

Pandemik İnfluenza

Doç.Dr. Esra Kazak

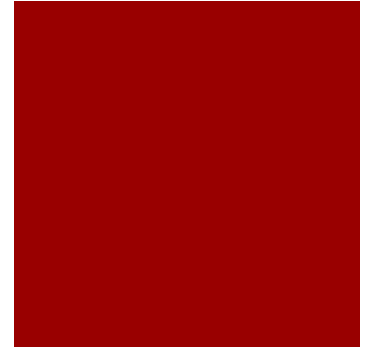
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim

Dalı

25.09.2019

İnfluenza



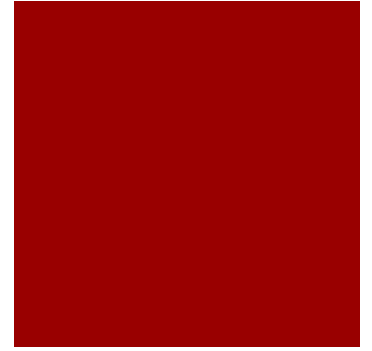
- Alt ve üst solunum yolunu etkileyen
- Sağlıklı kişilerde birkaç gün (7-10 gün) içinde iyileşen ancak belirli risk gruplarında pnömoni ve ölüm ile sonuçlanabilen
- Bulaşıcı
- Viral bir hastalıktır

Semptomlar


- Yüksek ateş, halsizlik
- Öksürük
- Baş ağrısı (frontal, retroorbital), Boğaz ağrısı
- Burun akıntısı
- Gözlerde kızarıklık, ağrı
- Gözdeki ağrı belirli virüs tip ve subtiplerinin viral tropizmi ile ilişkilidir
- Kas ağrısı
- Bazı suşlarda ishal



İnfluenza



- Klinik tablo yaş, komorbid faktörler, aşı durumu ve virüse karşı doğal bağışıklığa göre değişir
- Mevsimsel gribe karşı aşılanmış olanlarda semptomlar daha hafif seyreder, komplikasyonlar daha az olur
- Etkene karşı immün yanıt ve interferon yanıtı yüksek ateş, vücut ağrısı gibi semptomlardan sorumludur

- 
- Ciddi olgularda nefes darlığı, taşikardi, hipotansiyon
 - 48 saat içinde solunum destek tedavisine ihtiyaç duyulabilir
 - Primer viral pnömoni
 - Sekonder bakteriyel pnömoni
 - Hemorajik bronşit, ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir
 - Bu komplikasyonlar hastalığın başlamasından sonraki 48 saat içinde ortaya çıkabilir

A.B.D. 51 bin ölüm / yıl influenzaya bağlı bulunmuştur

İnfluenza



- Genel olarak atak hızı gençlerde, ölüm hızı yaşlılarda daha fazladır
- Küçük çocuklar
- Yaşlılar
- İmmün baskılanmış kişiler
- Hamileler
- Kardiyovasküler, pulmoner, metabolik, nörolojik hastalığı olanlar

Histopatoloji

■ Virüs üst ve alt solunum yolu epitelinde replike olur
Trake ve bronş mukozasında kızarıklık, enflamasyon,
pürülan akıntı izlenir

Bazal katman mikroskopik olarak enflame, makroskopi
sağlam, ancak trakea ve bronş epitelinin deskuame ve
hasar görmüş olduğu görülür

İnfluenza

- Etken

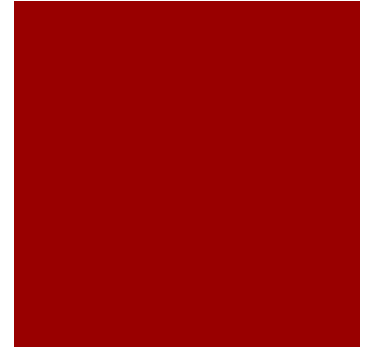
Hasta semptomatik olmadan önce ve enfeksiyondan 5-7 gün sonrasına kadar

- Öksürme, konuşma, hapşırma ile damlacık yolu ile, kontamine yüzeylere temas ile bulaşabilir

- El hijyeni önemlidir

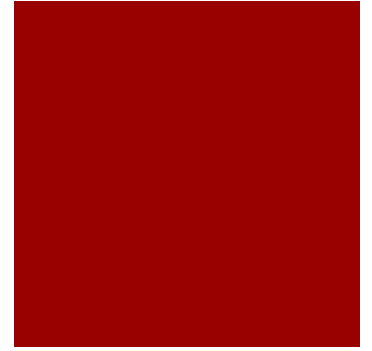


İnfluenza

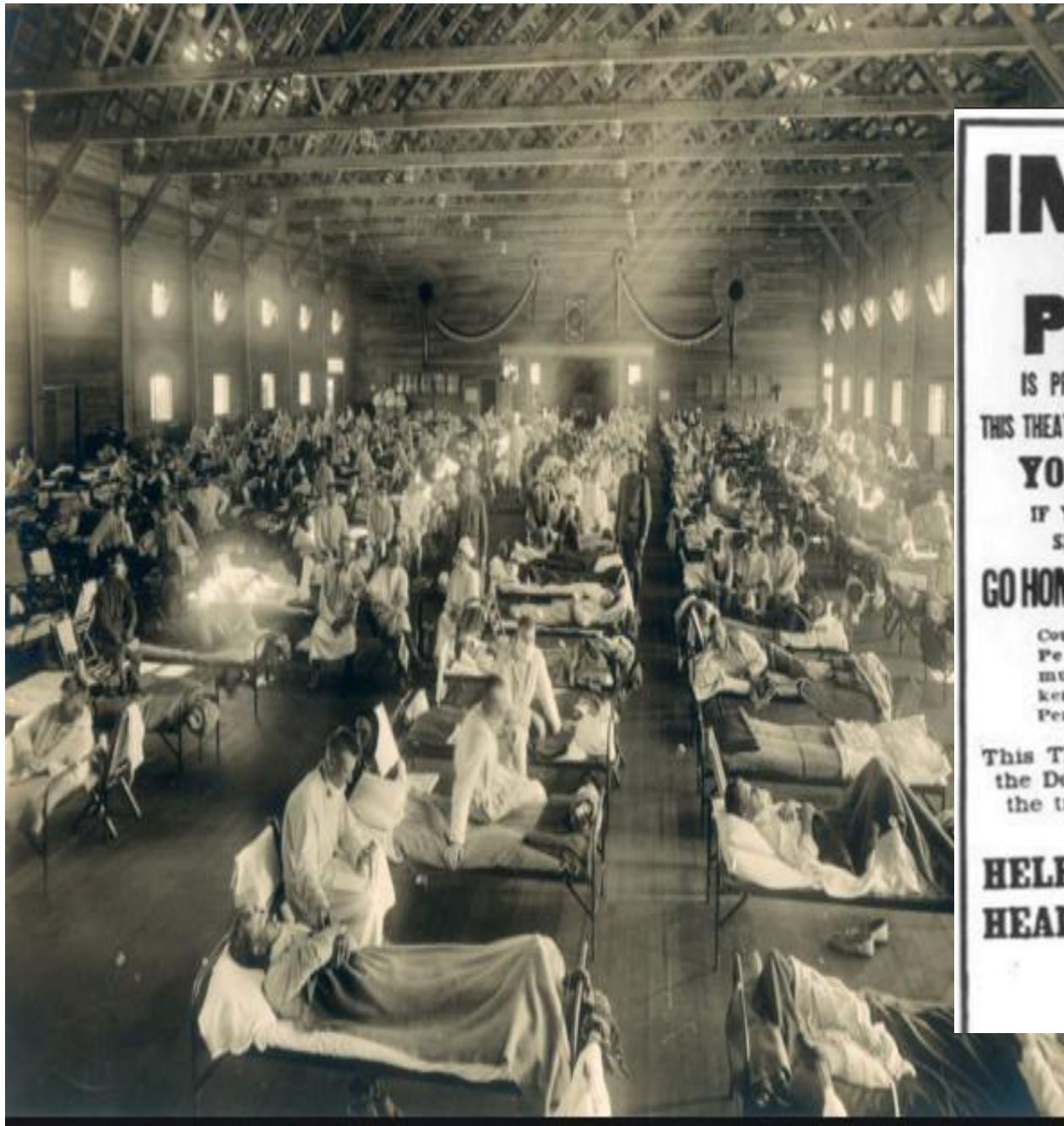


- Bulaşta hava yolu önemli mi? Nozokomiyal bulaş için
- N95 maske ile cerrahi maske arasında fark yok
- UV ile işlem gören yerlerde daha az bulaş izlenmiştir
- Uçakta kalış süresi bulaşta önemlidir

İnfluenza



- 400 yıl boyunca her 1-3 yılda bir epidemi izlenebilir
- 1173 ve 1875 yılları arasında 2,4 yıl ara ile 299 salgın izlendi
- 1918-1919 yıllarında, 3 dalga halinde salgın görüldü, 21 milyon ölüm izlendi



INFLUENZA

FREQUENTLY COMPLICATED WITH

PNEUMONIA

IS PREVALENT AT THIS TIME THROUGHOUT AMERICA.

THIS THEATRE IS CO-OPERATING WITH THE DEPARTMENT OF HEALTH.

YOU MUST DO THE SAME

IF YOU HAVE A COLD AND ARE COUGHING AND
SNEEZING. DO NOT ENTER THIS THEATRE

GO HOME AND GO TO BED UNTIL YOU ARE WELL

Coughing, Sneezing or Spitting Will Not Be Permitted In The Theatre. In case you must cough or sneeze, do so in your own handkerchief, and if the coughing or sneezing persists Leave The Theatre At Once.

This Theatre has agreed to co-operate with the Department Of Health in disseminating the truth about Influenza, and thus serve a great educational purpose.

