

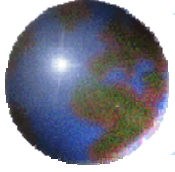
GRİP VE KUŞ GRİBİ

Etken ve Epidemiyoloji

Öğr.Gör.Dr. Murat DİZBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

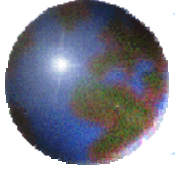
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı



İnfluenza

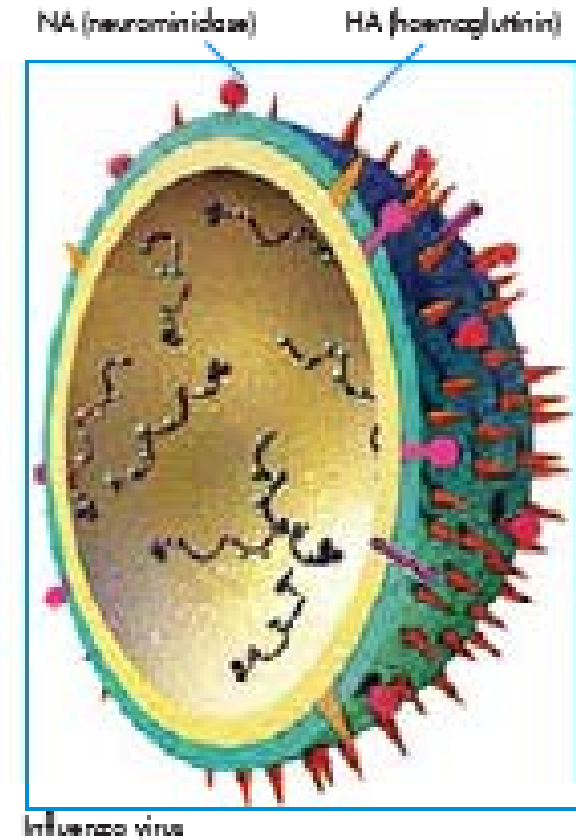
- İnfluenza, üst solunum yolu, burun, boğaz ve bazen akciğerleri tutan bir enfeksiyondur
- Yüksek ateş, baş ağrısı ve öksürükle seyreder
- Yaklaşık 1 hafta sürer
- Her yıl nüfusun %5-15'ini enfekte eder
- Bütün dünyada her yıl 3-5 milyon kişi enfekte olur. 250-500 bin kişi (çoğu yaşlılar) influenzadan ölür

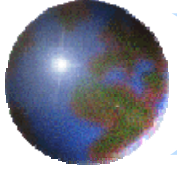




İnfluenza

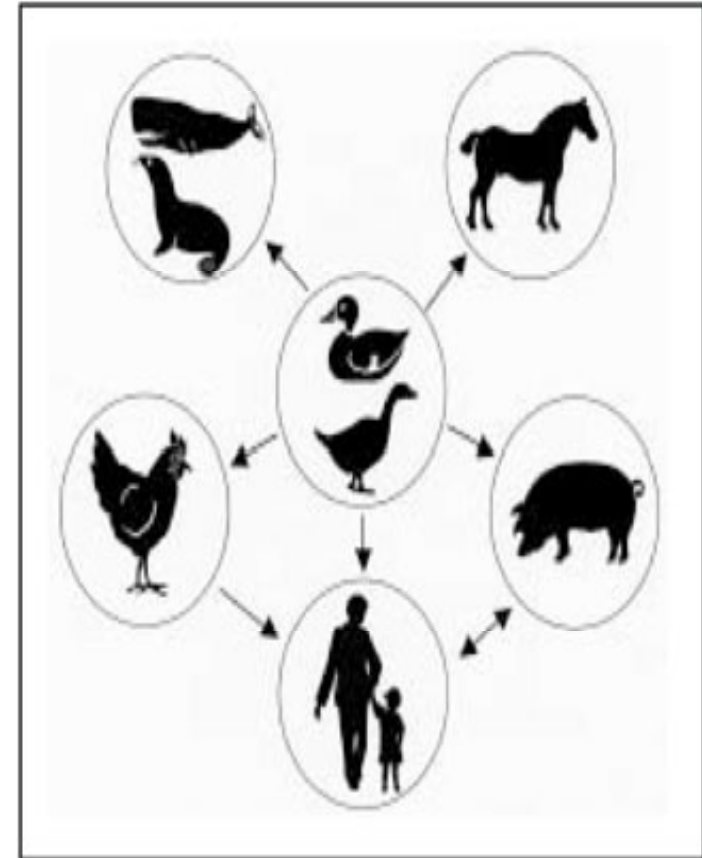
- Orthomyxoviridae ailesinden
- İnfluenza A, B ve C
 - A ve B yıllık epidemilere neden olur
 - Ilıman bölgelerde mevsimsel
 - Tropikal bölgelerde yılboyu
 - A pandemilerden sorumludur
 - C hafif hastalık

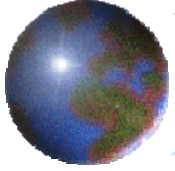




İnfluenza A

- İnfluenza A;
 - İnsanlar
 - Kuşlar
 - Domuzlar (hamur teknesi)
 - Atlar
 - Deniz memelileri
 - Diğer memelileri infekte eder





Yüzey proteinleri (majör antijenler)

● Hemaglütinin (HA)

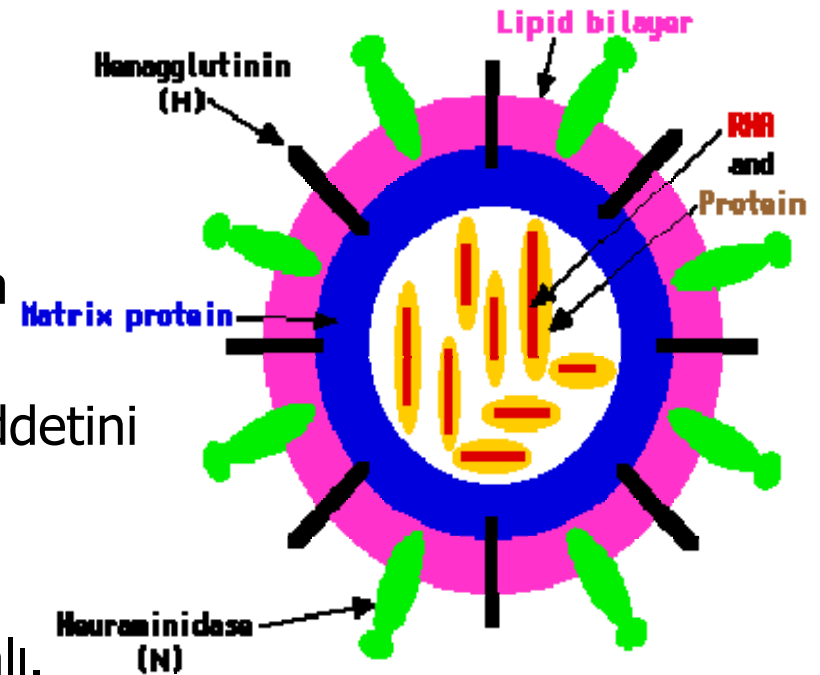
- Konak hücrelerine bağlanma
- HA'ya karşı antikorlar koruyucu

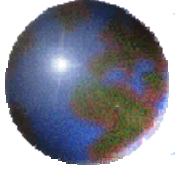
● Nöraminidaz (NA)

- Hücrelerden virionların salınmasına yardım eder
- NA'ya karşı antikorlar hastalığın şiddetini değiştirebilir

M2 proteini

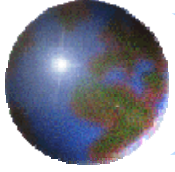
- Transmembran proteini. İyon kanalı.
- Zarf çıkarma işlemine yardım eder





İnfluenza A ve Subtipleri

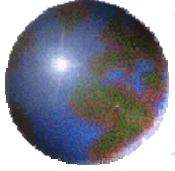
- HA ve NA antijenlerine göre alttiplere ayrılır
- 16 HA, 9 NA alttipi vardır
- Birçok değişik kombinasyon mevcut
- Günümüzde insanlar arasında H1N1, H1N2, H3N2 gibi suşlar dolanmakta
- Diğer tipler diğer hayvanlarda görülmektedir
- Kuşlar bilinen bütün alttipler için doğal konak
- Yabani kuşlarda hafif hastalık



İnfluenza Altıptilerinin Dağılımı

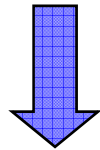
Altıpti	İnsan	Domuz	At	Kuş	Diğer
H1	✓	✓		✓	
H2	✓			✓	
H3	✓	✓	✓	✓	
H4				✓	✓ (fok)
H5	✓			✓	✓ (kedi)
H6				✓	
H7	✓		✓	✓	✓ (fok)
H8				✓	
H9	✓			✓	
H10				✓	✓ (mink)
H11				✓	
H12				✓	
H13				✓	✓ (balina)
H14				✓	
H15				✓	
H16				✓	

