

KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

INFLUENZA



Dr Neşe DEMİRTÜRK

Kocatepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD



Influenza viruſları

- Orthomyxoviridea ailesinden
- Zarflı RNA viruſları
- Üç farklı influenza viruſu tanımlanmış
 - İnfluenza A
 - İnfluenza B
 - İnfluenza C



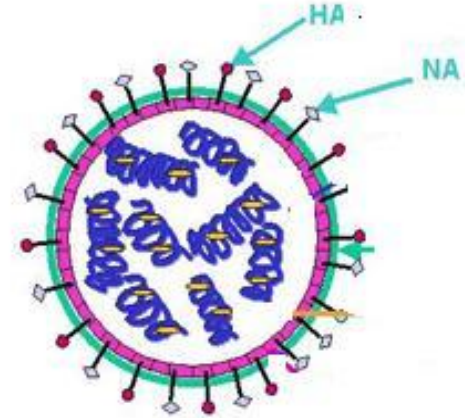
Influenza viruſları

- İnfluenza A → insan, domuz, at, kuş ve deniz memelilerinde.
- İnfluenza B → insan
- İnfluenza C → insan, domuz.
Sadece hafif hastalıklara neden olur, klinik önemi az.

Antijenik yapı

İki önemli zarf glikoproteini

- **Hemaglütinin (HA):** Virusun konak hücreye bağlanmasında rol alır.
- **Nöraminidaz (NA):** Solunum yollarındaki mucusu parçalar. Olgun virusun konak hücreden ayrılmasında rol alır.



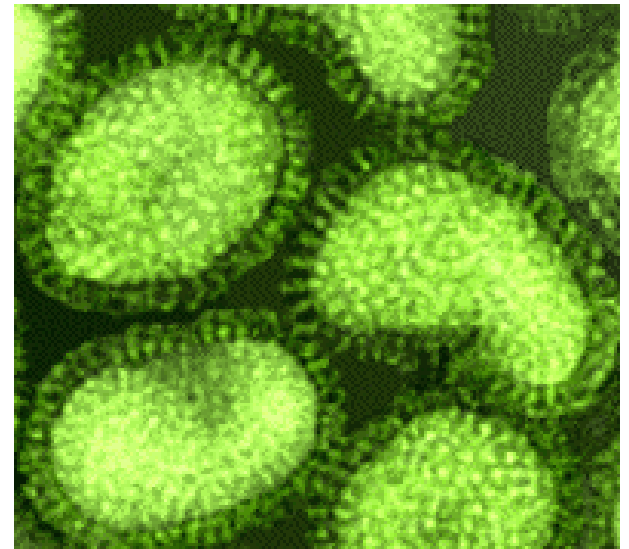
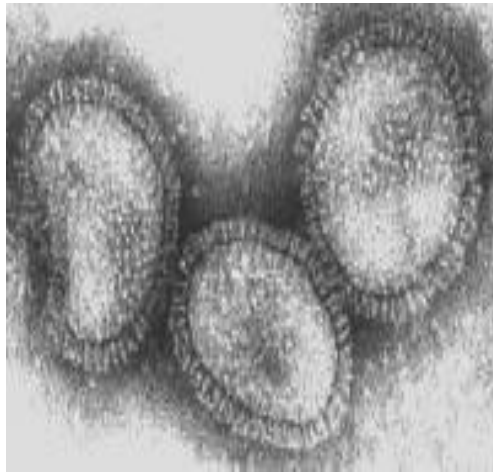
- İnfluenza A 15 HA ve 9 NA
 - İnsanda infeksiyon yapan suşlarda HA 1,2 ve 3; NA 1 ve 2
- İnfluenza B ve İnfluenza C'de alt tip yok



Influenza A virusu Epidemi/pandemiler

- HA ve NA'ı kodlayan genlerin segmentli genom yapısı nedeni ile.
- *Antijenik şift* → Major antijenik değişimler ve yeni bir HA ya da NA içeren yeni bir alt tip; pandemilerle ilişkili
- *Antijenik drift* → Mevcut HA ya da NA üzerindeki nokta mutasyonla gerçekleşen minor değişiklik ve yeni suş oluşumu; epidemilerle ilişkili.

