik olarak Eylül-Nisan, güney yarım kürede Nisan-Eylül aylarında influenza virüsü yaygın olarak görülmektedir ve bu dönemler influenza mevsimi olarak adlandırılır<sup>[20]</sup>. İnfluenza mevsiminde:

-İnfluenza benzeri hastalık, pnömoni veya spesifik olmayan solunum yolu hastalığı (örneğin ateşsiz öksürük) ile başvuran bağışıklık sistemi baskılanmış veya komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olan hastalar (Tablo 2)

-Akut solunum semptomları (ateşli veya ateşsiz) olan ve kronik altta yatan bir hastalığın (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kalp yetmezliği gibi) alevlenmesi veya bir influenza komplikasyonu (pnömoni gibi) olan hastalar

-Akut solunum semptomları (ateşli veya ateşsiz) veya kronik altta yatan bir hastalığın alevlenmesi (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kalp yetmezliği gibi) ile hastaneye yatırılan hastalara test yapılması önerilmektedir.

İnfluenza mevsimi dışında risk faktörü taşıyan bireylere ek olarak epidemiyolojik maruziyet (örneğin influenza teşhisi konmuş bir kişiye maruz kalma, influenza salgını, nedeni belirsiz bir solunum yolu hastalığı salgını veya bilinen influenza aktivitesi olan bir bölgeye yakın zamanda seyahat) durumları da dikkate alınmalıdır.

Nazofaringeal örneklerden, %92-95 duyarlılık, %98 özgüllüğü olan nükleik asit amplifikasyon (NAAT) testleriyle tanı koyulabilir<sup>[27,28]</sup>. Bununla

birlikte tanıyı hızlandırmak için hızlı antijen testlerinden de faydalanılabilir. Ancak negatif antijen testi sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır; yanlış negatif sonuçlar yaygındır<sup>[29]</sup>. Bu nedenle moleküler testler mevcut olmadığı sürece hastanede yatan hastalarda hızlı antijen testleri kullanılmamalıdır. Ayrıca, negatif hızlı antijen testi sonuçlarına dayanarak antiviral tedavi kesilmemelidir<sup>[20]</sup>.

### Hasta Yönetimi

Hasta yönetiminde influenza mevsiminde risk grubu hastalarda tedavinin hızla başlanması gerekmektedir<sup>[20,30]</sup>.