Altıpti	İnsan	Domuz	At	Kuş	Diğer
N1	✓	✓		✓	
N2	✓	✓		✓	✓ (balina)
N3				✓	
N4				✓	✓ (mink)
N5				✓	✓ (fok)
N6				✓	
N7	✓		✓	✓	✓ (fok)
N8			✓	✓	
N9				✓	✓ (balina)



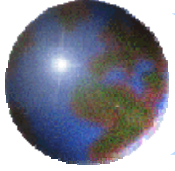
Antijenik drift (Antijen sürüklenmesi)

- İnfluenza A virusları genetik olarak labil
- “Proofreading” mekanizması olmadığından replikasyon sırasındaki hatalar düzeltilememekte
- Yüzey glikoproteinlerini kodlayan genlerdeki devamlı gelişen nokta mutasyonlar minör değişikliklere neden olur ve toplumda dolaşan suşa benzer ancak **farklı bir suş** ortaya çıkar



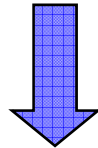
ANTİJENİK DRIFT

- İnsanlardaki aşı suşlarının devamlı değişmesinin nedeni

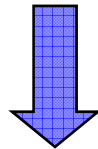


Antijenik shift (Antijen kayması)

- Bir türdeki influenza virusunun başka bir türdeki virusla genetik materyal alışveriş süreci: "reassortment" (yeniden eşleşme)
- Bu süreç sonunda hibrid virus oluşmaktadır
- Yüzey glikoproteinlerindeki büyük bir değişiklikle yeni bir HA ya da NA olan tamamen **yeni bir virus** ortaya çıkar

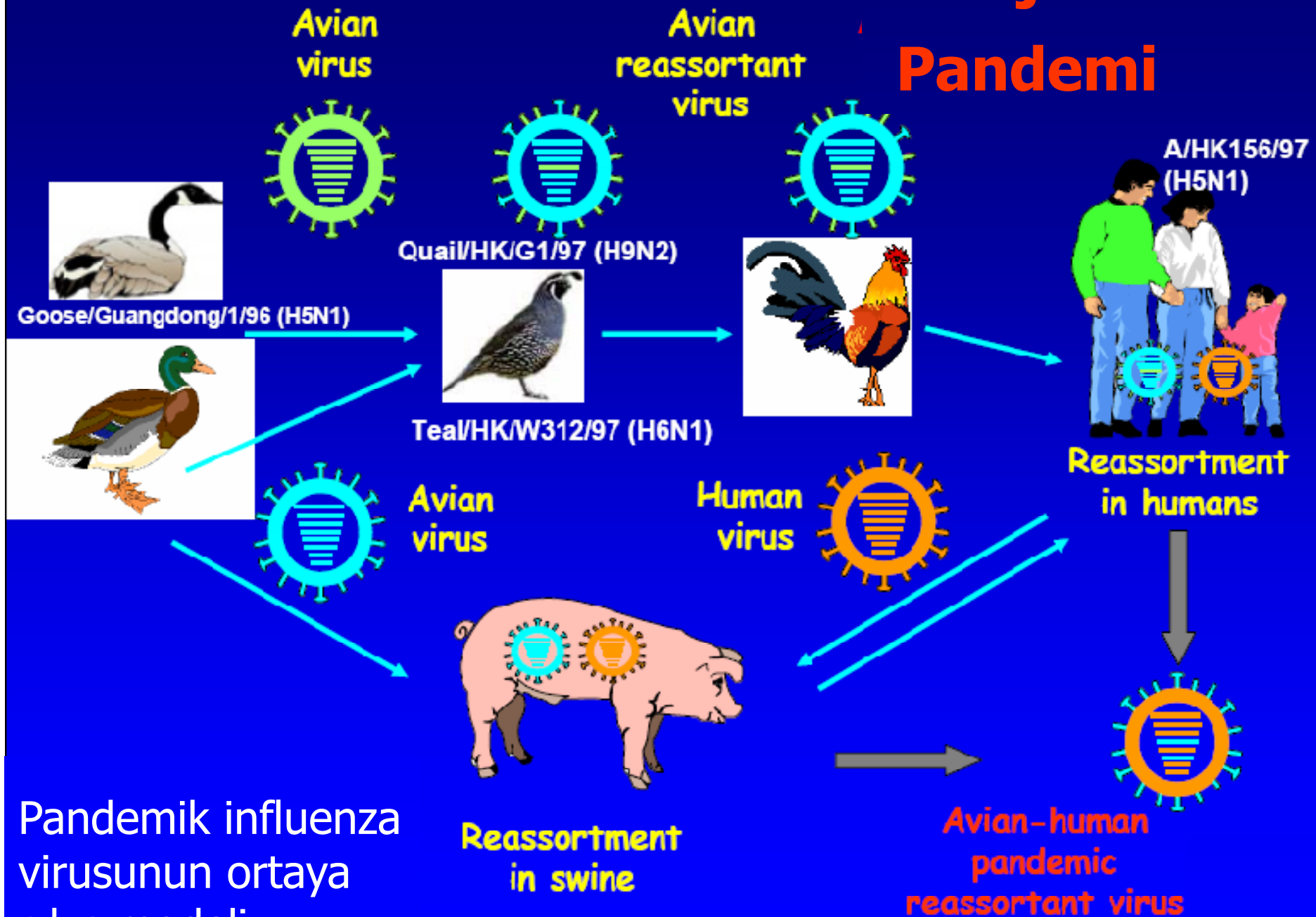


ANTİJENİK SHIFT

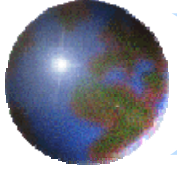


PANDEMİ

Antijenik Shift Pandemi



Pandemik influenza
virusunun ortaya
çıkış modeli



20. Yüzyılın İnfluenza Pandemileri

İspanyol Gribi 1918-1919

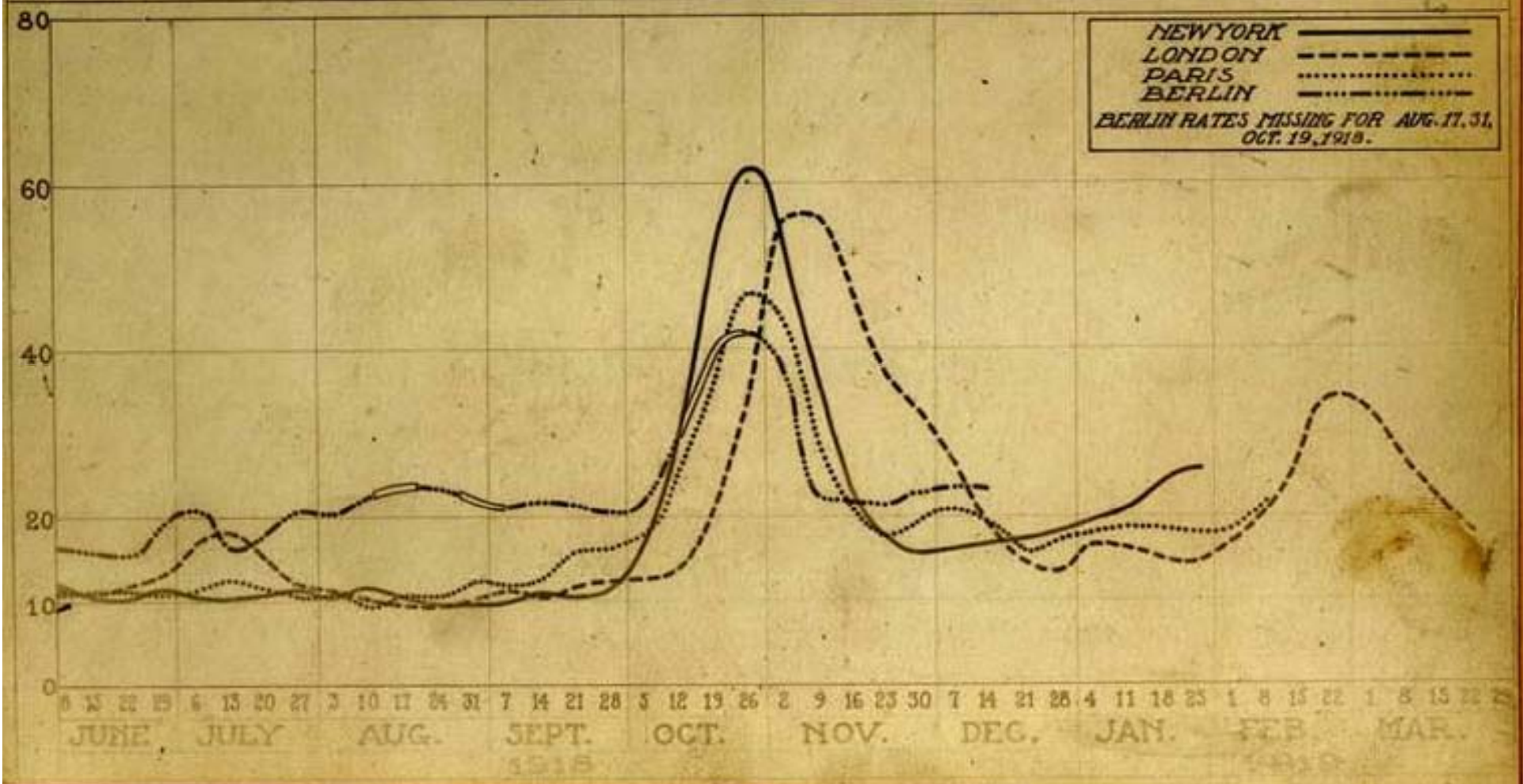
- H1N1
- Dünya nüfusunun 1/3'ü hastalığı klinik geçirmiş
- Vaka-ölüm oranı $> \%2.5$
- Toplam ölüm ~ 50 milyon