Human influenza A virusu





Influenza pandemileri

- 1918-1919 İspanyol gribi H1N1
- 1957-1958 Asya gribi H2N2
- 1968-1969 Hong Kong gribi H3N2
- 1977-1978 Rus gribi H1N1

- 2003-2005-2007 Kuş gribi
H5N1/H7N7
- 2009 Domuz gribi "Yeni A H1N1"



Avian İnfluenza

- İlk kez 1997 yılında Hong Kong'da 18 olgu
- 2003 yılı sonlarında Güney Kore'de kanatlılarda, takiben Vietnam ve Çin'den olgular
- 2004 yılı Tayland ; 2005 Endonezya ve Kamboçya
- 2005- 2007 yılı toplam olgu sayısı 261
 - Türkiye'den 12 olgu / 4 ölüm



Domuz gribi

- H1N1, H1N2, H3N1, H3N2, influenza A virusları
- 1992 /1998 / 2009
- 2009 yılı pandemi H1N1
 - Daha öncekilerden farklı yeni bir virus
 - Milyonlarca insanın etkilendiği ve ölümlere de yol açan bir pandemi
 - Nisan 2009-Nisan 2010 arasında 212 ülke etkilendi
 - Ancak mortalite riski düşük



2012-2013 influenza sezonu

- İnfeksiyona yol açması beklenen suşlar
 - İnfluenza A H1N1
 - İnfluenza A H3N2



Virusun yayılımı

- Hasta kişilerin solunum sekresyonları bulaştırıcı
- Öksürük, hapşırık ile çevreye yayılan damlacıkların inhalasyonu bulaşta en önemli aracı
- Yüzeyle bulaşan sekresyonlarla temas



Bulaştırıcılık

- Hasta kişiler semptomlar ortaya çıkmadan 1 gün öncesinden semptomlar başladıktan 5-7 gün sonrasına kadar bulaştırıcı.
- Virus bulaştıktan 1-4 gün sonra duyarlı kişide semptomlar başlar.
- İnfeksiyonu asemptomatik geçiren kişiler de bulaştırıcıdır.



Semptomlar

- Titreme ve ateş
- Öksürük
- Boğaz ağrısı
- Burun tıkanıklığı / akıntısı
- Yaygın kas ağrıları
- Baş ağrısı
- Yorgunluk
- Çoğunlukla çocuklarda kusma ve ishal



Komplikasyonlar

- Pnömoni
 - Viral ya da sekonder bakteriyel
- Bronşit
- Sinüzit
- Otit
- KOAH alevlenmeleri



Komplikasyon riski yüksek olan grup

- Özellikle 2 yaş altı olmak üzere 5 yaş altı çocuklar
- 65 yaş üstü hastalar
- Gebeler
- Astım ve diğer KOAH olan hastalar
- Konjenital kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve koroner kalp hastalıkları
- KBY ve KKY olanlar
- Diyabetikler
- Orak hücreli anemi gibi kan hastalıkları
- İmmün düşük hastalar



Tanı

- Semptomların ilk günlerinde burun ve boğaz sürüntüsü ile solunum sekresyonlarında virus PCR ya da kültür yöntemleri ile gösterilebilir.
- Aynı örneklerde viral nükleoproteinleri gösteren serolojik hızlı tanı testleri kullanılabilir.
- Serumda serolojik olarak antikor bakılabilir.



Tedavi

- İki grup antiviral
- Hepsi de semptomların ilk günlerinde başladığında etkin.
 - M2 protein inhibitörleri
 - Sadece influenza A virusuna etkili
 - Amantadin, Rimantadin
 - 2x100 mg dozunda, 3-5 gün kullanılır.
 - Nöraminidaz inhibitörleri
 - Zanamivir, Oseltamivir



Zanamivir

- İnfluenza A ve B'ye etkili.
- İnhalasyon yoluyla kullanılır.
- Önerilen doz 2x10 mg /gün.
- Önerilen süre 5 gün.
- Bronkospazm yapabileceği için astım olanlarda önerilmez.
- 7 yaşından büyük çocuklarda FDA onayı var.
- İshal, bulantı, baş ağrısı yapabilir.

Etkisi oldukça hızlı başlıyor. Hastalığın ilk 48 saati içinde başladığında semptom süresini 1-2 gün kısaltıyor.





Oseltamivir

- İnfluenza A ve B'ye etkili.
- Yeni tanımlanan H5N1, H7N7 ve "Yeni A H1N1" suşlarına da etkili.
- Oral yoldan kullanılır.
- Önerilen doz 2x 75 mg/gün.
- Bulantı, kusma, döküntü gibi allerjik reaksiyonlar ve trombositopeni yapabilir.
- Bir yaşından büyük çocuklarda FDA onayı vardır, ancak 2 yaş altı için yan etki profili net değildir.

- Oral kullanım avantajı var. Düşük de olsa direnç olabiliyor. Dirençli suşların büyük bir kısmı zanamivire duyarlı.





Gebelerde

- Kullanılabilecek dört antiviral de "kategori C" de yer alıyor.
- Gebelerde komplikasyon riski yüksek, özellikle 2009 yılındaki pandemide artmış risk belirlenmiş.
- Yarar / zarar oranı dikkate alınarak kullanılmalıdır.