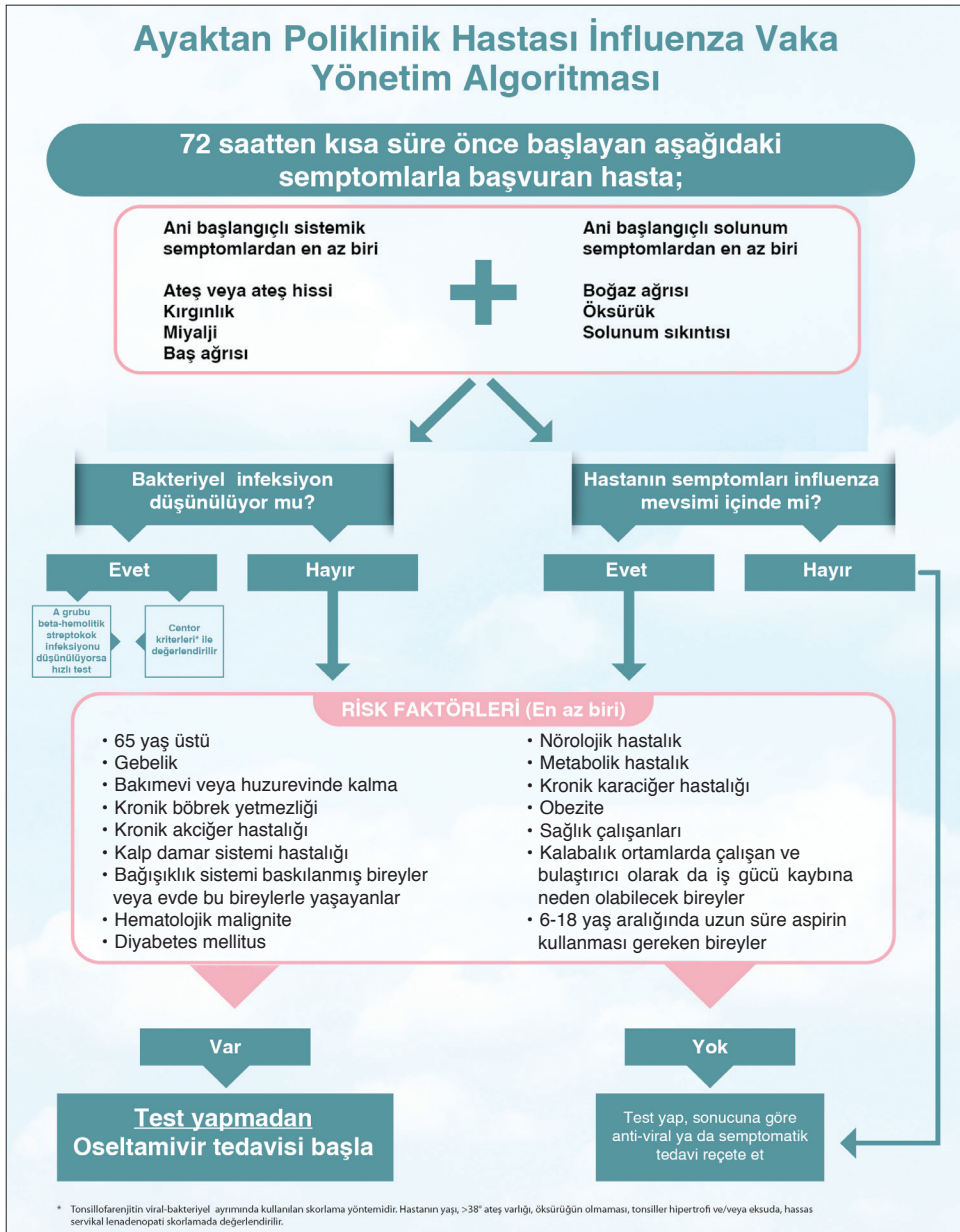
Hastaların ilk değerlendirmelerinde semptomlar iyi sorgulanmalı ve influenza mevsiminde risk faktörleri olan hastaya antiviral tedavi vakit kaybetmeden başlanmalıdır (Şekil 1).

Hastanede izlenmesi gereken hastaların da antiviral tedavileri süratle başlanmalı, destek tedavileri (bakteriyel ko-infeksiyonlar için antibiyotik ya da düşük akımlı oksijen desteği) gerekliliği açısından hasta değerlendirilmelidir. Hastanın mevcut kronik tıbbi durumlarının alevlenmesi göz önüne alınmalı ve kritik bakım ile ileri organ desteği (örneğin yüksek akışlı oksijen desteği, non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon, renal replasman tedavisi, vazopressörler ve dirençli hipoksemi için ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) sağlanmalıdır<sup>[19]</sup>.

Şiddetli influenza komplikasyonlarında immün-modülatör tedavinin rolü belirsizdir. Gözlemsel çalışmalar kortikosteroidlerin influenzanın viral replikasyonunu ve viral RNA tespitini uzatabileceğini bildirmiştir<sup>[20]</sup>. İki farklı meta-analizde influenza tedavisinde verilen steroidlerin hastane ilişkili infeksiyonları arttırdığı belirlenmiş, mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır<sup>[31,32]</sup>. Tek merkezli bir çalışmada oseltamivir, naproksen ve klaritromisin tedavilerinin, semptomları azaltması ve sekonder bakteriyel infeksiyonları tedavi etmesi nedeniyle hastanede yatış süresini kısalttığı, oseltamivir ve plasebo ile karşılaştırıldığında 30 ve 60 günlük mortalitenin oseltamivir kullananlarda daha az olduğu raporlanmıştır<sup>[33]</sup>.