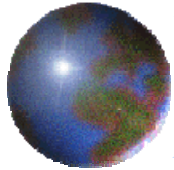


INFLUENZA PANDEMIC

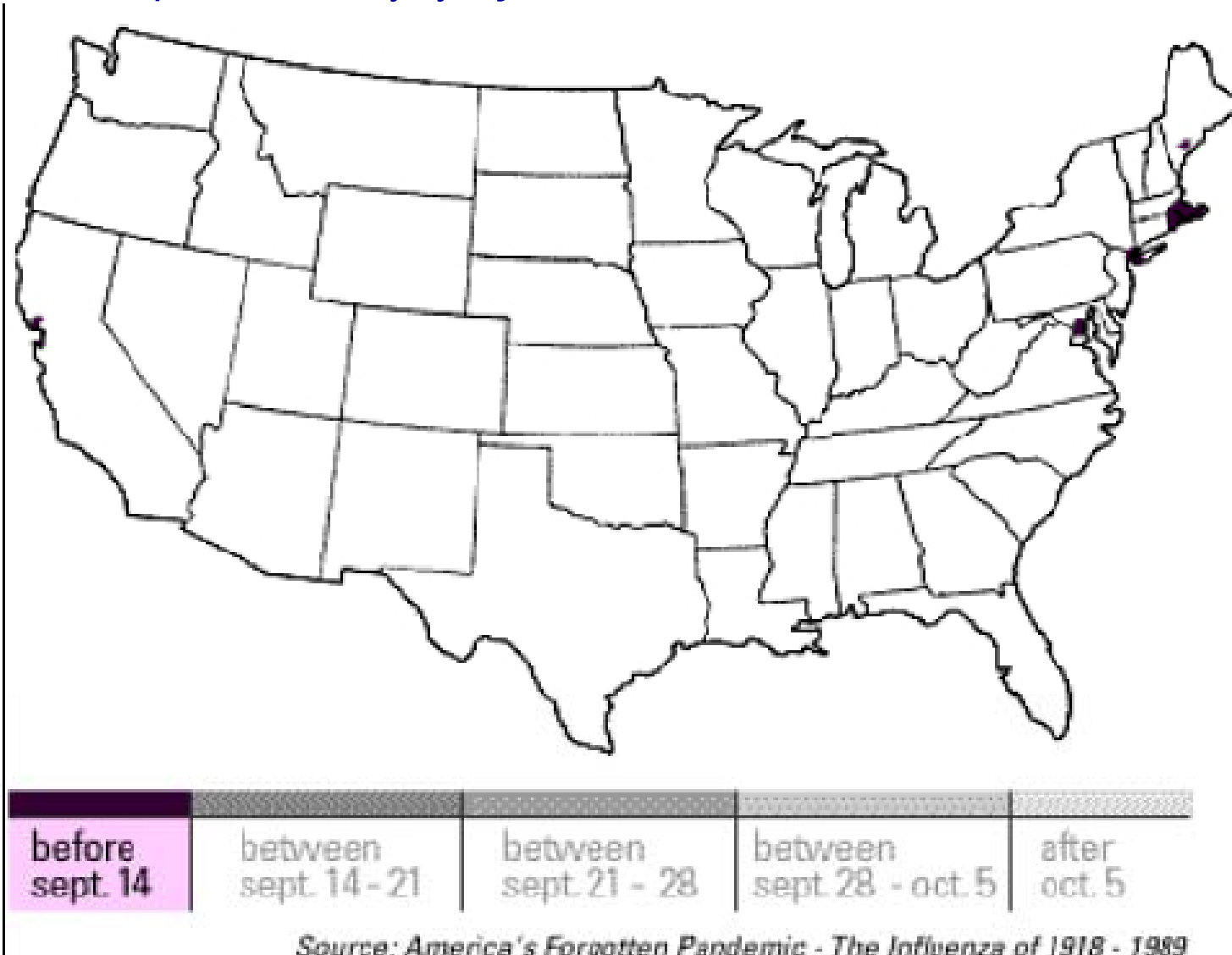
MORTALITY IN AMERICA AND EUROPE DURING 1918 AND 1919

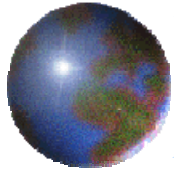
DEATHS FROM ALL CAUSES EACH WEEK
EXPRESSED AS AN ANNUAL RATE PER 1000



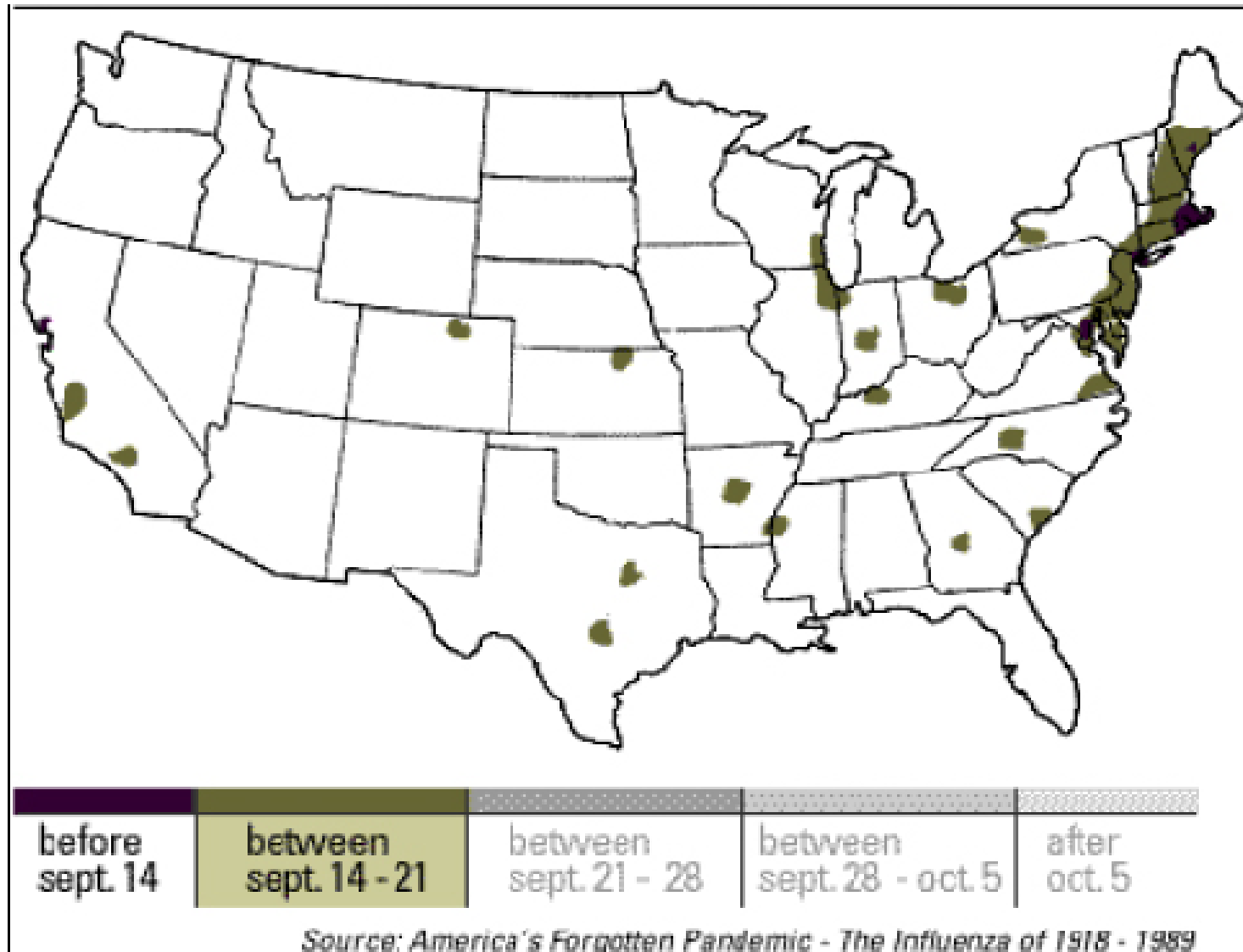


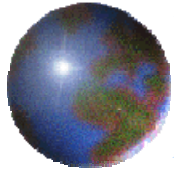
1918 epidemisinin yayılışı - ABD



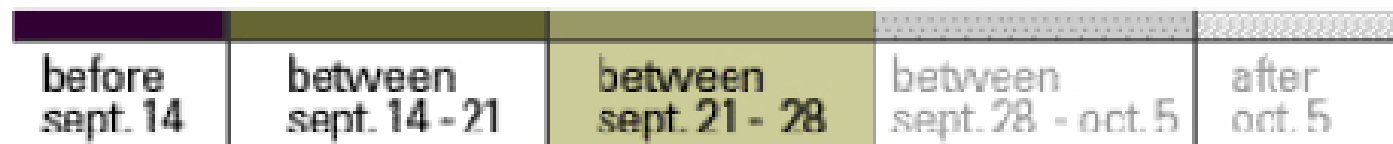
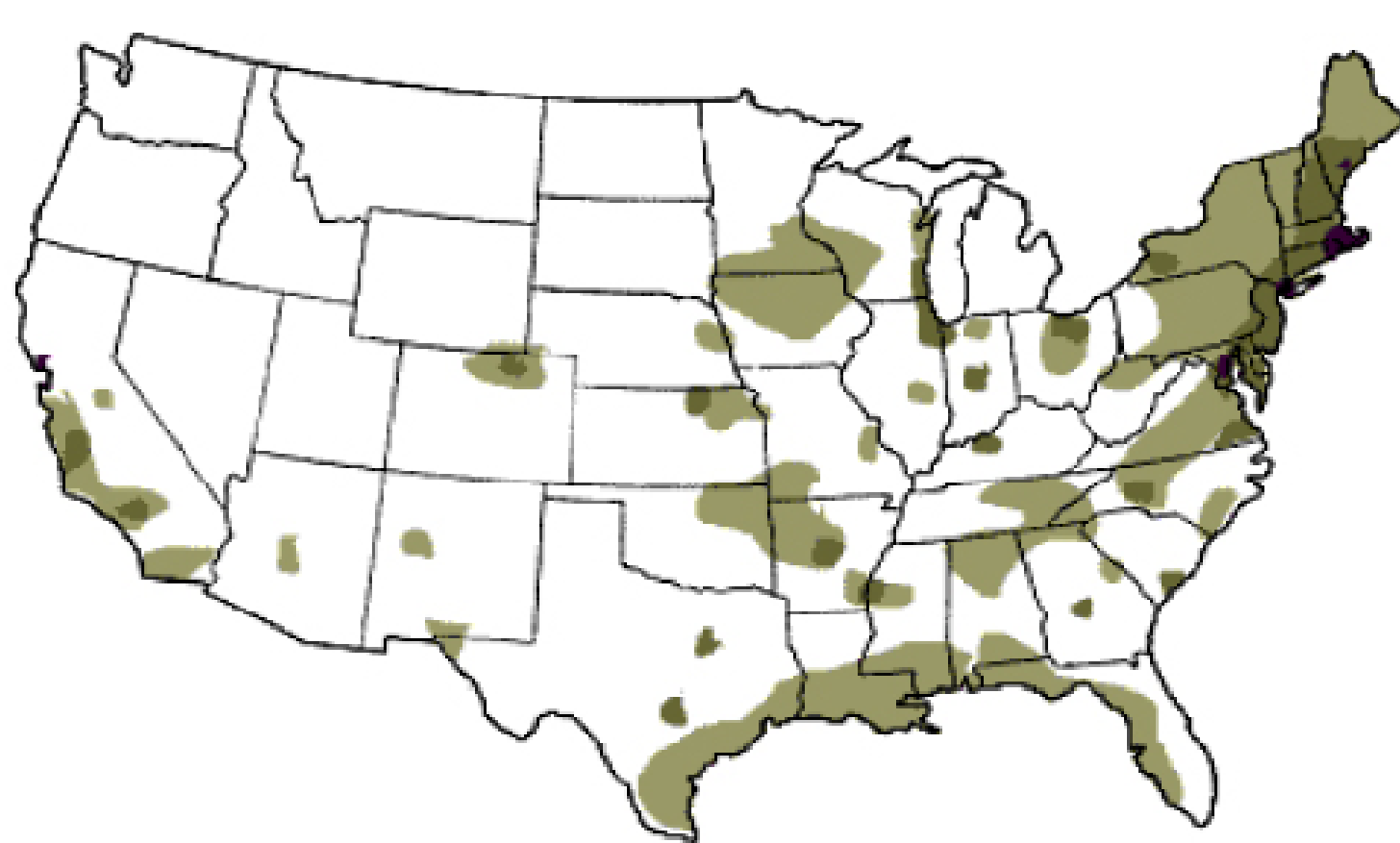


1918 epidemisinin yayılışı - ABD

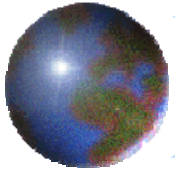