**HELP US TO KEEP CHICAGO THE
HEALTHIEST CITY IN THE WORLD**

JOHN DILL ROBERTSON

COMMISSIONER OF HEALTH

Influenza



- 1933 Smith Influenza A
- ✓ 1936 Burnet..Yumurta embriyosunda çoğalıyor..İnaktive influenza aşı çalışması
- ✓ 1939 Francis Influenza B
- ✓ 1950 Taylor Influenza C
- ✓ 1941 Hirst Hemaglütinasyon fenomeni..Yeni tetkik yöntemleri (Ag-Ak)

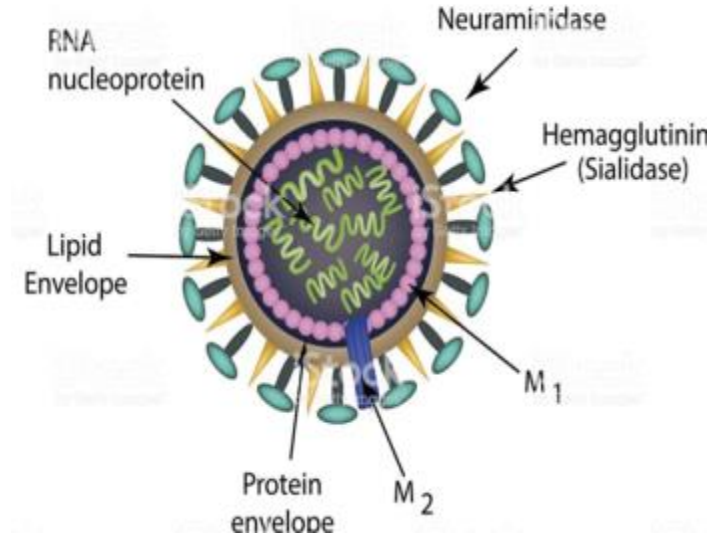
İnfluenza



- ✓ 1950 Hücre kültürü çalışmaları
- ✓ 2003 Canlı aşı
- ✓ 1960 Amantadin M2 inhibitörü
- ✓ 1993 Rimantadin
- ✓ 2000 Nörominidaz inhibitörleri Zanamivir, Oseltamivir keşfedildi

İnfluenza

- *Orthomyxoviridae* ailesi
- Sferik veya filamentoz formda
- Yüzeyinde HA (H1-18) ve NA (N1-11) dikenleri
- M2 zarf proteini
- Matrikste M1 proteini içeren
- Zarflı virüstür



İnfluenza

- 4 Tip İnfluenza virüsü mevcuttur, A,B,C,D

Genetik yapı, organizasyon, konak seçimi, epidemiyoloji

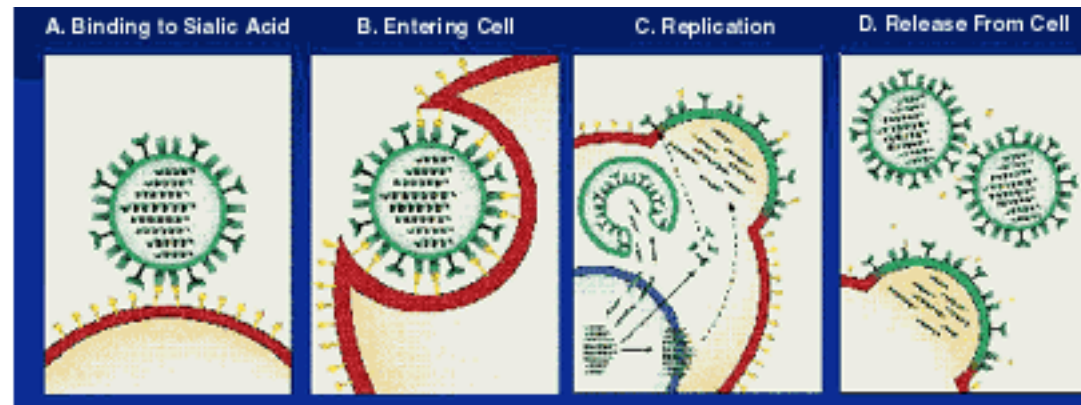
linik özellikleri çok farklıdır

Influenza A ...Ciddi salgın, epidemi

Influenza B ...Salgın, epidemi

Influenza C ...Sporadik üst solunum yolu hastalığı

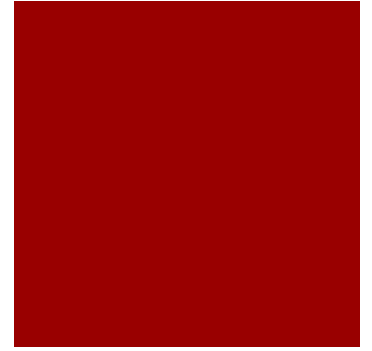
İnfluenza



Ortak özellikleri

- Konak hücrelerinden köken alan zarf mevcut
- Virüsün hücreye girişi ve çıkışında zarf glikoproteinleri önemlidir
- Segmente (ssRNA) genomu sahiptirler

İnfluenza



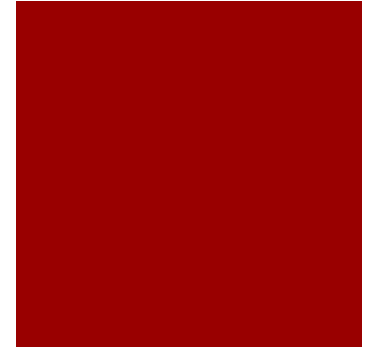
- İnfluenza A, virüs yüzeyinde mevcut Hemaglutinin (H) ve Nöraminidaz (N) protein kombinasyonlarına göre subtiplere sahiptir
- 18 farklı hemaglutinin (H1-18)
- 11 farklı nöraminidaz (N1-11) alt gruplarına sahiptir
- İnfluenza A bu subtiplere göre H1N1 ve H3N2 gibi sınıflandırılır

İnfluenza

- İnfluenza B virüsü soy ve suşlara göre sınıflandırılır
- Son grip mevsiminde dolaşan influenza B virüsleri

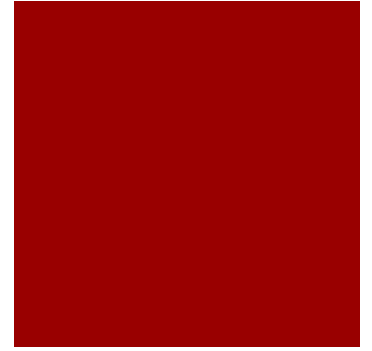
Influenza B Yamagata ve Influenza B Victoria iki soydan birine aittir

Epidemiyoloji



- Genel olarak Influenza A/H3N2 virüsünün baskın olduğu dönemde mortalite artışı en fazladır, özellikle çocuk ve yaşlılarda
- Influenza B ve Influenza A/H1N1 de bir miktar mortalite ile ilişkili bulunmuştur

Influenza




İsimplendirme

- Tip, ilk izole edilen yer, suş tayini, izolasyon yeri

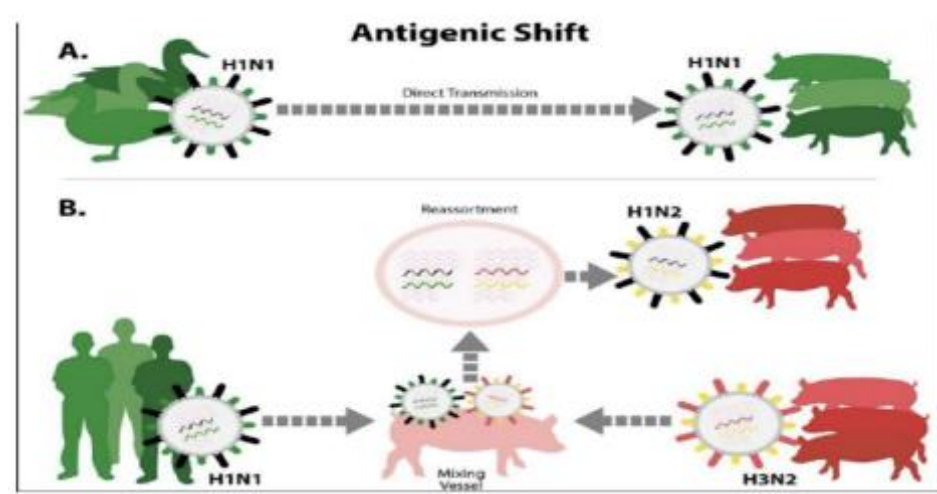
Örneğin

1934'te Francis tarafından izole edilen PR8 virüs Influenza :

A/ Puerto Rico/ 8/ 34 olarak isimlendirilmiştir

- 
- İnfluenza virüslerinin türe özgü olmalarını sağlayan reseptörleri mevcuttur

Örneğin Kuş gribi veya Kuş Gribi, A (H5N1), A (H5N8) ve H7N9 virüslerini içeren çeşitli İnfluenza A virüslerinin neden olduğu bulaşıcı bir kuş hastalığıdır

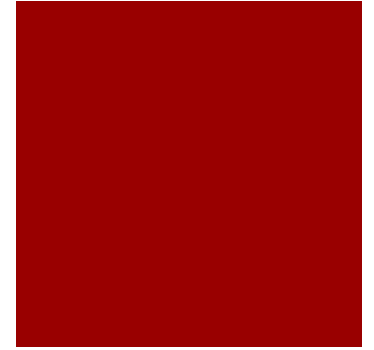


İnfluenza genomu segmentli olduğu için, segmentler aynı hücreyi enfekte eden virüsler arasında değişebilir

Bu olaya GENETİK REASSORTMENT denilir

Bu olay pandemik İnfluenza A virüsünün ve canlı atenuue aşıların yapımında önemli rol oynar