### Aşılar ve Aşı Etkinliği

İnfluenza aşısı her sene influenza virüsünün yaygın olarak görüldüğü kuzey yarım kürede Eylül-Nisan aylarından önce yapılmalıdır. Aşı her



Şekil 1. Polikliniğine ayaktan başvuran hastaların influenza yönünden değerlendirilmesi.

yıl tekrarlanmalıdır çünkü zaman içinde bağışıklığın azalması ve antijenik drift nedeni ile yıllık olarak aşı antijenlerinin güncellenmesi gerekir. İnfluenza aşuları, dolaşımdaki influenza virüsleri kullanılarak üretilir. Antijenler split ya da subunit olarak, genellikle adjuvan olmaksızın, formalinle inaktive edilerek ve yumurta içinde çoğaltılarak elde edilmektedir<sup>[19]</sup>. Aşıların standardizasyonu içeriğindeki hemaglutinin ile sağlanır ve çoğunda 15 µg hemaglutinin bulunur (Tablo 3). Dünya

genelinde, bir influenza A(H3N2) ve bir influenza A(H1N1)pdm09 virüsü ve influenza B Victoria ve Yamagata suşları içeren quadrivalan aşılar uygulanmaktadır.

Aşının etkinliği aşı içeriğindeki suşlar ile dolaşımdaki influenza suşlarının eşleşmesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte aşı komponentleri, aşılamadan sonra geçen süre, bağışıklığın azalması ve konağa ait yaş, aşılanma geçmişi ve immün durum gibi

Tablo 3. İnfluenza tedavisi ve profilaksisi için kullanılan antiviral ilaçlar

	Tedavi Dozu	Profilaksi Dozu	Etki Mekanizması	Dikkate Alınacaklar
Oseltamivir (oral süspansiyon veya kapsül)	Tedavi süresi 5 gün; <1 yaş 3 mg/kg, günde iki kez; ≥1 yaş ≤15 kg, 30 mg, günde iki kez; 16-23 kg 45 mg, günde iki kez; 24-40 kg, 60 mg, günde iki kez; ≥40 kg, 75 mg, günde iki kez; ve yetişkinler 75 mg, günde iki kez.	Günde bir kez 75 mg oral; normal süre yedi gün	İnfluenza viral nöraminidazı inhibe eder; infekte solunum epitel hücrelerinden yeni nesil virionların salınmasını engeller	Mide bulantısı veya kusma riskinde artış; kreatinin klirensinde azalma görülebilir Diyaliz alan hastalar için doz ayarlanmalıdır. İnfluenza B virüsü infeksiyonlarına karşı daha düşük etkinliğe sahip olabilir
Zanamivir (inhale toz)	Tedavi süresi beş gün; ≥7 yaş, günde iki kez 10 mg (iki inhalasyon)	Günde bir kez 10 mg (iki adet 5 mg inhalasyon); normal süre yedi gün	İnfluenza viral nöraminidazı inhibe eder; infekte solunum epitel hücrelerinden yeni nesil virionların salınmasını engeller	Bronkospazm riskinin artması nedeniyle kronik hava yolu hastalığı olan kişilerde kontrendikedir
Peramivir (intravenöz)	Tedavi süresi, intravenöz infüzyon yoluyla tek doz; 6-12 yaş 12 mg/kg'dan 600 mg'a kadar; ≥13 yaş, 600 mg		İnfluenza viral nöraminidazı inhibe eder; infekte solunum epitel hücrelerinden yeni nesil virionların salınmasını engeller	Yatan hastalarda etkinliğine dair veri yetersizdir
Baloxavir (oral süspansiyon veya kapsül)	Tedavi süresi, tek doz; ≤5 yaş ve ≤20 kg 2mg/kg; 20-80 kg 40 mg; ≥80 kg 80 mg	Maruziyet sonrası profilaksi: tedavi ile aynı dozda, tek doz	Viral polimerazın polimeraz asidik protein alt birimi içindeki başlığa bağimli endonükleazı inhibe eder; infekte hücrelerde viral replikasyonu bloke eder	-Hamilelere önerilmez -Ciddi derecede bağımlılık yetmezliği olan kişilerde monoterapi olarak önerilmez