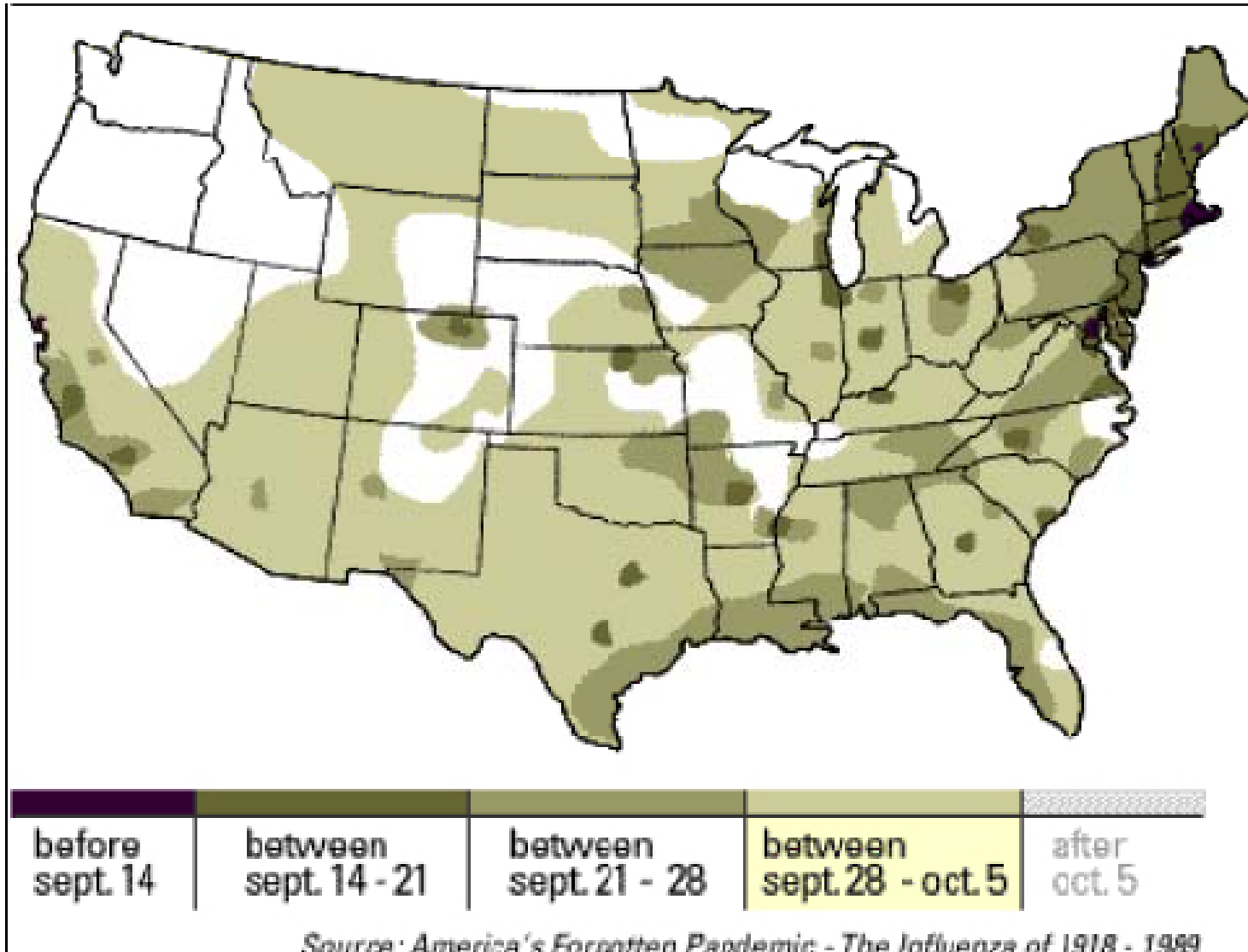
1918 epidemisinin yayılışı - ABD

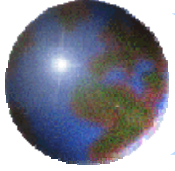


Source: America's Forgotten Pandemic - The Influenza of 1918 - 1989



1918 epidemisinin yayılışı - ABD





20. Yüzyılın İnfluenza Pandemileri

Asya Gribi 1957-1958

- H2N2

- ~1 milyon ölüm

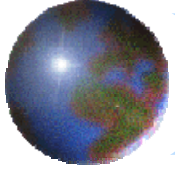
HongKong Gribi 1968

- H3N2

- ~1 milyon ölüm

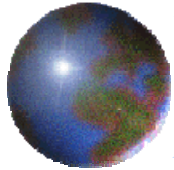
Anahtar genlerini 1918 virusundan, yüzey antijenlerini ise kuş viruslarından almışlardır

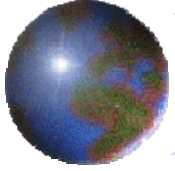




Bir Sonraki?

