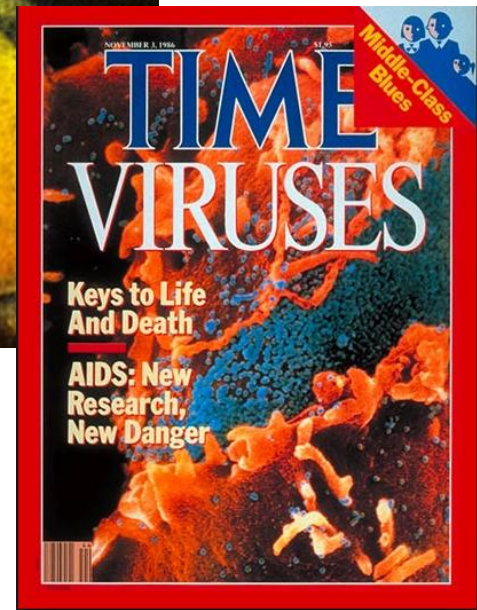
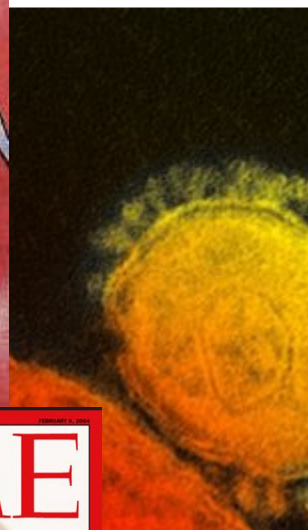


H7N9

Kuş Gribi Virusu

Dr. Servet ALAN
Memorial Sağlık Grubu





İnfluenza virusları

A, B, C

- İnfluenza A pek çok memeli (domuzlar, atlar vb) ve kuş
- İnfluenza B ve C büyük oranda insanda
- Yalnız tip A ve B insanda salgın
- Vahşi su kuşları influenza A'nın tüm 16 (artık 17) HA ve 9 NA (artık 10) subtiplerinin devamını sağlıyor
- İnsanlarda genellikle H1, H2 veya H3, N1 veya N2
- Hayvan influenza virusları bir memeli konağa adapte olmadan veya insan virusları ile reasortman olmadan insanları infekte etmekte çok etkili değil

İnfluenza virusları

A, B, C

- Hayvan subtipleri insanda direkt olarak infeksiyona yol açtığına fatalite yüksek
 - 1997 H5N1 Hong Kong SAR, 18 olgu 6 ex
 - H5N1 de antijenik ve genetik değişiklikler
 - YPAI H5N1 suşları Asya ülkelerinde kümes hayvanlarında salgınlara yol açtı
 - H9N2, H7N7, H7N3 ve H10N7 KGV
 - kuşlarda salgınlar,
 - zaman zaman insanlarda dünyanın çeşitli bölgelerinde infeksiyonlar
- Kuş-insan reasortanları veya yüksek patojeniteye sahip H5N1 gibi mutant virusların insanlarda etkin bir şekilde yayılma kapasitesine kavuşması felaketle sonuçlanabilir

influenza

- İnfluenza morbidite ve mortalite bilgileri genellikle sanayileşmiş ülkelerden
- Beklenen morbidite ve mortalite oranlarındaki mevsimsel artışlar influenza epidemilerinin bir göstergesi olarak kullanılır
 - ABD hastaneye yatış artışı, sağlıklı çocuklar
 - < 6 ay SÇ. 1000/100 000
 - <4 yaş 100/100 000
 - 5-15 yaş 40/100 000
 - Ciddi infeksiyon riski taşıyan çocuklarda 5 kat daha fazla

influenza

- İnfluenza en sık 5-9 yaş
- Morbidite ve mortalite en sık
 - < 2 yaş, yaşlılar, yüksek riskli durumlar (pulmoner, kardiyovasküler, metabolik hastalıklar-DM, böbrek fonksiyon bzk, immün yetmezlikler)
- ABD 65 yaş üstü influenza ile ilişkili ölüm 30-150/100 000
 - İnfluenza diğer solunum yolu infeksiyonları ile karışabilir,
 - en sık komplikasyonu pnömonidir,
 - influenza ölümlerinde artış pnömoniye bağlı ölümlerde artış olarak görülür
- İnfluenza ölümlerinin %90'dan fazlası yaşlılar ve diğer risk gruplarında
- Bakımevleri ve <6 ay çocuklarda vaka ölüm hızları çok yüksek
- Gebelerde özellikle ilk trimester sonrası daha ciddi seyir

Kuş gribi virusları (KGV)

- influenza A virusu, *Orthomyxovirus*.
- Genomu 8 negatif sens tek zincirli RNA segmenti,
 - en az 10 viral proteini kodlar
- Guatemala yarasalarda H17N10

Antijenik drift ve shiftler

- Antijenik drift
 - HA ve NA antijenik yapısında nispeten küçük mutasyonal değişiklikler
 - Sürekli olarak oluşur
 - Konak bağışıklığının sürekli baskısının sonucu
- Antijenik shift
 - 8 gen segmentinin genetik reassortmanı, yeni bir HA/NA kombinasyonu
 - İnsanlarda bağışıklık ya çok zayıftır veya yoktur
 - Yeni suşa karşı toplumun çoğu naivse ve
 - bu suşlar insandan insana etkin bir şekilde bulaşabiliyorsa influenza pandemileri