faktörler de aşı etkinliğinde rol oynayan faktörlerdir<sup>[34,35]</sup>. Aşı etkinliği, influenza A(H3N2) aşı bileşeninde olduğu gibi embriyolu yumurtalarda yetiştirilen virüsleri kullanan aşılar için yumurta adaptasyonundan kaynaklanan moleküler değişikliklerle de azalabilir<sup>[36]</sup>. Çalışmalar influenza A (H1N1)pdm ve B tipi bileşenlerin, özellikle yaşlı yetişkinlerde influenza A (H3N2)'dan daha koruyucu olduğunu ancak yine de çocuklarda ve yetişkinlerde hastaneye yatmayı gerektiren influenza ile ilişkili komplikasyonlara karşı orta düzeyde koruma sağlayabildiğini göstermiştir<sup>[37,38]</sup>. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin influenza aşısı olması mortaliteyi ve önemli istenmeyen kardiyovasküler olayları azaltabilir<sup>[39]</sup>.

Mevsimsel grip için daha geniş kapsamlı koruyucu bir aşı için "supraseasonal" terimi kullanılmıştır. Üzerinde çalışılan stratejiler arasında hemaglutinin köküne veya diğer korunmuş epitoplara yönelik antikorların uyarılması ve daha iyi yanıt için nöraminidaz içeriğinin standartlaştırılması veya adjuvanların daha fazla kullanılması yer almaktadır<sup>[40]</sup>. Bazı COVID-19 aşıları için kullanılan mRNA teknolojisi ilk olarak influenza için geliştirilmiştir ve hem mRNA influenza aşıları hem de kombine mRNA COVID-19-influenza aşıları üzerinde çalışılmaktadır<sup>[41]</sup>.

### Tedavi

Bilinen veya şüpheli influenza ile hastaneye yatırılan ve influenza mevsimde risk grubunda olan hastaneye yatışı gerekmeyen hastalar için semptom süresine bakılmaksızın hızla tedavi başlanmalı ve tanısal testlerin sonuçları beklenirken antiviral tedavinin başlatılması geciktirilmemelidir<sup>[42]</sup>. Ek olarak, influenza için yüksek klinik şüpheye sahip ancak hızlı antijen test sonuçları negatif olan hastalara da yetersiz tanısal duyarlılık göz önüne alındığında, tedavi başlanmalıdır. Moleküler tanı testleri negatif olan ve influenza için klinik şüphesi devam eden hastanede yatan hastalar için ek tanı örnekleri elde edilirken ampirik antiviral tedaviye devam edilmelidir.

Şu anda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından influenza tedavisi ve/veya profilaksisi için üç antiviral ajan sınıfı onaylanmıştır: influenza A virüslerinin M2 iyon kanalı proteinini hedef alan adamantanlar

(örneğin amantadin ve rimantadin); influenza A ve B virüslerinin viral NA enzimini bloke eden nöraminidaz inhibitörleri (örneğin influenza A ve B virüslerinin viral NA enzimini bloke eden oseltamivir, zanamivir ve peramivir) ve hem influenza A hem de B virüslerinde viral RNA transkripsiyonuna ve viral replikasyona müdahale eden cap bağımlı endonükleaz inhibitörü (baloxavir). FDA onaylı olmayan üç antiviral ajan mevcuttur: inhale bir NAI olan laninamivir; membran füzyonunu önlemek için HA ile etkileşime giren oral bir ilaç olan arbidol ve viral RNA'ya bağlı RNA polimerazın oral bir inhibitörü olan favipiravir<sup>[43]</sup>.