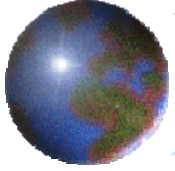
**Avian İnfluenza
H5N1 ?**





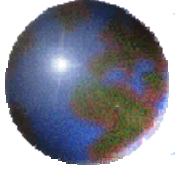
Avian İnfluenza A Virusları

- ❖ Kuşların solunum ve sindirim sisteminde infeksiyon oluştururlar
 - ❖ Yabani su kuşlarında sıklıkla infeksiyon oluşturmaz. Yaban ördekleri doğal kaynak
 - ❖ Evcil kümes hayvanlarında (tavuk, hindi) mortalite ve morbiditeye yol açar
 - ❖ Genetik reassortment (yeniden eşleşme) sık



Avian İnfluenza - Bulaşma

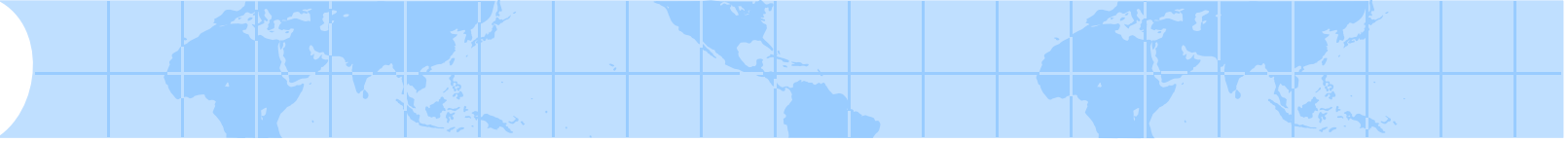
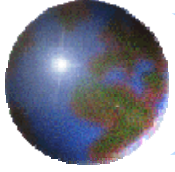
- Solunum yolu veya dışkı ile yayılırlar
 - 1 gr kontamine dışkı 1 milyon kuşu infekte eder
 - Suda 22°C'de 4 gün, 0°C'de >30 gün, gübrede soğukta >3 ay yaşayabilir → Çevre dezenfeksiyonu
 - Hava yolu ile birkaç kilometre yayılabilir
 - Hastalıktan ölmeyen kuşlar, oral ve fekal yolla virüsü 10 gün boyunca salarlar
- Vertikal bulaş (yumurta yolu ile civcive)
- Yumurtaların kabuğundan virus izole edilmiştir



Avian İnfluenza A Virusları

- Düşük patojeniteli Avian İnfluenza virusları (LPAI)
 - Yabani su kuşlarında infeksiyon oluşturmaz
 - Evcil kümes hayvanlarında hafif hastalık
 - Yüksek patojeniteli viruslara dönüşebilir
 - Dünyada yaygın
- Yüksek patojeniteli Avian İnfluenza virusları (HPAI)
 - Yabani su kuşlarında infeksiyon oluşturmaz
 - Evcil kümes hayvanlarında yüksek mortalite
 - H5 ve H7 yüksek patojeniteli alttipler
 - HPAI → moleküler ve patojenite testleri gerekli

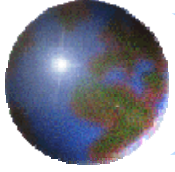




Kümes Hayvanlarında HPAI

- HPAI, kümes hayvanlarında (tavuk, hindi) ani başlangıçlı, kısa sürede ciddi hastalık tablosu gelişen, mortalitesi neredeyse %100'e ulaşan bir infeksiyon oluşturur.
- Büyük ekonomik kayıplara neden olur
- 1997'den itibaren özellikle Güneydoğu Asya başta olmak üzere yüksek patojeniteli H5N1 virusu ile salgınlar → ~150 milyon kanatlı hayvan itlafı

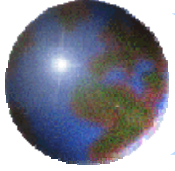




Kümes hayvanlarında HPAI ile gelişen salgınlar

1959	İskoçya	(H5N1)
1963	İngiltere	(H7N3)
1979	Almanya	(H7N7)
1983-1985	ABD	(H5N2)
1983	İrlanda	(H5N8)
1985	Avustralya	(H7N7)
1991	İngiltere	(H5N1)
1994	Avustralya	(H7N3)
1994-1995	Meksika	(H5N2)
1994	Pakistan	(H7N3)
1999-2000	İtalya	(H7N1)
1997	Avustralya	(H7N4)

1997	Hong Kong (Çin)	(H5N1)
2002-2005	Güneydoğu Asya	(H5N1)
2002	Şili	(H7N3)
2003	Hollanda	(H7N7)
2004	Kanada	(H7N3)
2004	ABD	(H5N2)
2004	Güney Africa	(H5N2)
2005	Türkiye	(H5N1)
2005	Rusya	(H5N1)
2005	Kazakistan	(H5N1)
2005	Romanya	(H5N1)
2005	Ukrayna	(H5N1)



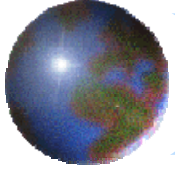
LPAI ile gelişen insan infeksiyonları

🌐 H9N2 (Hafif influenza benzeri hastalık)

- 1998 Çin (6 olgu, ölüm yok)
- 1999 HongKong (2 olgu, ölüm yok)
- 2003 HongKong (1 olgu, ölüm yok)

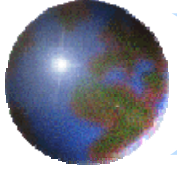
🌐 H7N2

- 2002, 2003 Amerika birleşik Devletleri (2 olgu, ölüm yok)



HPAI ile gelişen insan infeksiyonları **(evcil kümes hayvanları salgını ile ilişkili)**

- H7N7 (hafif hastalık, konjonktivit)
 - 2003 Hollanda (89 olgu, 1 ölüm)
 - Olguların çoğu çiftlik çalışanları ve yakınları
 - 30 milyon kanatlı hayvan itlaf edildi
- H7N3 (hafif hastalık, konjonktivit)
 - 2004 Kanada (2 olgu, ölüm yok)
- H5N1 (Ciddi respiratuar hastalık)



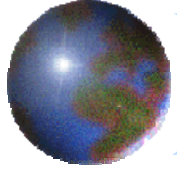
Avian İnfluenza H5N1

KUŞ GRİBİ...



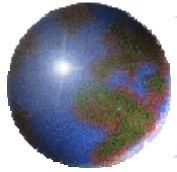
BEN Mİ??
BOMBA
GİBİYİM!
GERKEKTEN!
ÇOK İYİ!
DAHA İYİ
OLAMAZDIM

©Fewings
fewings.ca



Avian İnfluenza H5N1

- İlk kez 1961'de Güney Afrika'da tanımlandı
- H5N1'in önemi;
 - Tür barajını aşarak insanda infeksiyon
 - En az üç durumda
 - Pandemi oluşturabilme riski
- 1997 - Yüksek patojeniteli H5N1 ile HongKong'da tavuk çiftliklerinde ve pazarlarda salgın
- İnsanlarda ilk infeksiyon !! 18 olgu, 6 ölüm
- Şubat 2003 – HongKong – Çin'e seyahat eden 2 kişide infeksiyon – 1 ölüm

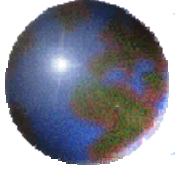


H5N1 – 1. Dalga

2003 ortası – Mart 2004

- Kümes hayvanları: Kore, VietNam, Tayland, Japonya, Kamboçya, Laos, İndonezya, Çin
- İnsanlar: VietNam ve Tayland
 - VietNam – 23 olgu, 16 ölüm
 - Sınırlı insan-insan geçiş ihtimali ??
 - Tayland – 12 olgu, 8 ölüm
- Kaplan, leopar, kedi
- >120 milyon kanatlı imha edildi

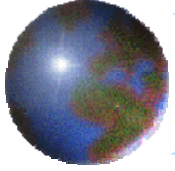




H5N1 – 2. Dalga

- Temmuz 2004 – 25 ekim 2005
 - Kümes hayvanları: Çin, Tayland, Endonezya, VietNam, Malezya
 - Belçika: Yasadışı ithal edilen 2 kartalda infeksiyon
 - Kediler, kaplanlar ve domuzlar arasında salgın
 - İnsanlarda;
 - Tayland – 5 olgu, 4 ölüm
 - VietNam – 4 olgu, 4 ölüm