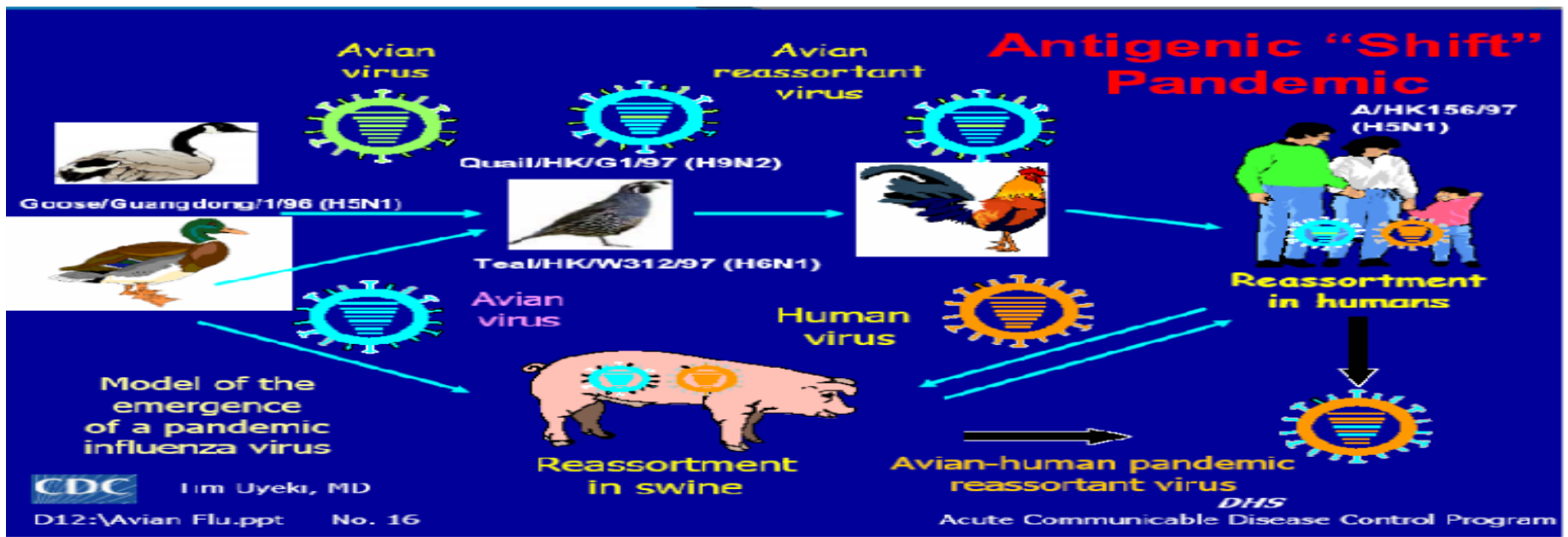
Antijenik Varyasyon



- İnfluenza virüsünün çok antijenik varyasyonu epidemiyi açıklar

Antijenik Drift

- HA veya NA'da veya virüsün hepsindeki küçük antijenik değişiklikler.. ***Epidemiye*** neden olur

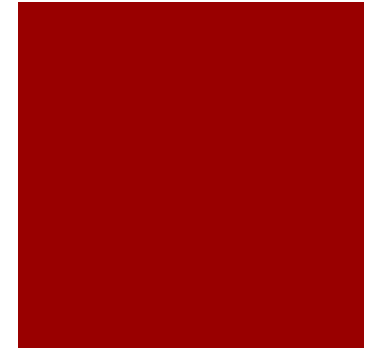


Antijenik Shift

- HA veya NA'da veya her ikisinde görülen major değişiklikler

Pandemiye neden olur

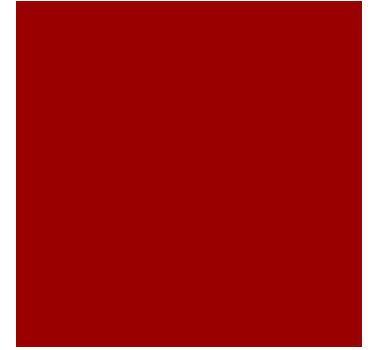
Epidemik vs Pandemik



Epidemik (Mevsimsel)	Pandemik
Her yıl, Aralık-Şubat	Nadir
Önceki maruziyet ve aşı -Bağışıklık	Bağışıklık yok
Yüksek riskli grup -komplikasyon	Sağlıklı kişiler- komplikasyon
Yeterli sağlık hizmeti	Sağlık hizmeti yeterli olmayabilir
Aşı mevcut, tek doz yeter	Başlangıçta aşı yok, iki doz
Antiviraller yeterli sayıda	Yetersiz sayıda
Komplikasyon, ölüm az-orta	Orta-yüksek
Genel toplumu çok etkilemez	Ekonomi, toplum yaşamı etkilenir

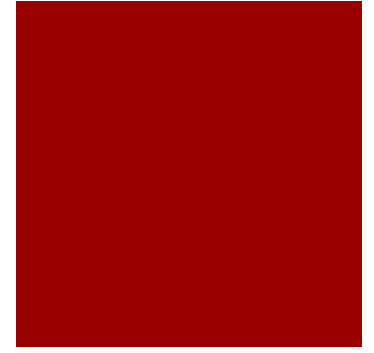
Epidemik İnfluenza

- Epidemi tek bir lokasyonda (şehir, ülke..) görülen salgındır
- Genelde ılıman iklimlerde epidemiler kışın olur
- Düşük ısı ve nem düşük, okul zamanı kapalı ortam
- Kuzey yarıkürede Kasım-Nisan , Güney yarıkürede Mayıs-Ekim arası izlenir
- Sıcak iklimlerde influenza aslında tüm yıl boyunca izlenir, ancak mevsimsel değişkenlik (nemin düşük olduğu dönem) görülebilir

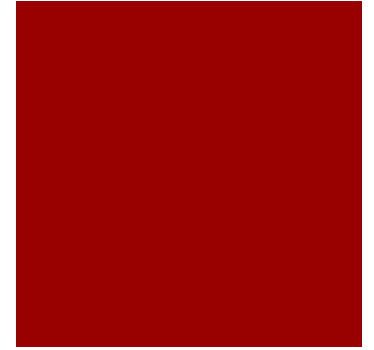


- Epidemide sırasında genelde tek bir suş sorumludur. Bazen
 - ✓ İki farklı Influenza A subtipi (H1N1 ve H3N2) veya
 - ✓ Bir tipte, ama iki farklı alt suş veya
 - ✓ Influenza A ve B nin birlikte salgınları olabilir
- Haberci Dalga: Bazen epidemik sezonunun sonlarına doğru yeni suş ile birkaç olgu görülebilir
- Bir sonraki kış sezonu baskın suş olabilir

Pandemik İnfluenza



- Eğer virüsün antijenik karakteri değişir ise hayvan influenza virüsü insanda hastalık yapabilir
- Bu olduğunda, kişiden kişiyeye bulaş genellikle görülmez, görülse de etkin değildir
- Bu virüsler kişiden kişiyeye bulaşabilirlik kabiliyetini geliştirme olasılığı ve ciddi bir pandemiyi başlatmak için değişebilir



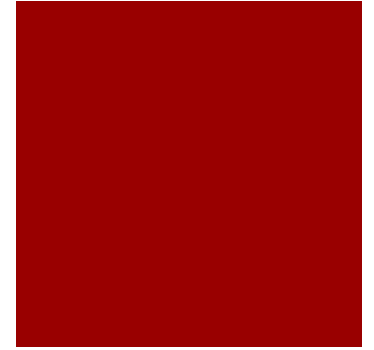
- 1918 ve 2009 influenza pandemileri gibi pandemiler kişiden kişiye bulaşmanın etkili olması durumunda ortaya çıkmıştır
- Hayvan kaynaklı influenzaya iyi bir örnek, 2009 yılının başında muhtemelen Güney Amerika'da başlayan, insandan insana yayılma ve dünyaya yayılma yeteneğini geliştiren bir hayvan gribi virüsü olan 2009 Pandemik gribidir

Pandemik İnfluenza

■ Bağışıklığın az ya da hiç olmadığı bir toplumda antijenik olarak varyant influenza virüsünün ortaya çıkması ile ilişkilidir

Yeni bir influenza suptipi ile tüm dünyada yaygın salgındır

Pandemik İnfluenza



- Pandemik influenzanın epidemiyolojik davranışı mevsimsel ya da epidemik influenzadan farklıdır
- Yüksek atak hızı
- Gençleri daha çok tutan, yaşlıları göreceli olarak koruyan farklı yaş grup dağılımı vardır
- Mevsimsel sezondan farklı dönemlerde de görülebilir
- Dalgalar halinde seyir izlenebilir

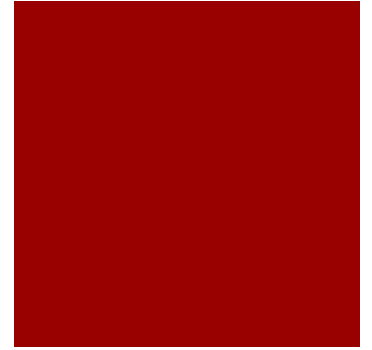
Pandemik İnfluenza

- 1918 İspanya Epidemisi H1N1
- 1957 Asya Epidemisi H2N2
- 1968 Hong Kong H3N2
- 1977 H1N1?
- 1977-2009 H3N2 Dünyada
- 2009 pH1N1

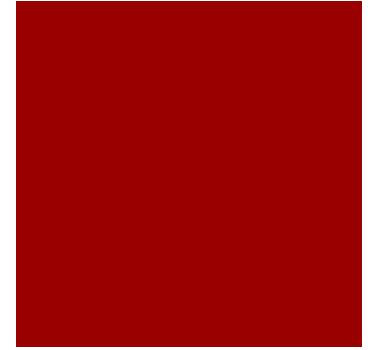


Pandemik İnfluenza

- Pandemi sadece İnfluenza A suşları ile olur
- İnfluenza A virüsü özellikle kuşlar genetik çeşitlilik için yaygın rezervuarları mevcut