Adamantanların hedefi olan M2 proteini viral zarfta bulunur, burada bir proton kanalı olarak işlev görür ve viral replikasyonun gerçekleştiği konak hücre sitoplazmasına virüsün girişi için gereklidir. M2 inhibe edici adamantanlar spesifik olarak influenza A M2 proteininin iyon kanalı fonksiyonunu bloke eder ancak influenza B virüslerine karşı etkili değildir. Bu ilaçlara karşı direnç, tedavi edilen bireylerde, özellikle de çocuklarda kolayca ortaya çıkar ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda dirençli virüslerin uzun süreli saçılımı söz konusu olabilir<sup>[44]</sup>. Bu nedenle, adamantan M2 inhibitörü ilaçların mevcut influenza virüslerine karşı yararı yoktur ve kullanılması önerilmemektedir.

NAİ'ler influenza virüsünün in-vitro ve in-vivo güçlü inhibitörleridir çünkü NA aktivitesi, diğer hücrelere viral yayılım için gerekli bir adım olan infekte hücrelerden viral salınım için gereklidir. İnfluenza B virüsleri NAİ'lere influenza A virüslerinden daha az duyarlıdır ancak klinik olarak ulaşılabilir konsantrasyonlarda antiviral etki görülebilir. Oseltamivir fosfat, gastrointestinal sistemden hızla emilen ve hepatik esterazlar tarafından aktif metabolit olan oseltamivir karboksilata metabolize edilen, oral olarak biyoyararlanabilen bir etil ester ön ilacıdır. Oseltamivir, dünya çapında en yaygın olarak reçete edilen nöraminidaz inhibitörüdür. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri, komplike olmayan, laboratuvarca doğrulanmış influenza semptom başlangıcından sonraki iki gün içinde başlanan oseltamivir tedavisinin hastalık süresini genel olarak yaklaşık 18 saat, astımı olmayanlarda 30 saat azalttığını ve orta kulak infeksiyonu riskini plaseboya kıyasla %34

azalttığını ancak semptom başlangıcından sonraki 36 saat içinde başladığında çocuklarda ve yetişkinlerde kusmayı artırdığını bildirmiştir<sup>[45]</sup>. Kırk sekiz saat içinde başlanan tedavinin semptomların hafiflemesine kadar geçen medyan süreyi 25 saat, oseltamivir tedavisine başladıktan 48 saat sonra ortaya çıkan ve antibiyotik tedavisi gerektiren alt solunum yolu komplikasyonları riskini %44 oranında ve herhangi bir nedenle hastaneye yatış riskini %63 oranında azalttığı ancak plaseboya kıyasla bulantı ve kusma riskini artırdığı gösterilmiştir<sup>[46]</sup>. Bir meta-analizde, komplikasyon riski yüksek olan ve ayaktan tedavi gören hastalarda influenzanın nöraminidaz inhibitörü ile tedavi edilmesinin, tedavi edilmemesine kıyasla hastaneye yatış olasılığını %76 oranında azalttığını bildirmiştir<sup>[47]</sup>.

Zanamivir inhalasyon yolu ile kullanılır, sistemik emilimi düşüktür. Özellikle altta yatan solunum yolu hastalığı olanlarda bronkospazma neden olabilir. Bu nedenle astım ve KOAH gibi solunum yolu hastalığı olan bireylerde kullanılması önerilir<sup>[48]</sup>.

Peramivir, NA'ya oseltamivirden daha büyük bir afinite ile bağlanır ve 20 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir, bu durum intraavenöz yolla günlük tek doz kullanım kolaylığı sağlar<sup>[49]</sup>.

Polimeraz inhibitörü olan baloxavir, viral replikasyonu tek bir doz uygulanması ile engeller ve hastalığın başlangıcından sonraki iki gün içinde tedaviye başladığında üst solunum yolu virüs konsantrasyonunu hızla azaltır. Komplikasyon riski ergenler ve yetişkinler de dahil olmak üzere beş günlük oseltamivir tedavisine benzerdir. İnfluenza B'ye karşı etkinliği oseltamivirden daha fazladır<sup>[50,51]</sup>. Ancak ülkemizde baloxavirin kullanım ruhsatı bulunmamaktadır. Meta-analizler, oseltamivir, zanamivir, peramivir veya baloxavir ile tedavinin, komplike olmayan influenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen süreyi, plaseboya kıyasla kısalttığını bildirmiştir<sup>[52]</sup>. Oseltamivir basta olmak üzere NAI ve baloxavir ile tedavinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, antibiyotik reçete edilme sıklığını azalttığı da gösterilmiştir<sup>[53]</sup>.