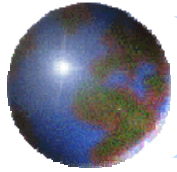




H5N1 – 2. Dalga

🔍 Araştırma sonuçları

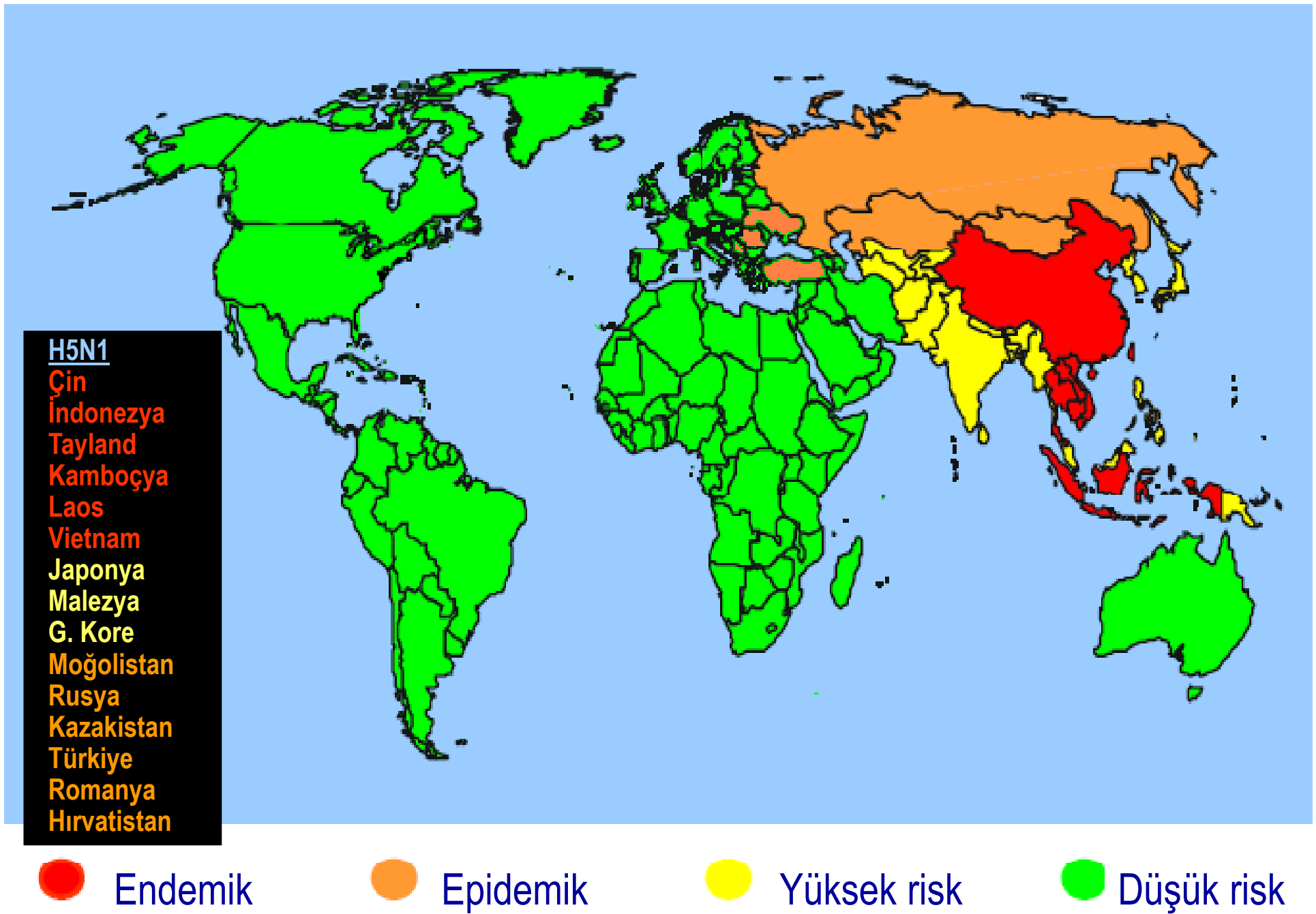
- H5N1 memeliler için progresif olarak daha öldürücü hale gelmiştir
- Yabani su kuşları arasında fatal seyredebilir
- Sadece ateş ve ishale seyreden olgular. Hastalığın klinik spektrumu sanılandan geniş olabilir
- Kediler ciddi hastalık geçirebilir ve diğer kedilere bulaştırabilirler
- Evcil ördekler hasta olmaksızın virüsü taşıyabilir ve yayabilirler