İlaçlara direnç

- Sezonal influenza A (H3N2) ve 2009 H1N1 virüsleri adamantanlara dirençli olduğu için önerilen zanamivir ve oseltamivir.
- Ancak özellikle 2009 H1N1 suşunda olmak üzere oseltamivire direnç de bildirilmiş.
- Nadiren zanamivire azalmış duyarlılık da gösterilmiş.
- Dikkatli kullanım ve surveyans önemli.



Kemoprofilaksi

- Adamantanlar sadece influenza A infeksiyonunda etkili
 - Amantadin /Rimantadin
 - Önerilen doz 2x100mg
 - Çocuk ve erişkinde kullanılabilir (amantadin >1 yaş için)
- Zanamivir profilaksizde önerilmiyor
- Oseltamivir
 - Profilaksi için >13 yaş öneriliyor
 - Önerilen doz 75mg/gün



Kimlere kemoprofilaksi?

- Komplikasyon riski yüksek olanlara aşıya ek olarak
- Komplike olma riski olan aşısız olanlar
- İmmun yetmezliği olanlar



İmmunoprofilaksi

- İki tip aşı mevcut
 - İntranazal uygulanan canlı attenüe aşı
 - Parenteral uygulanan inaktive aşı
- Aşıların etkinliği iki hafta sonra başlar ve yıl boyu devam eder.

İki aşının karşılaştırılması

| | İnaktive aşı | Canlı aşı |
|-------------------------|---|------------------|
| Veriliş yolu | İntramuskuler | İntranazal |
| İmmun yanıt | Sistemik serum antikoru | Mukozal immünite |
| Etkinlik | Çocuklarda %30-%70 Erişkinde %70-%90 | %70-%90 |
| En sık görülen yan etki | Kol ağrısı | Burun akıntısı |
| Uygulanan yaş grubu | 6 aydan büyükler | 5-50 yaş arası |



2012-2013 influenza sezonu

- Bu yıl için korkulan suş influenza A H3N2v
 - Pandemik inf A 2009 H1N1 suşunun "matrix gen" segmentini içermesi nedeni ile önemli.
 - Temmuz-Eylül 2012 arasında 305 olgu tanımlanmış
 - Sadece bir ölüm var
 - 5 yaş altı ve altta yatan kronik hastalığı olanlar özellikle risk grubu
 - 10 yaş altı çocuklarda hiç bağışıklık olmadığı öngörülüyor



Bu sezon için önerilen aşı içeriği

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Victoria/361/2011 (H3N2)-like virus;
- B/Wisconsin/1/2010-like virus (from the B/Yamagata lineage of viruses).

<http://www.cdc.gov/flu/about/season/vaccine-selection.htm>



Aşı kimlere yapılmalı?

- CDC tarafından önerilen 6 aylıktan daha büyük tüm popülasyonun aşılınması
- Kaynaklar kısıtlı ise;
 - 6 ay- 4 yaş arası çocuklar
 - 50 yaşından büyükler
 - Kronik pulmoner, kardiyovasküler, renal, hepatik, nörolojik, hematolojik ve metabolik hastalığı olanlar
 - İmmünsuprese hastalar
 - İnfluenza sezonunda gebe olanlar
 - Sağlık personeli ve bakımevi çalışanları
 - Morbid obesler



Aşılama önerileri

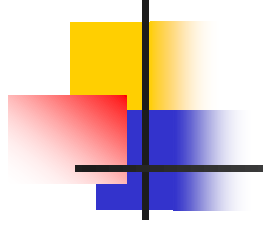
- Çocuklarda (6 ay- 8 yaş) maksimum etki elde etmek için en az 4 hafta ara ile 2 doz aşılanma yapılmalıdır.
- Aşılarıdaki her bir antijen miktarı $15\mu\text{gr}$ ve uygulama deltoid kastan im olarak yapılır.
- İki farklı aşı "*Fluzone intradermal*" ve "*Fluzone high-dose*"
 - İntradermal uygulanan her antijenden $9\mu\text{gr}$ içeriyor ve 18-65 yaş arasına uygulanıyor.
 - Diğerisi ise her antijenden $60\mu\text{gr}$ içeriyor ve 65 yaş üzerine uygulanıyor.



Gelecekteki aşılar...

- Kuadrivalan aşıların kullanımı gündemde.
- İki Influenzae A virusu ile birlikte iki Influenzae B virusu içeren aşılar Şubat 2012'de FDA onayı aldı.
 - *FluMist Quadrivalent (MedImmune)*
 - Canlı attenüe aşı
- Ancak rutin üretimi ve kullanımı için 2013-2014 sezonu planlanıyor.

http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6132a3.htm?s_cid=mm6132a3#tab



TEŞEKKÜR EDERİM...