Aşağıda belirtilen durumların varlığında anti-viral direncinden şüphelenilmez:

- Bir nöraminidaz inhibitörü ile antiviral profilaksi alırken veya aldıktan hemen sonra influenza enfeksiyonu gelişen hastalar,
- Nöraminidaz inhibitörü ile tedaviye rağmen hastalığı devam eden ve kalıcı influenza virüsü replikasyonu kanıtlanmış immün sistemi baskılanmış ve ağır influenza hastaları,
- Nöraminidaz inhibitörü veya baloksavirin subterapötik dozu ile tedavi edilen ancak kalıcı influenza semptomları olan hastalar. Oseltamivir direncinden şüpheleniliyorsa ne oseltamivir ne de peramivir kullanılmalıdır. Zanamivir tercih edilmelidir<sup>[20]</sup>.

Bugüne kadar baloxavirin, oseltamivire dirençli influenza tedavisindeki kullanımı ile ilgili yeterince çalışılmamıştır. Ancak tek bir baloxavir dozundan sonra direncin ortaya çıkması, bu ilacın monoterapi olarak uzun vadeli faydası konusunda endişeleri artırmaktadır<sup>[54]</sup>.

Oral oseltamivir, tek doz baloxavir ve inhale zanamivir, evlerde maruziyet sonrası profilaksi de dahil olmak üzere hem influenza A hem de B virüsü enfeksiyonlarının kemoprofilaksisi için etkilidir (Tablo 4) ve her biri semptomatik influenza enfeksiyonu riskini yaklaşık %60-85 oranında azaltır<sup>[20,55]</sup>. Bir salgın geliştiğinde bağışıklanmamış, yüksek riskli kişilere bu tür kemoprofilaksi ve inaktive aşı aynı anda verilebilir ve 14 gün sonra kemoprofilaksi kesilebilir. Alternatif olarak, aşı mevcut değilse veya kontrendike ise veya hastanın bağışıklık sistemi baskılanmışsa, kemoprofilaksi salgın süresince devam ettirilebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda maruziyet sonrası profilaksi için terapötik dozlar düşünülmelidir.

Özetle, influenza her sene ölümlerle sonuçlanabilen ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Hemen her yaş grubunda görülmesi nedeniyle de toplumsal maliyeti yüksektir. Bununla birlikte virüsün antijenik özellikleri sayesinde pandemiler yaparak dünya genelinde milyonlarca insanın ölümüne neden olmaktadır. Hastalıktan korunmada, her yıl risk gruplarına grip aşlarının yapılmasının ve temas sonrası antiviral profilaksi uygulanmasının etkin olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, hızlı tanı testlerinin kullanım sıklığının yaygınlaşması ve klinik ve laboratuvar olarak influenza tanısı

**Tablo 4. 2023-2024 influenza mevsimi aşı önerileri\***

Aşı tipi	Üretim substratı	Yaş aralığı	Yapılma yolu	Erişkin dozu
İnaktif influenza aşısı, quadrivalent, standart doz (SD-IIV4)	Yumurta	≥6 ay-64 yaş	IM	15 µg/0.5 mL
İnaktif influenza aşısı, quadrivalent, standart doz (cc-IIV4)	MDCK hücreleri	≥6 ay	IM	15 µg/0.5 mL
İnaktif influenza aşısı, quadrivalent, yüksek doz (HD-IIV4)	Yumurta	≥65 yaş	IM	60 µg/0.7 mL
MF-59 adjuvanlı inaktif influenza aşısı, quadrivalent (aIIV4)	Yumurta	≥65 yaş	IM	15 µg/0.5 mL
Rekombinant inaktif quadrivalent HA (RIV4)	Insect hücreleri	≥18 yaş	IM	45 µg/0.5 mL
Canlı atenuve influenza aşısı (LAIV4)	Yumurta	2-49 yaş	Intranazal	0.2 mL önceden doldurulmuş tek kullanımlık intranazal sprey