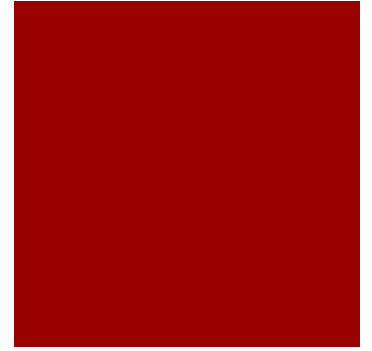
Kuş Aracılı Pandemi



- Göçmen kuşlarda 16 HA ve 9 NA suptipleri ile İnfluenza A suşları mevcuttur
 - Kuşlarda asemptomatik seyreder ve feçeslerinde uzun süre bulunabilir
 - Bunlar evcil hayvanlara, memeli, at, domuz vs ve bunlardan da insana bulaşabilir
- H7,H9,H5** subtipleri ile pandemi görülür


Kuş Aracılı

- H7N7 küçük salgınlardan sorumludur
- H9N2 nadirdir
- H5N1 virüsleri
- İnsan olguları kuşlardaki salgın ile ilişkilidir

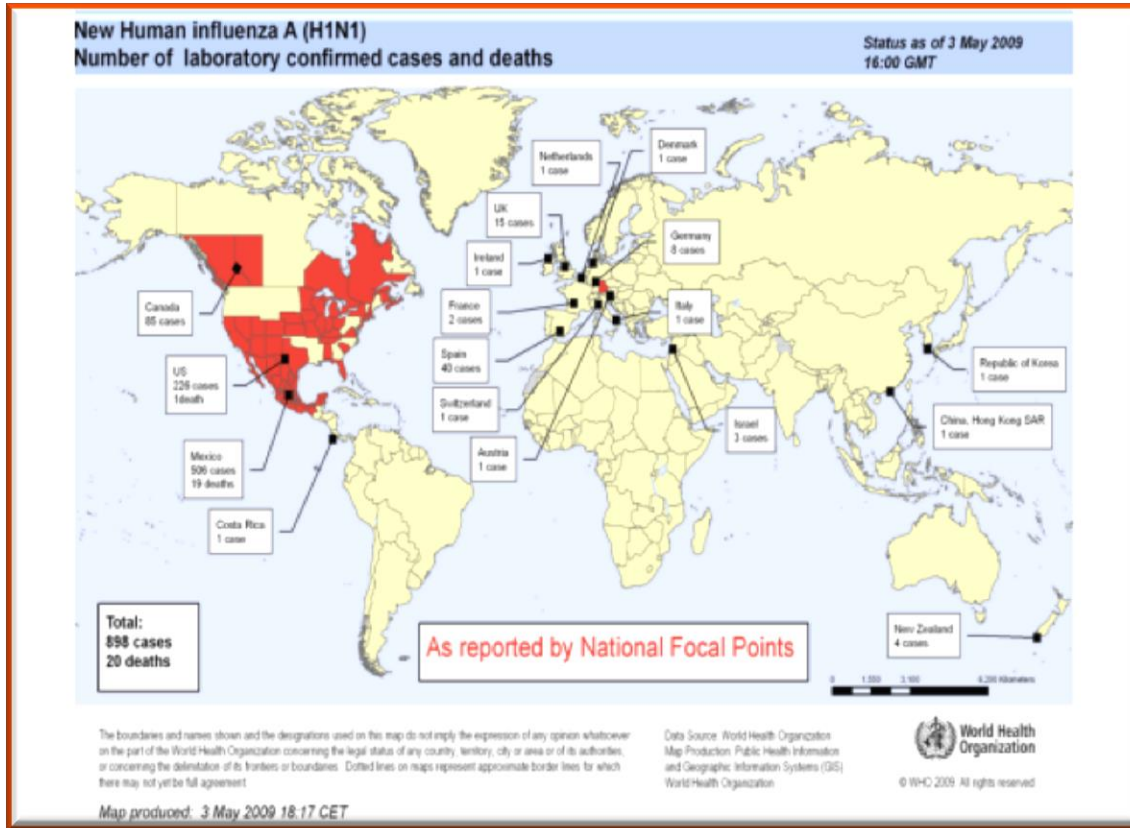


Domuz Aracılı Pandemi

- Domuzlar türler arası karışımında rol oynar
- Duyarlı domuz hücreleri hem kuş, hem influenza suşları için reseptörlere sahiptir
- Ancak ilk pandeminin ortaya çıkışı net değildir
- Domuz eti ile bulaş gösterilmemiştir
- H1, H2, H3 domuzda mevcuttur, H1N2, H3N1, H3N2
- H3N2
- Swine H1N1

- 
- 1918-1919 Domuz gribi
 - 1974 Domuz gribi virüsü insanda izole edildi
 - 1976 Domuz gribi virüsü 13 kişide ağır solunum yetmezliği , domuzlara maruziyet yok
 - 1958-2005 yılları arası 37 domuz gribi olgusu, 6 olgu ölümlle sonuçlandı. %44 domuz maruziyeti
 - 2008'de üçlü reassortmentli domuz gribi salgını izlendi