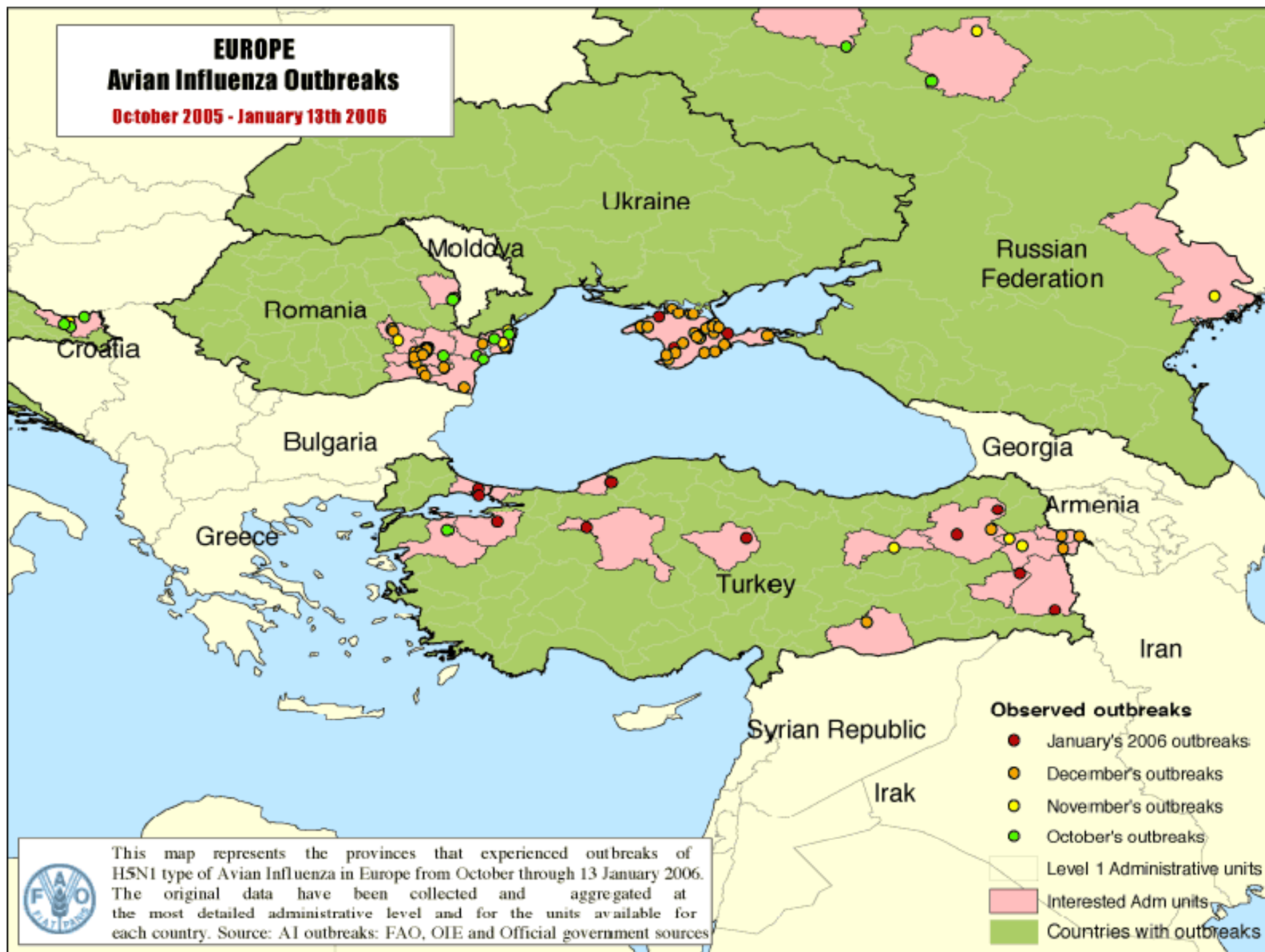
H5N1 – 3. Dalga

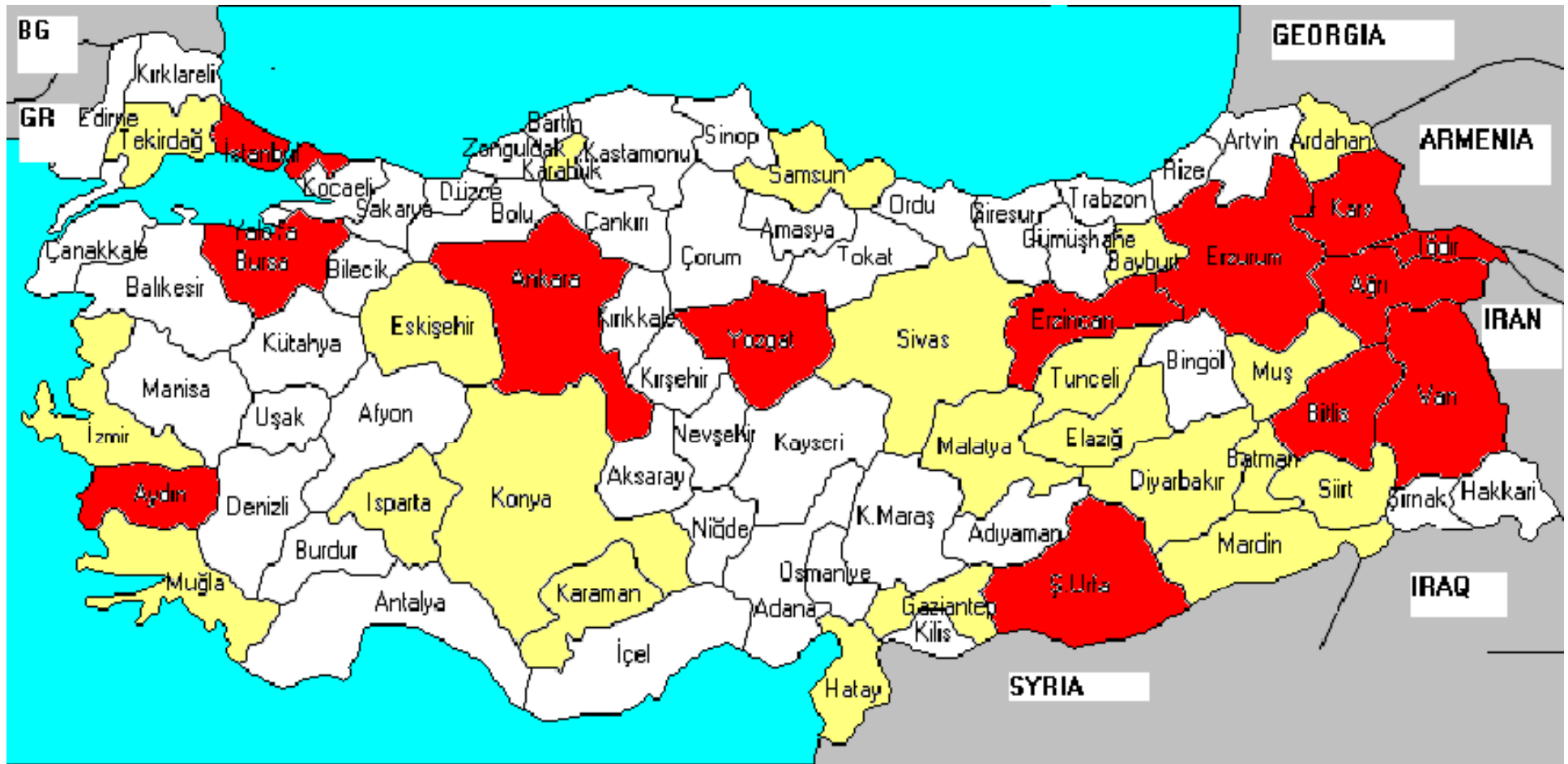
❖ 4 Aralık 2004 -

- ❑ Kümes hayvanları : İndonezya, VietNam, Tayland, Çin, Kamboçya, Laos, Tibet, Tayvan
- ❑ Göçmen kuşlar arasında salgın: yüksek mortalite
- ❑ Batıya doğru yayılım: Moğolistan, Rusya, Kazakistan, Türkiye, Romanya, Hırvatistan



EUROPE **Avian Influenza Outbreaks** October 2005 - January 13th 2006

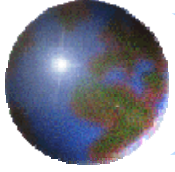




■ Kuş gribi pozitif iller

■ Hastalık şüphesi bulunan iller

Kuş gribi pozitif il sayısı=13, Şüpheli il sayısı=28, Şüpheli odak sayısı=73 (19 Ocak 2006 itibariyle)



WHO'ya rapor edilen doğrulanmış Avian Influenza A/(H5N1) insan olgularının kümülatif sayısı

23 Ocak 2006



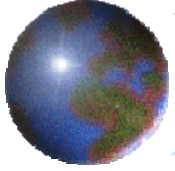
World Health Organization

Tarih	Kamboçya		Çin		İndonezya		Tayland		Türkiye		Viet Nam		Toplam	
	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm
2003	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
2004	0	0	0	0	0	0	17	12	0	0	29	20	46	32
2005	4	4	8	5	16	11	5	2	0	0	61	19	94	41
2006	0	0	1	1	3	3	0	0	4	2	0	0	8	6
Toplam	4	4	9	6	19	14	22	14	4	2	93	42	151	82

Ölümler dahil olguların toplam sayısı

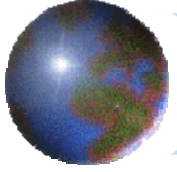
Vaka-Ölüm oranı %53.4

WHO sadece laboratuvarca doğrulanmış olguları yayınlamaktadır



Türkiye'deki H5N1 insan olguları

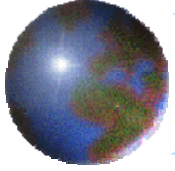
- Türkiye'de ikisi ölümcül olarak sonlanan dört olgu saptanmıştır.
- H5 alttipi olduğu belirlenen ve İngiltere'deki DSÖ doğrulanmayı bekleyen 17 olgu
- 24 Ocak 2006 itibariyle Türkiye'deki toplam olgu sayısı: 21 - dördü ölümcül.
- Vaka – ölüm oranı: %19



Türkiye'deki H5N1 insan olguları

- Olguların illere göre dağılımı:
 - **Ağrı 9 (dördü ölümcül),**
 - Ankara 3 (üçü de taburcu oldu),
 - Van 2 (ikisi de taburcu oldu),
 - Kastamonu 2,
 - Samsun 1 (taburcu oldu),
 - Çorum 1,
 - Sivas 1 (taburcu oldu),
 - Şanlıurfa 1 (taburcu oldu),
 - Siirt 1 (taburcu oldu).
- Halen tedavisi süren 8 olgu bulunuyor.

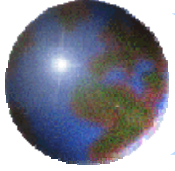




H5N1 ve İnsanlar

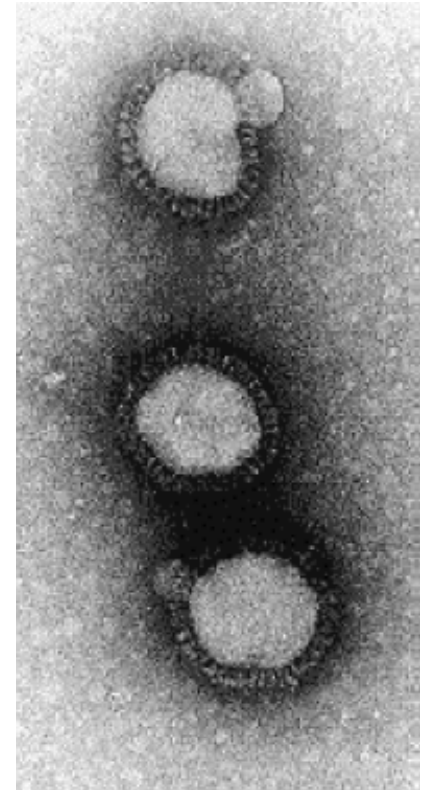
Neden bu kadar ilgi var?

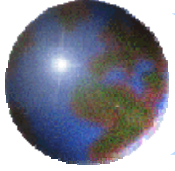
- Yüksek patojenite
 - Daha önceden sessiz konak olan su kuşlarında mortalitesi yüksek salgınlar
- Konak yelpazesi giderek genişliyor
 - Domuz, at, kedi, kaplan, balina, fok, insan
 - Genetik alışveriş şansı
- İnsanlarda ölümcül infeksiyon
 - Toplam 151 olgu, 82 ölüm, mortalite oranı %53
 - İnsandan insana geçiş
- Pandemi (?) riski



H5N1 – Pandemi riski

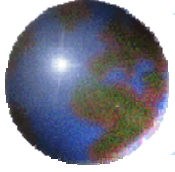
- İnfluenza pandemisi gelişmesi için;
 - ✓ ☐ Antijenik yapısı farklı yeni bir virus olmalı, ya da insan popülasyonunda en az bir kuşak görülmemiş olmalı
 - ✓ ☐ İnsanlarda çoğalabilmeli ve infeksiyon oluşturmali
 - ? ☐ İnsandan insana kolaylıkla geçebilmeli





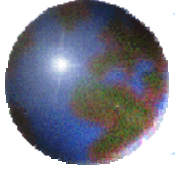
H5N1 – Pandemi riski

- Bir sonraki pandemi H5N1 olabilir mi?
 - Yabani kuşlar arasında yaygın
 - Kümes hayvanlarında mortalitesi yüksek salgınlara yol açıyor
 - Tür düzeyini aşip insanlarda ve diğer memelilerde infeksiyon – Mortal infeksiyon
 - Kümes hayvanlarında salgın olmaksızın insan olguları var
 - Virüs mutasyona mı uğruyor?