\*Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023–24 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2023;72:1-25.

almış hastaların antiviral tedavilerine hızla başlanması oluşabilecek komplikasyonların, hastaneye yatış oranlarının ve iş gücü kayıplarının azalmasını sağlayacaktır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SÜ

Analiz/Yorum: EKK

Veri Sağlama: EKK

Yazım: EKK

Gözden Geçirme ve Düzeltme: SÜ

Onaylama: SÜ

### KAYNAKLAR

1. Szablewski CM, Iwamoto C, Olsen SJ, Greene CM, Duca LM, Davis CT, et al. Reported global avian influenza detections among humans and animals during 2013-2022: Comprehensive review and analysis of available surveillance data. *JMIR Public Health Surveill* 2023;9:e46383. <https://doi.org/10.2196/46383>
2. Newman LP, Bhat N, Fleming JA, Neuzil KM. Global influenza seasonality to inform country-level vaccine programs: An analysis of WHO FluNet influenza surveillance data between 2011 and 2016. *PLoS One* 2018;13:e0193263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193263>
3. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study. *Lancet* 2018;391:1285-300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2)
4. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices- United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6703a1>
5. Lee N, Ison MG. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza. *Antivir Ther* 2012;17:143-57. <https://doi.org/10.3851/IMP2059>
6. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools. *Database* 2020;baaa062. <https://doi.org/10.1093/database/baaa062>
7. Long JS, Mistry B, Haslam SM, Barclay WS. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:67-81. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0115-z>

8. Taubenberger JK, Morens DM. Pandemic influenza-Including a risk assessment of H5N1. *Rev Sci Tech* 2009;28:187-202. <https://doi.org/10.20506/rst.28.1.1879>
9. Pineo R. Four flu pandemics: Lessons that need to be learned. *J Dev Soc* 2021;37:398-448. <https://doi.org/10.1177/0169796X211047221>
10. World Health Organization (WHO). The immunological basis for immunization series. Erişim adresi: [http://www.who.int/immunization/documents/immunological\\_basis\\_series/en/](http://www.who.int/immunization/documents/immunological_basis_series/en/).
11. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lanset* 2017;390:697-708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30129-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30129-0)
12. Sautto GA, Kirchenbaum GA, Ross TM. Towards a universal influenza vaccine: Different approaches for one goal. *Virology* 2018;15:17. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0918-y>
13. Ison MG. Antiviral and resistance: Influenza virüs. *Curr Opin Virol* 2011;1:563-73. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.09.002>
14. AbuBakar U, Amrani L, Kamarulzaman FA, Karsani SA, Hassandarvish P, Khairat JE. Avian influenza virus tropism in humans. *Viruses* 2023;15:833. <https://doi.org/10.3390/v15040833>
15. Ortiz JR, Neuzil KM, Cooke CR, Neradilek MB, Goss CH, Shay DK. Influenza pneumonia surveillance among hospitalized adults may underestimate the burden of severe influenza disease. *PLoS One* 2014;9:e113903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113903>
16. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel Jr EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001273420401>
17. Guide-lines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:895-902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People at high risk for flu complications. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm> (Erişim tarihi: 01.09.2023).
19. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet* 2022;400:693-706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5)
20. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019;68:e1-47. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>
21. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis* 2018;18:637. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3548-0>
22. Hedberg P, Johansson N, Ternhag A, Abdel-Halim L, Hedlund J, Naucclér P. Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC Infect Dis* 2022;22:108. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07089-9>
23. Walker TA, Waite B, Thompson MG, McArthur C, Wong C, Baker MG, et al. Risk of severe influenza among adults with chronic medical conditions. *J Infect Dis* 2020;221:183-90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz570>
24. Salomon A, Berry I, Tuite AR, Drews S, Hachette T, Jamieson F, et al. Influenza increases invasive meningococcal disease risk in temperate countries. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1257.e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.004>
25. Mizuguchi M. Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:67-71. <https://doi.org/10.1111/irv.12177>
26. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243-7. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3243>
27. Peaper DR, Branson B, Parwani V, Ulrich A, Shapiro MJ, Clemons C, et al. Clinical impact of rapid influenza PCR in the adult emergency department on patient management, ED length of stay, and nosocomial infection rate. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15:254-61. <https://doi.org/10.1111/irv.12800>
28. Ni M, Xu H, Luo J, Liu W, Zhou D. Simultaneous detection and differentiation of SARS-CoV-2, influenza A virus and influenza B virus by one-step quadruplex real-time RT-PCR in patients with clinical manifestations. *Int J Infect Dis* 2021;103:517-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.027>
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information for clinicians on rapid diagnostic testing for influenza. Erişim tarihi: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm> (Erişim tarihi: 01.09.2020).
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). For clinicians: Antiviral medication, 2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Erişim tarihi: 16.05.2022).
31. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: An updated Cochrane systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2020;48:98-106. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004093>
32. Zhou Y, Fu X, Liu X, Huang C, Tian G, Ding C, et al. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: A systemic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:3044. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59732-7>
33. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, Cheng VCC, Liu KSH, Tam A, et al. Efficacy of clarithromycin-approxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: An open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest* 2017;151:1069-80. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.012>