Pandemik İnfluenza A

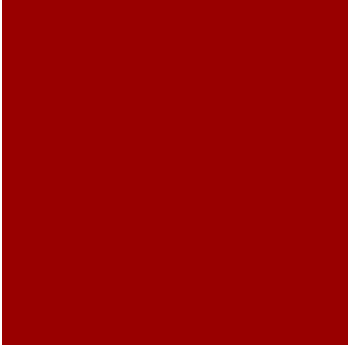


Mart 2009
Meksika H1N1 İnfluenza salgını
Tüm dünya salgın

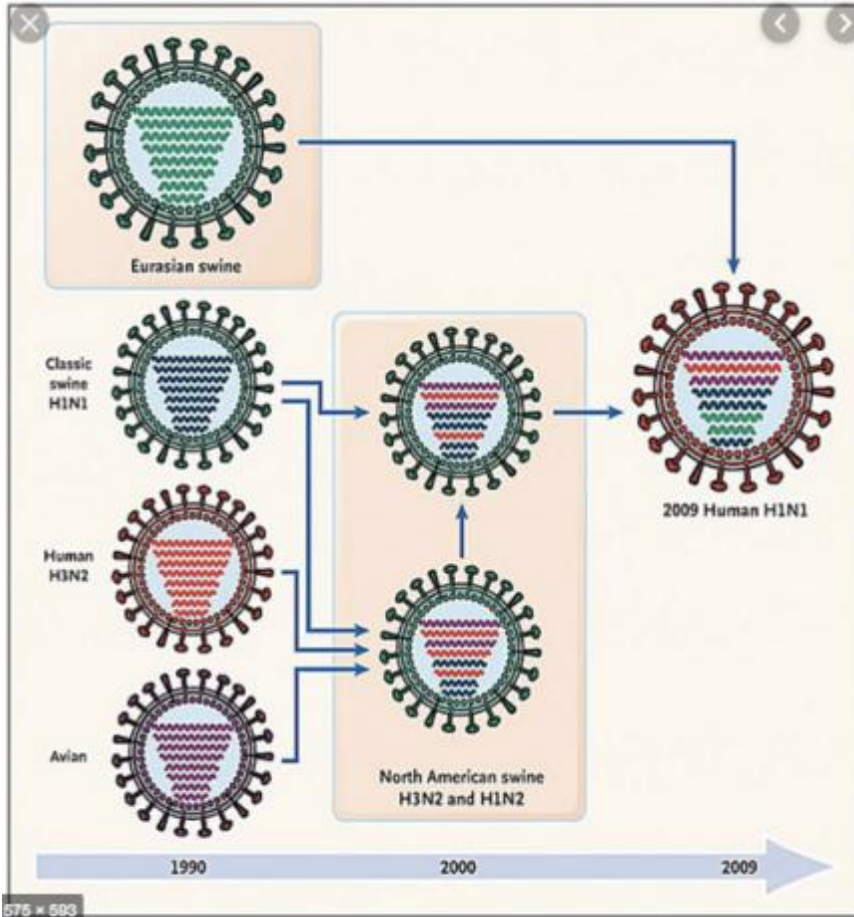
Haziran 2009 D.S.Ö
Pandemik İnfluenza

Ağustos 2010
Pandeminin bittiği ilan edildi

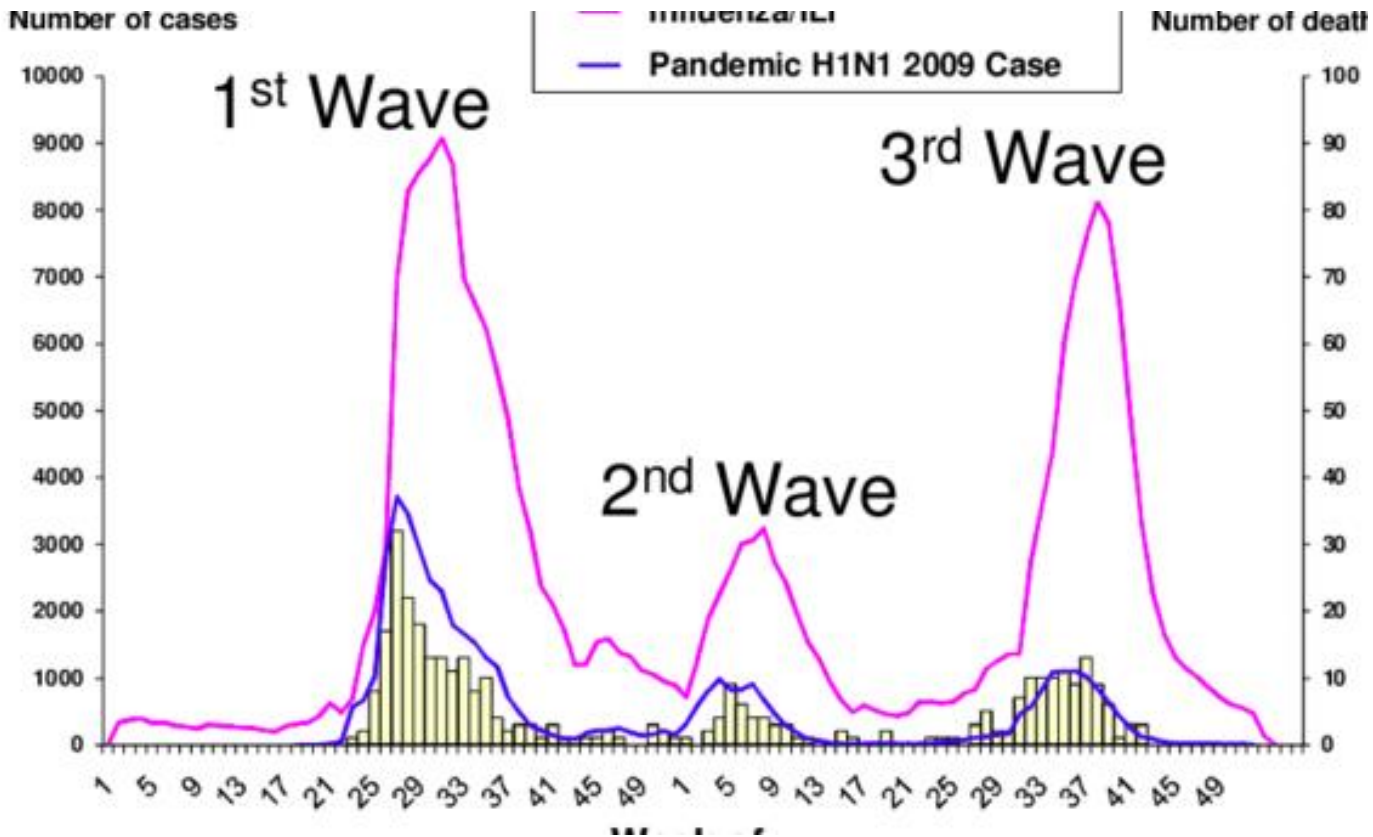
Eylül 2010 A.B.D.'de
%59 bağışık

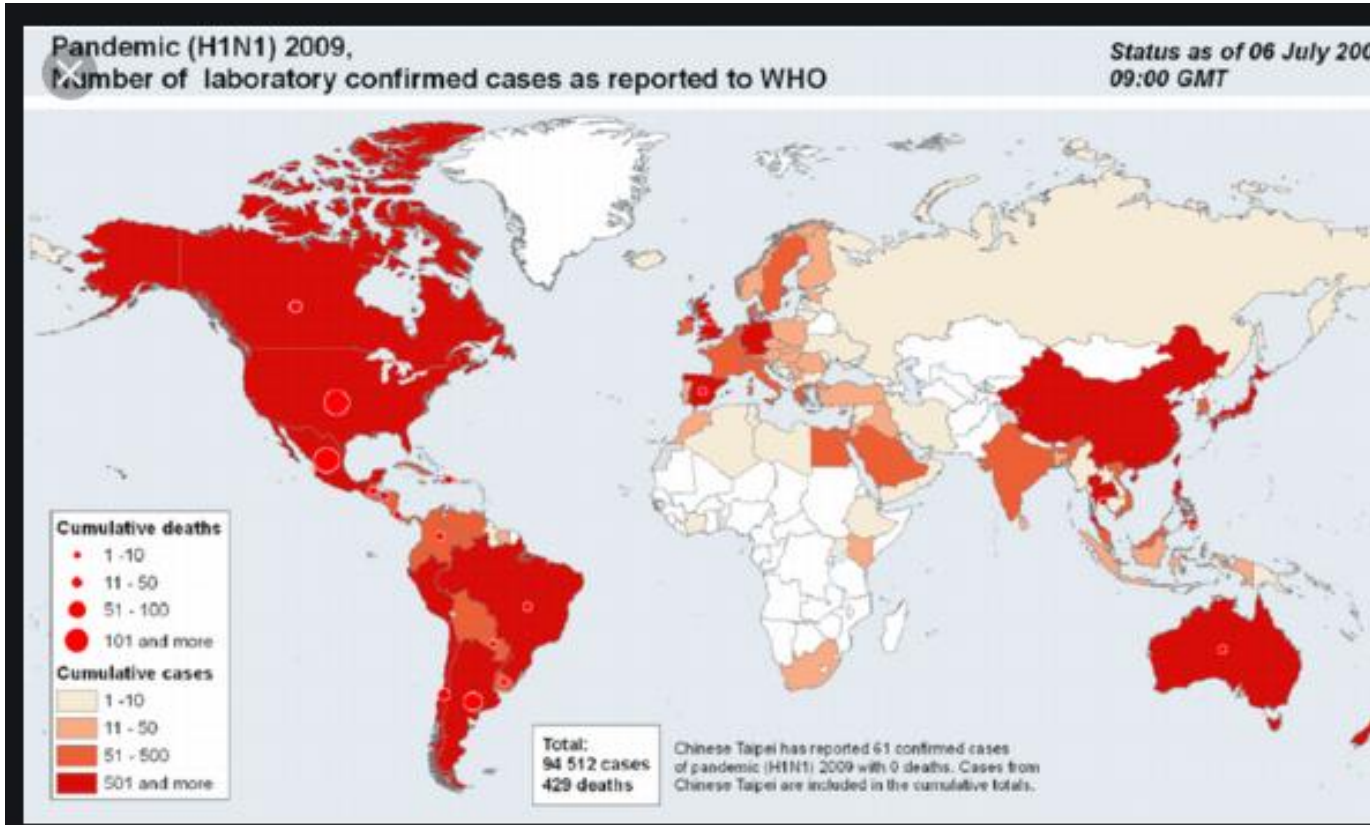
- 
- CDC 2011 den itibaren 2009 pandemik influenza H1N1 virüsü ile domuz orjinli H3N2 İnfluenza A virüsü karışımından oluşan 300 tane varyant İnfluenza A (H3N2v) olgusu bildirmiştir.
 - Bunların çoğu temmuz 2012 den sonra görülmüştür

Epidemiyoloji

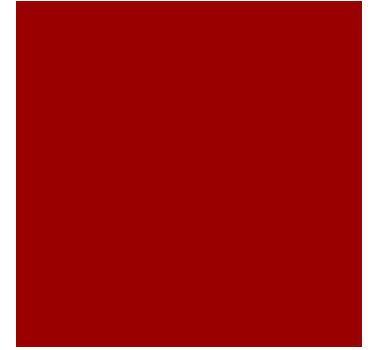


2009 H1N1 İnfluenza A
İki domuz suşu
Bir insan suşu
Bir kuş gribi suşunun
dörtlü reassortmentidir
Genlerin çoğu domuz gribi
virüslerinden
kaynaklanmıştır



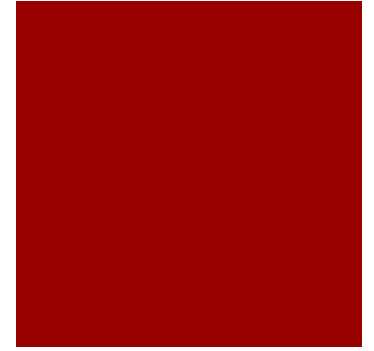


240'dan fazla ülke etkilendi



- A.B.D.'de Nisan 2009-Nisan 2010 arası
- 0-17 yaş 20 milyon
- 18-64 yaş 35 milyon
- 64 üstü 6 milyon.. Toplam 61milyon olgu
- 64 yaş üstü düşük zira 1957 öncesi benzer influenza virüsüne karşı bağışık olduğu düşünülüyor

Geçiş Yolları



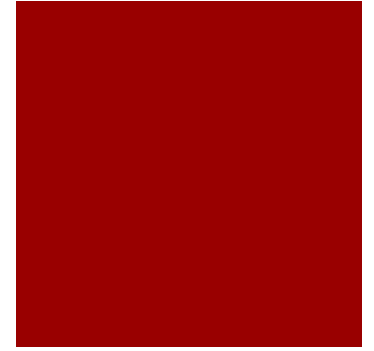
- Daha önceki domuz gribi salgınlarından farklı olarak kişiden kişiye geçmiştir

- Hapşırma, öksürme ve hatta ishalleri hastada dışkı gibi vücut sıvıları yolu ile

Solunum sistemi partikülleri ile kontamine olmuş yüzeylere temas ile bulaş mümkündür

- Hastane içi nozokomiyal bulaş gösterilmiştir


Viral Dökülme



- Mevsimsel grip ile benzer şekilde hücrelerden dökülme görülür
- Dökülme semptomların başlamasından bir gün önce başlar ve beş, yedi gün veya daha uzun süre devam eder
- En çok 2-3. gün dökülme daha fazladır
- Ortalama ateşin düşmesinden sonraki üç gün saptanmış


Viral Dökülme

- Çocuklarda (özellikle genç bebeklerde)
- Yaşlı erişkinlerde
- Kronik hastalığı olan hastalarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda daha uzun süreli dökülme izlenebilir
- Akut solunum sıkıntısı sendromu gelişen veya ölümcül seyredenlerde virüsün nazofarenksten daha uzun sürede temizlenir

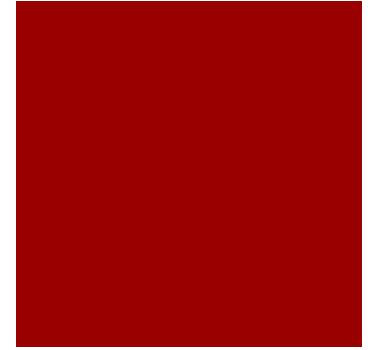
- 
- Kültür ile (1-7 gün) daha kısa süre saptanır, PCR ile daha uzun süre (1-13 gün) viral RNA saptansa bile bulaşıcı virüs değildir
 - Hastalığın ilk 3 günü oseltamivir başlananlarda viral dökülme 5 gün, 4.gün başlananlarda 7 gün, 5.gün başlananlarda ise 8.5 gündü