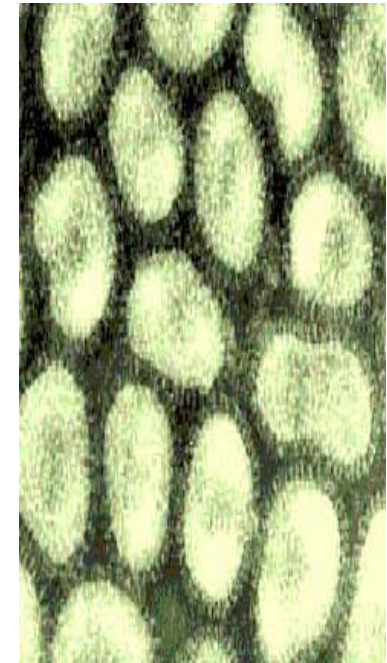
ÇOK ŞÜKÜR KUŞ GRİBİYMiŞ!, BEN DE
DELİ DANA HASTALIĞI SANMIŞTIM

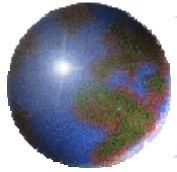




H5N1'in genetik yapısı

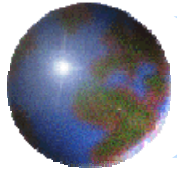
- 2004 –2005: HA antijenine göre iki farklı nesil. Clade 1 ve 2
 - Clade 1: İnsan ve kuşlarda. Tayland, VN, Kamboçya, Malezya, Laos
 - Clade 2: Başlıca kuşlarda. Çin, Japonya, Güney Kore, Endonezya
- 2003 HongKong virusu Clade 1'
- 1997 virusu Clade 3
- Clade 1, 1' ve 3: fatal infeksiyon





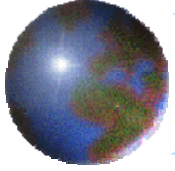
H5N1'in genetik yapısı

- 2004'de insanlardan izole edilen virusun HA'ları orijinal kuş virusu ile hemen aynı (< %1 diverjans)
 - Kümes hayvanlarından bulaşı gösteriyor
- Ayrılma yerinde çoklu bazik amino asit: yüksek patojenite
- 2005'de izole edilenlerin bazılarında birkaç mutasyon var
- Serin → asparagin (S→A-223): memeli hücrelerine bağlanmayı kolaylaştırır



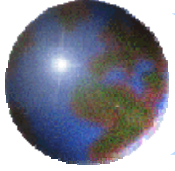
H5N1'in genetik yapısı

- Clade 1 viruslarında M2 proteininde mutasyon (S→A-31) : Adamantanlara (amantadin, rimantadin) direnç
- Nöraminidaz inhibitörlerine (oseltamivir, zanamivir) duyarlı
- Polimeraz genlerinin yapısı kuşlardan izole edilenlerle aynı.
- Sonuç olarak 2004-2005 suşlarında antijenik sürüklenmenin (drift) kanıtı var ancak yeniden eşleşme (reassortment) yok



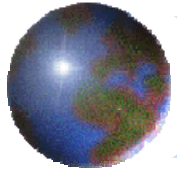
Avian İnfluenza - Türkiye

- Türkiye'deki kuş gribi olguları Güneydoğu Asya'dan bazı farklılıklar göstermekte
 - Aile olguları var – Aile içi geçiş?
 - İnfecte olguların çoğu hafif semptomlar içeriyor
 - İnfectiyon hızında artış var – 2 hafta içinde 21 vaka, 4 ölüm
 - Buna karşılık mortalite oranı düşük - %19
- Virus davranış mı değiştiriyor?



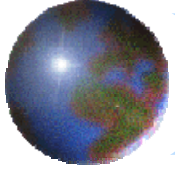
Avian İnfluenza - Türkiye

- Londra'da (National Institute of Medical Research) yapılan sekans çalışmaları sonucunda 3 mutasyon saptanmıştır
 - HA proteinin 223. Pozisyonunda mutasyon
 - Daha önce HK ve VN'da görüldü
 - İnsan hücrelerine bağlanmayı kolaylaştırıyor
 - 153. Pozisyonunda mutasyon
 - Rolü bilinmiyor



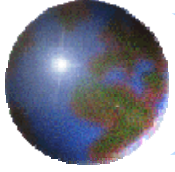
Avian İnfluenza - Türkiye

- Polimeraz proteinin 627.pozisyonunda glutamik asit → lizin mutasyonu
 - Virus polimerazı genetik materyalini replike etmede kullanıyor
 - Bu mutasyon daha önce Asya-Avrupa kuş virusu sekanslarında görülmüştür
 - Hollanda'da H7N7 salgınında ölen kişide ve Tayland ve VN'da birkaç kişide
 - 1918 pandemi virusu ile aynı özellik
 - Glutamik asit kuşlarda, lizin ise primatlardaki virus replikasyonu ile ilişkili

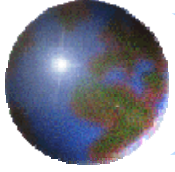


Avian İnfluenza - Türkiye

- Türkiye’de izole edilen suşlar hem reseptör hem de polimeraz mutasyonlarının birlikte bulunduğu ilk suşlar
- Bu durum;
 - Virusun kümeslerden daha kolay alınmasına yol açabilir
 - İnsan-insan geçişine kolaylık sağlayabilir
 - Polimeraz mutasyonu ise virusun nazal bölgede yapışmasına olanak sağlar – Solunum yolu ile bulaş ?
- Bununla birlikte bu mutasyonların virusun davranışını nasıl etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir

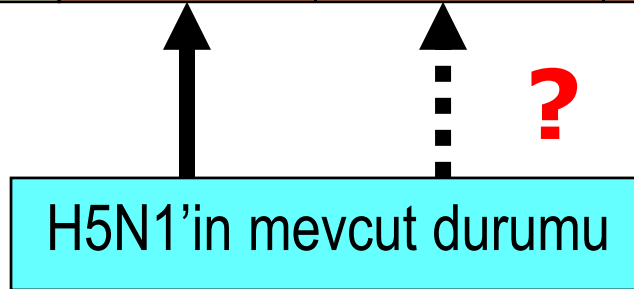


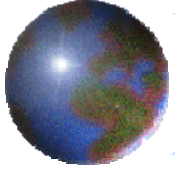
HADI ŞUNU KORKUTALIM.. ÜÇ DEYİNCE HAPŞIR !!!



Şu an neredeyiz?

İnterpandemik		Pandemik alarm			Pandemik
Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4	Faz 5	Faz 6
İnsanda yeni virus yok Hayvan virusları <u>düşük riskli</u>	İnsanda yeni virus yok Hayvan virusları <u>yüksek riskli</u>	İnsanda yeni virus <u>İnsanlar arasında yayılım yok/çok az</u>	Küçük gruplar, lokalize <u>İnsanlar arasında sınırlı yayılım</u>	geniş gruplar, lokalize <u>İnsanlar arasında sınırlı yayılım</u>	Genel toplumda artmış ve devamlı yayılım





Olası pandemi durumunda;

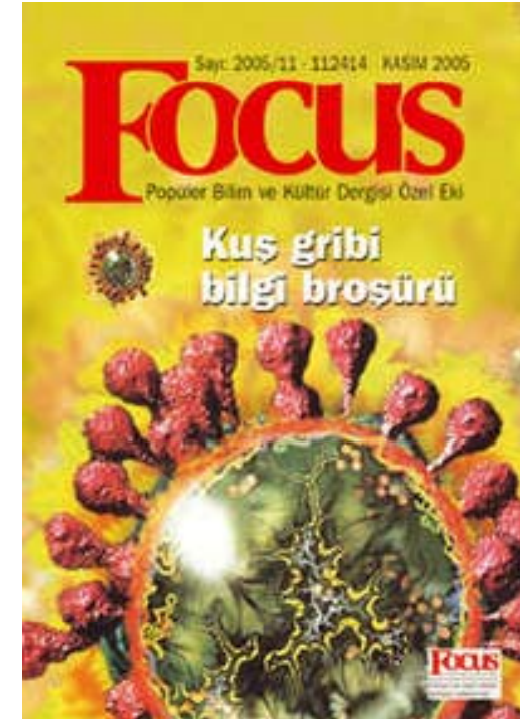
☀ Mortaliteyi tahmin etmek çok güç. 2 – 50 milyon kişi ?

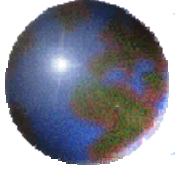
■ Olumlu durumlar:

- Beslenme şartları
- Temel sağlık hizmetleri
- İletişim daha iyi

■ Olumsuz durumlar:

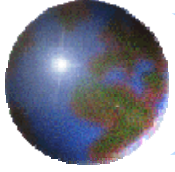
- Virusun virölansı değişken
- Dünya nüfusu daha kalabalık
- Yaşlı nüfus fazla





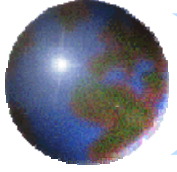
Sonuç

- Dünyada yakın zamanda bir influenza pandemisi beklenmektedir. En son pandemiden bu yana 37 yıl.
- Avian influenza H5N1'de genetik bir aktivite izlenmektedir, yakın zamanda (1997) tür atlayarak insanlarda ve diğer memelilerde infeksiyon oluşturmuştur
- İnfeksiyon Güneydoğu Asya'da başlamış ve göçmen kuşlarla giderek batıya doğru yayılmaktadır



Sonuç

- Dünyada doğrulanmış toplam 151 olgu (82 ölüm) vardır. Vaka-ölüm oranı %53
- Türkiye’de kuş gribi önce 2005’de tavuk çiftliklerinde, daha sonra 2006’da insanlarda görülmüştür. 21 insan vakası (4 ölüm) vardır.
- Yapılan analizlerde virusun genetik yapısının mutasyonlarla değişmekte olduğu ve insanda infeksiyon oluşturmaya daha adaptif olduğu gözlenmiştir
- Olası bir pandemiye yönelik hazırlıklar yapılmaktadır



TEŞEKKÜR EDERİM