34. Okoli GN, Racovitan F, Abdulwahid T, Righolt CH, Mahmud SM. Variable seasonal influenza vaccine effectiveness across geographical regions, age groups and levels of vaccine antigenic similarity with circulating virus strains: A systematic review and meta-analysis of the evidence from test-negative design studies after the 2009/10 influenza pandemic. *Vaccine* 2021;39:1225-40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.032>
35. Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, Thaker SN, Jackson ML, Belongia EA, et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: Protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clin Infect Dis* 2014;58:319-27. <https://doi.org/10.1093/cid/cit736>
36. Sparrow E, Wood JG, Chadwick C, Newall AT, Torvaldsen S, Moen A, et al. Global production capacity of seasonal and pandemic influenza vaccines in 2019. *Vaccine* 2021;39:512-20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.018>
37. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect* 2017;75:381-94. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.09.010>
38. Boddington NL, Pearson I, Whitaker H, Mangtani P, Pebody RG. Effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalization due to influenza in children: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;73:1722-32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab270>
39. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS, et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019636. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019636>
40. Paules CI, Fauci AS. Influenza vaccines: Good, but we can do better. *J Infect Dis* 2019;219:S1-4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy633>
41. Dolgin E. mRNA flu shots move into trials. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:801-03. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00176-7>
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm/>.
43. Ortiz Jr, West TE. Influenza. In: Broaddus VC, Ernst CD, King TE Jr, Lazarus SC, Sarmiento KF, Schnapp LM, et al (eds). *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier 2022:634-45.
44. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2018;66:1492-500. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1040>
45. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015;385:1729-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)
46. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Muthuri SG, Al Masri M, Andrews N, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: An individual participant data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;64:1328-34. <https://doi.org/10.1093/cid/cix127>
47. Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:1-11. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936001-00001>
48. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2547. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2547>
49. Scott LJ. Peramivir: A review in uncomplicated influenza. *Drugs* 2018;78:1363-70. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0981-8>
50. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716197>
51. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1204-14. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30004-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30004-9)
52. Liu JW, Lin SH, Wang LC, Chiu HY, Lee JA. Comparison of antiviral agents for seasonal influenza outcomes in healthy adults and children: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2119151. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19151>
53. Tejada S, Tejo AM, Peña-López Y, Forero CG, Corbella X, Rello J. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14:901-18. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917378>
54. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716197>
55. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *N Engl J Med* 2020;383:309-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915341>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Esra KAYA KILIÇ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
Ankara-Türkiye

E-posta: esrakayakilic@gmail.com