Morbidite Mortalite

- Nisan 2009- Ağustos 2010 arası dünyada laboratuvar ile doğrulanmış 18500 ölüm bildirilmiş
- Ancak gerçek sayı 10-15 kat daha fazla
- Genelde ARDS ve pnömoni tablosu ölüm nedeni
- Ölenlerde hastaneye yatış ve oseltamivir başlanma zamanı daha geçti

- 
- Pandemi sırasında ikinci dalga Ekim 2009 sonlarına doğru olmuş olup çocuk ve genç erişkinlerde daha yüksek hastaneye yatış ve mortalite oranı görülmüştür

Risk Grupları



+ Hamilelik

- Özellikle son trimesterde ölüm oranı yüksek

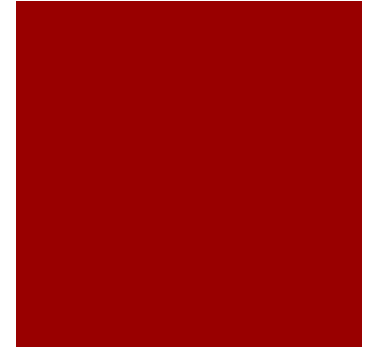
- Pandemik influenza nedeni ile hastaneye yatırılan

hamile kadınlarda bebek ölüm hızı ve ölü doğum yüksek

tespit edilmiştir (39 vs 7/1000 doğum)

Özellikle son trimesterde erken doğuma bağlı komplikasyon

Risk Grupları




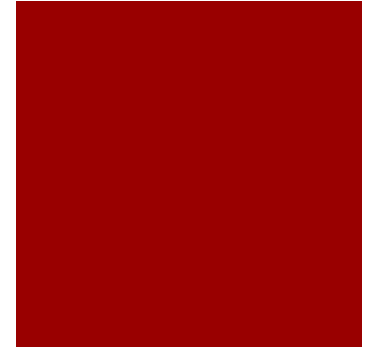
+ Obezite

- BMI 40 üstü olanlarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur
 - Başka bir çalışmada obezite ölümlerle ilişkili bulunmamış ancak hastaneye yatış yüzdesi daha fazla, daha uzun süre mekanik ventilasyon altında, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi uzundur
- Yağ hücrelerinden salınan, antiinflamatuar etkisi olan adiposit derive sitokin baskılanması, leptin artışı gerekçe gösterilmiştir

Klinik

- CDC Olgu Tanımı
- İnfluenza benzeri hastalık: Başka bir neden bulunamayan, Öksürük veya boğaz ağrısının eşlik ettiği ateş (37,8 C ve üstü) tablosudur
- Pandemik H1N1 İnfluenza A, influenza benzeri hastalık olan kişide rRT PCR ile virüsün tespit edildiği durumlar

- 
- Asemptomatik Enfeksiyon
 - Mevsimsel gripe çok benzese de gastrointestinal bulgular, (ishal, bulantı kusma gibi) pandemik influenzada daha belirgindir
 - Ciddiyeti 1918' deki pandemiden daha azdı



- Pandemik influenzada mevsimsel H1N1 ve Mevsimsel H3N2 influenza enfeksiyonuna göre daha genç olanlarda ve daha az komorbiditesi olmasına rağmen daha sık pnömoni
- Daha yüksek oranda ekstrapulmoner komplikasyonlar, yoğun bakım ünitesi başvurusu ve ölüm görülmüştür

Komplikasyonlar

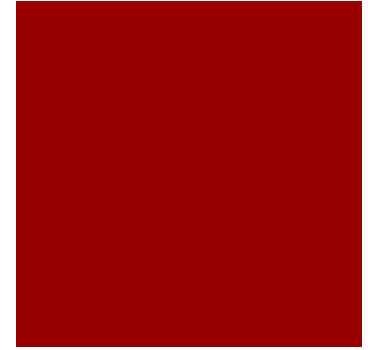
■ Pnömoni

%83 Primer viral pnömoni

%17 Sekonder bakteriyel pnömoni



Bakteriyel süperenfeksiyon



- Bakteriyel süperenfeksiyon - yüzde 4 ila 29'unda bildirilmiştir
- Etkenler en sık *S. pneumoniae*,
- *Streptococcus pyogenes*,
- *Staphylococcus aureus*,
- *Streptococcus mitis* ve *Haemophilus influenzae*
- Çocuklarda daha yüksek *S. pneumoniae* bakteriyemisi
- Erişkin ve çocuklarda daha yüksek *S. aureus* ve *S. pyogenes* bakteriyemi oranları ile ilişkilendirilmiştir.


Ne zaman sekonder bakteriyel pnömoni düşünülür?

- Bir düzelme döneminden sonra ikincil ateş
 - Balgam gram boyama ve / veya baskın bir organizma gösteren kültür (örneğin, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*)
 - Görüntüleme viral pnömoni için tipik olan yaygın patern yerine lobar konsolidasyon
 - Normal veya düşük beyaz kan hücresi sayımı yerine lökositoz
 - Başlangıç semptomlarından dört ila yedi gün sonra ortaya çıkan solunum problemi
 - Sekonder bakteriyel pnömoni hastalık sırasında, daha sonra, viral dökülmenin durduğu durumlarda ortaya çıkar

Nörolojik Klinik

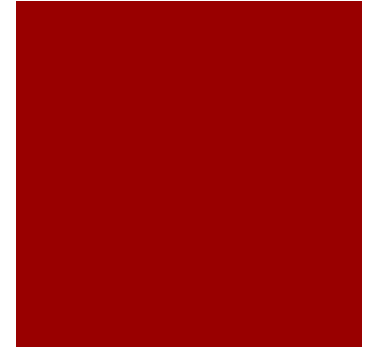
- Nöbet
- Ensefalopati
- Ensefalit (Mortalite risk faktörü)
- Şuur kaybı
- Guillain Barre Sendromu
- Narkolepside artış

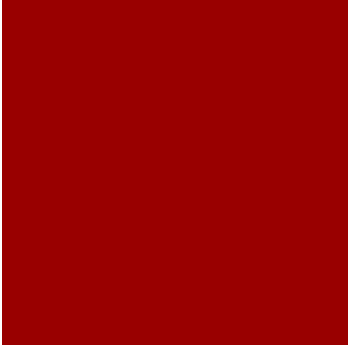


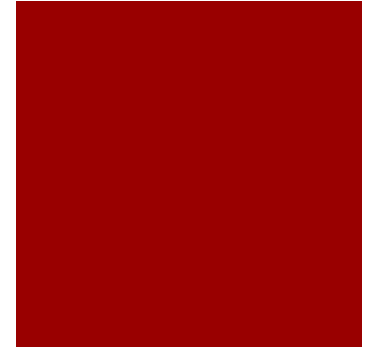
- 
- Miyokardit
 - Böbrek yetmezliği
 - Rabdomiyoliz
 - Hemofagositik sendrom
 - Rabdomiyoliz
 - Çoklu organ yetmezliği
 - Miyokardit (Mortalite risk faktörü)

Laboratuvar

- AST, ALT YÜKSEKLİĞİ (%45)
- Anemi % 37
- Lökopeni % 20
- Lökositoz (%18)
- Trombositopeni (%14)
- Trombositoz (%9)
- Artmış bilirubin (%5)



- 
- Lenfopeni değişkendir
 - 426 hastayı alan bir çalışmada yetişkinlerde %68 oranında
 - Lökopeni olmaksızın relatif lenfopeni 25 hastadan 23 ünde
 - CK seviyesinde artış
 - LDH da artış izlenmiş



- BUÜTF Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Kasım 2009-Ocak 2010 85 Pandemik İnfluenza A
- % 51,8 K, Ortalama yaş 33 (17-82) , % 16 Kesin tanı
- %100 Ateş, % 75 Öksürük, %12,5 İshal , % 25 Baş ağrısı
- % 20 Pnömoni, %12,9 YBÜ
- Mortalite % 4,7
- % 83,5 Oseltamivir , 10 gün

Tanı

- Genellikle uygun mevsimde klinik bulgular ile tanı konulur
- Tedaviye ihtiyaç duymadan iyileşir ve tetkik gerekmez
- Testin klinik yararı olacağı düşünülen durumlarda ve toplum sağlığını etkileyen örneğin salgınlarda etkeni tespit etmenin tedavi ve profilaksi önerisi için gerekli olduğu durumlarda önerilir
- Yüksek riskli hastalarda tedavi başlanması için tetkik sonucu beklenmemelidir

Laboratuvar

- Hızlı antijen testi

Viral RNA'nın hızlı moleküler ölçüm tekniği ile tespiti

- Viral antijen tespiti için direkt immünflöresan ve indirekt antikor boyama ile tespiti

- Real Time PCR

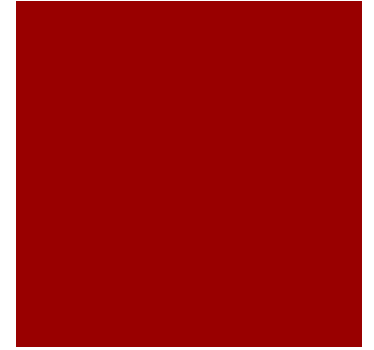
- Hücre kültürü

Tanı

- RT-PCR en duyarlı ve özgül yöntem
- Hücre kültürü tanısal ancak çok geç sonuçlanır

Negatif virüs kültürü tanıyı dışlamaz

- Çeşitli hızlı antijen ve antikör testleri mevcut ancak duyarlılığı değişken bazıları pandemik ve mevsimsel Influenza suşlarını ayırt edemeyebilirler



- Hızlı antijen testleri Influenza A ve B ayırt edebilir ancak Influenza A alt tiplerini ayırt edemeyebilir
- H1N1 Influenza A doğrulaması RT-PCR ile veya kültür ile yapılır
- Özgüllük % 95
- Duyarlılık % 10-70
- Negatif sonuç enfeksiyonu dışlamaz

Tedavi



- Sağlıklı kişilerde hafif olgularda tedaviye gerek yoktur
- Antiviral ilaçlar salgınlarda özellikle hastane gibi yerlerde tedavi ve profilaksiste gerekli olabilir

İlk 24 saat gibi erken dönemde başlanması önerilir

- Amantadin, Rimantadin Influenza A
- Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir gibi nöraminidaz inhibitörleri Influenza A ve B tedavisinde etkilidir

Etken	İlaç	Yol	Doz
Influenza A ve B tedavisi	Oseltamivir	Oral	2 x 75 mg, 5 gün
	Zanamivir	İnhale oral	2 x 10 mg, 5 gün
Influenza A tedavisi	Amantadin	Oral	2-4 x 100 mg, 5-7 gün
	Rimantadin	Oral	2 x 100 mg, 5-7 gün
Influenza A ve B profilaksi	Oseltamivir	Oral	75 mg / g
	Zanamivir	İnhale oral	10 mg / g
Influenza A profilaksi	Amantadin	Oral	200 mg/g
	Rimantadin		

Amantadin ve Rimantadin H3N2 VE H1N1 Influenza A virüslerinde direnç izlenmiştir

İlaçlar

M2 İnhibitörleri: Amantadin- Rimantadin

İnfluenza A üzerine etkili

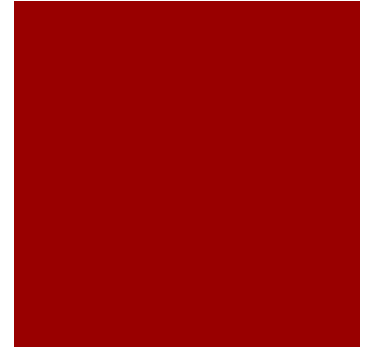
Duyarlı virüslerde M2 iyon kanalı inhibisyonunu sağlar

M2 iyon kanalı replikasyonda görevi mevcuttur

Amantadin, Rimantadin gibi M2 inhibitörlerine

H3N2 İnfluenza A virüslerinde

pH1N1 İnfluenza A virüslerinde direnç görülür



İlaçlar

Nörominidaz İnhibitörleri: Zanamivir , Oseltamivir

NA fonksiyonunu inhibe ederek çalışır

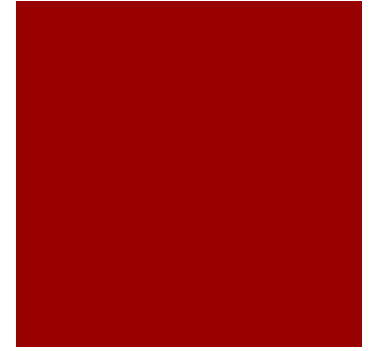
NA'nın virüsün diğer hücrelere girişinde

Solunum yolundan geçişinde rolü vardır

Influenza A, B'de etkili

Yiyeceklerle almak Oseltamivirin tolere edilebilirliğini artırır

Zanamivir oral tolere edilmemektedir



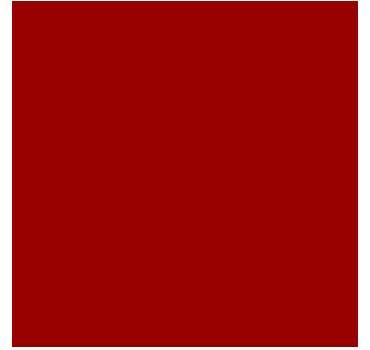
İlaçlar

- Oseltamivir 28-36 saatten sonra
- Zanamivir damla veya sprey yolu ile enfeksiyondan 50 saat sonra bile verilse viral dökülmeyi, semptomları, burun akıntısını azaltır
- 2008 H1N1 suşları H274Y mutasyonu nedeni ile Oseltamivir dirençli
- 2009'dan sonraki pH1N1 suşları NA inhibitörlerine duyarlı
- Sporadik H274Y mutant suşlar ile enfeksiyon izlenebilir

	Amantadin	Rimantadin	Zanamivir	Oseltamivir
Protein Hedef	M2	M2	Nörominidaz	Nörominidaz
Aktivite	Sadece A	Sadece A	A ve B	A ve B
Yan Etki	SSS, GI	GI	Bronkospazm ishal	GI
İlaç Etkileşimi	Antihistaminik, antikolinerjik TMP-SMX	-	-	Probenesit
Doz Ayarı	CrCl <50 mL/dk 65 yaş ve üstü	CrCl <10 mL/dk 65 yaş ve üstü	-	CrCl <30 mL/dk Ciddi karaciğer yetmezliği
Kontrendikasyon	Akut açılı glokom	Ciddi karaciğer yetmezliği	Altta yatan solunum yolu rahatsızlığı	

İlaçlar

- Peramivir (Rapivab)
- Nörominidaz inhibitörü
- IV solüsyon (200 mg/20 mL)
- 2 yaş üstü, semptom süresi 48 saatten az ise



İlaçlar

- Baloxavir (Xofluza) Influenza A ve B etkili
- Replikasyondan sorumlu viral polimeraz subunitini inhibe ediyor
- Oseltamivire dirençli Influenza A' ya ve avian influenzaya
- Tek doz (40-80 mg)
- 12 yaş ve üzerine , semptomları 48 saati geçmemiş ise
- Pahalı

İlaçlar

- Risk grubu olmayan hastalarda kendiliğinden iyileşme sık
- Gerekli hastada erken tedavi önemli ve etkili
- Ciddi durumdaki veya uzamış viral atılım olan hastalarda tedavi geç te olsa yararlı olabilir
- Direnç tüm suşlarda görülebilir, bu nedenle tedavi verirken düşünmemiz gerekebilir

- 
- Eğer laboratuvar ile doğrulanmış veya klinik olarak yüksek

olasılık ile influenza düşündüren olguda hastane yatış gerekmiş ise tedavi başlanmalıdır

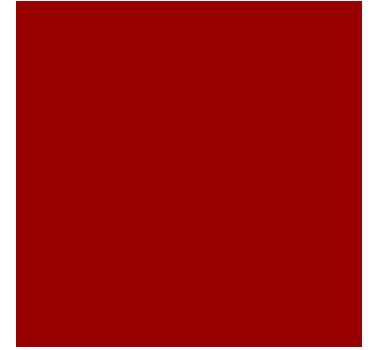
- 48 saatte başlanması önerilir
- Komplike olmayan olgularda, 48 saat içinde gelmiş ve semptom süresini kısaltmak istiyor ise tedavi önerilebilir

Daha geç başlamanın etkinliği?

Profilaksi

- Genel olarak önerilmiyor
- Sadece yüksek riskli olup, aşı etki gösterene kadar
- Aşı yapılamaz ise
- Oseltamivir indeks olgu tanımlanmasından sonra 5-7 gün

Aşı



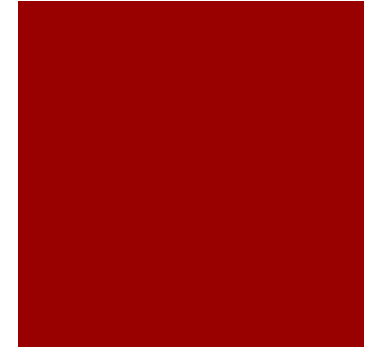
Inaktive İnfluenza Aşısı (IIV)

- 1943'te lisans, **tavuk yumurta embriyosunda** çoğaltılmış, formalin-inaktive tüm virion aşı
- %70 koruyuculuk
- Split Aşı: Solventler ile
- Subunit Aşı: Deterjanlar ile işlem görünce daha az yan etki
- Daha düşük doz ile intradermal uygulanabilir

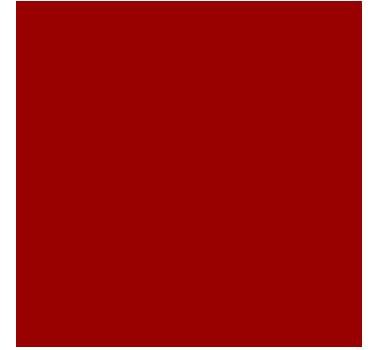
Aşılar

- IIV3 Trivalan Influenza A/H3N2, A/H1N1 ve B virüsü içerir
- IIV4 Quadrivalan + Influenza B Victoria ve Yamagata
- Yeni Aşılar
- Memeli hücre kültüründe çoğaltılmış IIV282 18 yaş ve üstü için
- Böcek hücrelerinde üretilmiş, purifiye rekombinan HA Aşısı
18-49 yaş için lisansı aldı

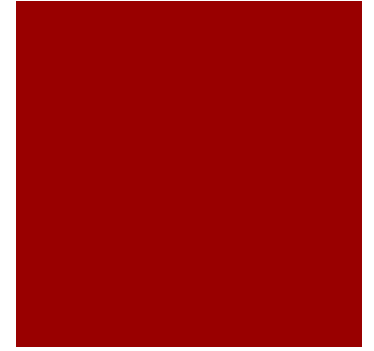
Aşılar



IIV4 – Yumurta Bazlı	6 ay-	IM	Civa?
Afluria Quadrivalen (Seqirus)			Multidozda var Hazır enjektörde yok
Fluarix Quadrivalen (GSK)			Civa yok
FluLaval Quadrivalen (GSK)			Multidozda var Hazır enjektörde yok
Fluzone Quadrivalen (Sanofi Pasteur)			Multidozda var Hazır enjektörde yok



IIV4 Hücre Kültür Bazlı	Yaş	Veriliş Yolu	Civa?
Flucelvax Quadrivalan (Seqirus)	4 yaş ve üstü	IM	Multidoz(+) Hazır enjektörde yok
IIV3 Yüksek Doz Yumurta Bazlı (HD-IIV3)			
Fluzon Yüksek Doz (Sanofi Pasteur)	65 yaş ve üstü	IM	-



IIV3 MF59 Adjuvanlı Yumurta Bazlı	Yaş	Veriliş Yolu	Civa
Fluad (Seqirus)	65 yaş ve üstü	IM	-
RIV4 Rekombinan HA			-
Flublok Quadrivalan (Sanofi Pasteur)	18 yaş ve üstü	IM	-
LAIV4- Yumurta Bazlı			
FluMist Quadrivalan (Astra Zeneca)	2-49 yaş	Intranazal	-

Aşılar

■ **IIV ve RIV 4** Daha önceki aşılama veya içeriği karşı ciddi reaksiyon var ise **kontrendike**

■ **LAIV4 kontrandike**

Ciddi alerji mevcut ise

Aspirin veya salisilat alan çocuklar, hamileler

2-4 yaş arası astımı olan veya geçen 12 ay boyunca astım, ya da wheezing öyküsü mevcut ise

İmmün yetmezliği olanlar (HIV dahil)

İmmün yetmezlikli hastalara bakım veren ya da yakınları

Son 48 saat için İnfluenzaya karşı antiviral verilenler

Aşılar

- **Dikkatli Olun**

- **IIV-RIV4- LAIV4**

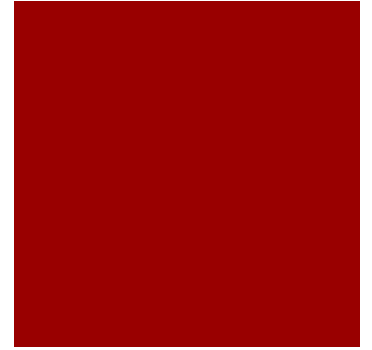
Ateş olsun, olmasın, orta ya da ciddi hastalık

Son 6 hafta için aşı sonrası GBS öyküsü

- **LAIV 4 5 yaş ve üstü astım hastaları**

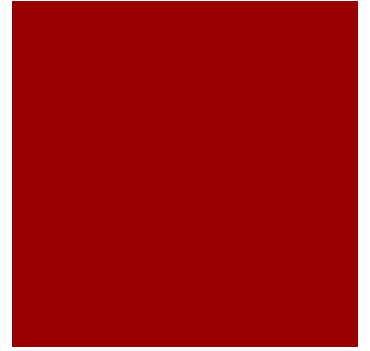
- **Altta yatan renal, kardiyovasküler, pulmoner, hematolojik**

Veya DM dahil metabolik hastalıklar



Aşılar

- Etkinlik?
- Koruyuculuk %40-80 arasında
- Ancak semptomların hafif atlatılmasında yardımcı



ACIP Önerileri

- Akut solunum yetmezliği açısından değerlendirildiğinde

Önceki aşının etkinliği % 47, 6 ay-17 yaş arası % 61

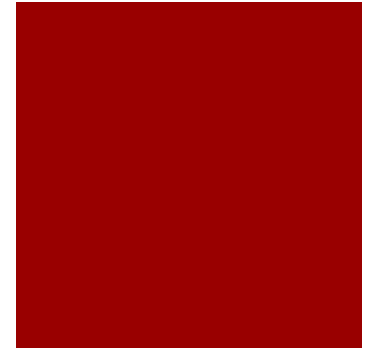
Ülkeler arası aşi etkinliğinde fark mevcut (Kanada %72, Avustralya %78)

Bazı yaş gruplarında düşük atak hızı

Dolaşan virüsler için coğrafi farklılıklar

Virüs altgrupları arasında genetik varyasyonlar

Aşi çocuklarda influenza ilişkili ölümleri azaltmaktadır (%80)



■ A.B.D.

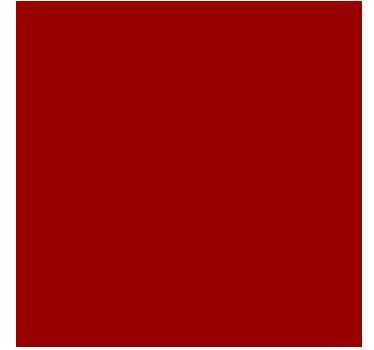
■ 12.200 (+) Influenza virüsü/ 30.344 örnek

■ 11.863 Influenza A

%80 Influenza A (H1N1) pdm09, % 20 Influenza A (H3N2)

■ 337 Influenza B

% 57,4 B/Yamagata, % 42,6 B/Victoria



BUÜTF’de Aralık 2015-Mart 2018 arasında

“BAL ve nazofarenkte” PCR ile viral etkenler araştırılmış

2-5 yaş arası Influenza A ve B baskın

Ocak-Nisan , Kasım-Aralık aylarında tespit edilmiş

Agca H, Ener B. Jpn J Infect Dis, 2019;72: 318-322

ACIP AŞI ÖNERİSİ

- 6 ay üstü kontrendikasyonu olmayan herkese önerilebilir
- AŞı ekim sonunda önerilir, ancak tüm sezon boyunca aşılama yapılabilir

6 ay-8 yaş arası, bir ay ara, iki doz uygulanmalıdır

İlk doz mümkün olduğu kadar erken uygulanmalıdır ki , ikinci doz ekim sonuna yetişsin

- Tek doz yeterli olanlarda, ağustos ayında yapılacak aŐılamalarda özellikle yaşlılarda sezon tamamlanmadan bağışıklık azalabilir

ACIP AŞI ÖNERİSİ

Yumurta alerjisi olanlar, yüksek doz aşı hariç herhangi lisanslı aŐıyı olabilir

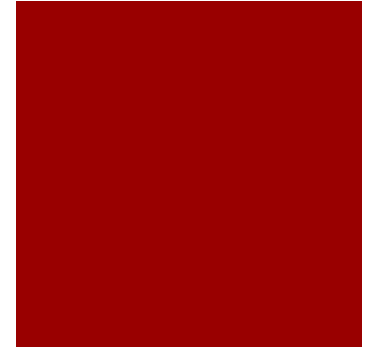
İnaktive influenza aşılar (IIV) :

- Quadrivalan: Standart doz, adjuvansız, inaktive influenza aşı (IIV4s)
- Trivalan: Yüksek doz (HD-IIV3)
- Trivalan : Adjuvanlı inaktive influenza aşı (aIIV3)
- Quadrivalan:

Rekombinan influenza aşı (RIV4)

Canlı, atenüe influenza aşı (LAIV4: Intranazal aşı)

ACIP ÖNERİSİ



Yüksek Risk Grupları

- 6-59 aylık çocuk
- 50 yaş ve üstü
- Kronik hastalığı olanlar
- İmmün yetmezliği olanlar (IIV veya RIV4)
- Hamile olanlar ya da grip mevsimi boyunca hamilelik planlayanlar

ACIP Önerileri

Yüksek Risk Grupları

- 6 ay-18 yaş arası Reye Sendromu olan çocuk ve adölesanlar
- Bakım evlerinde kalanlar
- BMI 40 ve üstü obez hastalar
- Yüksek riskli hasta grubuna bakım veren ya da onlar ile yaşayanlar

Aşı sonrası 6 hafta içinde GBS geçirenler ..Dikkat

- 
- 2019-2020 Sezonunda trivalan influenza aşıları

HA

- A/Bribane/02/2018 (H1N1) pdm09 like virus
- A/Kansas/14/2017 (H3N2) like virus
- B/ Colorado/06/2017 like virus (Victoria)

Quadrivalanda

- + B/Phuket/3073/2013 like virus (Yamagata)

ACIP Önerileri

- Afluria Quadrivalan (IIV4) (Sequirus) 6 ay ve üstü çocuklarda onay almış
- 6-35 ay 0.25 mL/doz
- 36 ay ve sonrası 0.5 mL/doz
- Fluzon Quadrivalan (IIV4)
- 6-35 ay 0,25-0,5 mL
- 36 ay üstü 0,5 mL/doz

Key CDC activities that protect people against both seasonal and pandemic influenza include:

Monitoring influenza viruses



Works with domestic and global public health partners to monitor both human and animal influenza viruses to know what and where viruses are spreading and what kind of illness they are causing.

Studying influenza viruses in the laboratory



Studies both human and animal influenza viruses in the laboratory to better understand the characteristics of these viruses, including conducting genetic sequencing on more than 6,000 viruses each year.

Improving testing and diagnostic tools



Develops and distributes tests and supplies materials to state, local, territorial, and international laboratories so they can detect and characterize influenza viruses.

Leading influenza planning and preparedness



Supports state and local governments in preparing for the next influenza pandemic, including planning and leading pandemic exercises across all levels of government. CDC works with the World Health Organization and partner countries in pandemic planning efforts. Domestically, CDC supports the development and use of community mitigation measures and medical countermeasures to minimize the impact of a pandemic.

Supporting vaccine development



Assists global and domestic experts choose which viruses to include in seasonal vaccine production for each year's vaccine and guides prioritization of pandemic vaccine development. CDC develops candidate vaccine viruses used by manufacturers to make flu vaccines. CDC tracks and monitors seasonal influenza vaccine distribution.

Funding and technical assistance



Provides direct support to state, local, and territorial public health departments for influenza surveillance and laboratory work. Globally, CDC supports more than 50 countries to build surveillance and laboratory capacity to find emerging influenza threats and respond to them.

Improving tools to prevent and control influenza

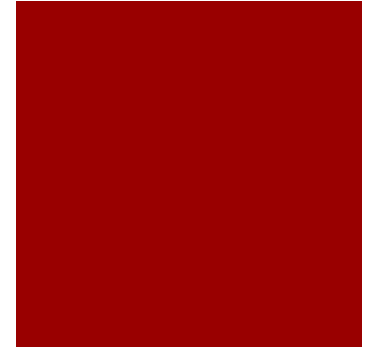


Evaluates the effectiveness of vaccines and drugs and updates recommendations on these.

Providing timely and accurate information



Informs health care providers and the public about influenza prevention and control measures. CDC works with businesses, schools, communities, and others to plan for and address influenza threats.



■ Teşekkür Ederim