Kuş gribi virusları

- KGV insan influenza pandemileri için potansiyel bir kaynak
- Tarihte bazı önemli influenza pandemileri insan GV ve KGV'lerinin reasortmanı
 - 1918 H1N1, 1957 H2N2, 1968 H3N2
- 1997'de H5N1 KGV'lerinin kuşlardan insanlara direkt olarak geçebileceğinin ilk kanıtı

H7N9

中国日报网 Mon, Oct 7, 2013 Make me your Homepage 中文 US EUROPE AFRICA ASIA

CHINADAILY.com.cn

Home China World Business Sports Life Entertainment Photo Video Opinion

China

Top News Politics Economy Society Science/Tech People China

Home / China / Society

Guangdong confirms human H7N9 infection case

Updated: 2013-08-10 21:21
(Xinhua)

- Şubat 2013 sonrası Çin’de ciddi insan H7N9 infeksiyonları
- DSÖ, Çin, 1 Nisan 2013,
 - insanlarda salgın, ilk bildirim
- Kümes hayvanlarında da saptandı
- >130 insan infeksiyonu
 - Çoğu Nisan 2013

2 IN CHINA FIRST KNOWN DEATHS FROM H7N9 BIRD FLU

Mar. 31 11:27 PM EDT

Home > China > 2 in China first known deaths from H7N9 bird flu

SHARE

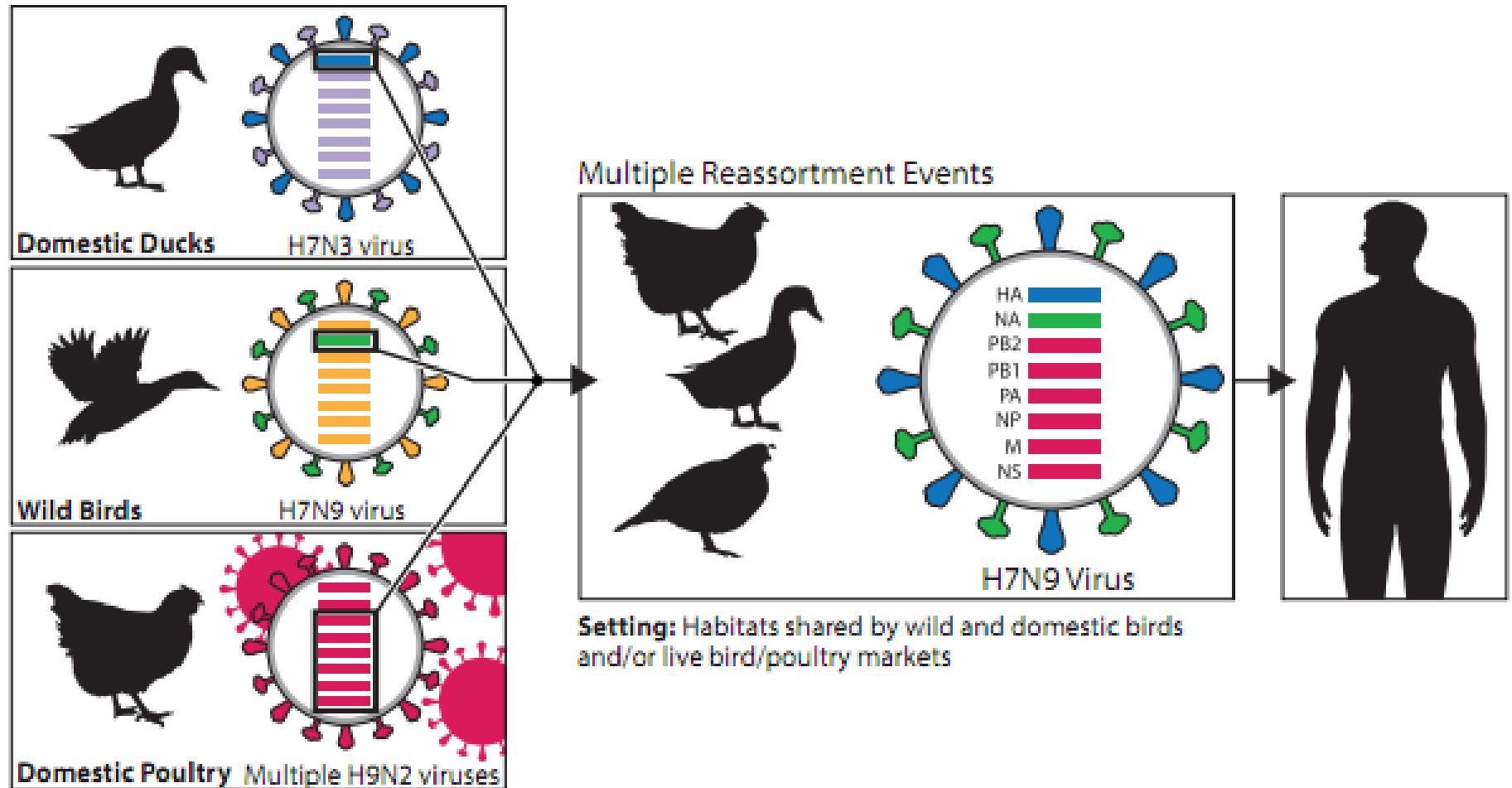
Tweet



1 of 2

FILE - In this Oct. 25, 2005 file photo, a dove rests at tree near a Chinese sign read as China at a park in Shanghai, China. Two Shanghai men have died from a lesser-known type of bird flu in the first known human deaths from the strain, and Chinese authorities said Sunday, March 31, 2013, that it wasn't clear how they were infected, but that there was no evidence of human-to-human transmission. (AP Photo/Eugene Hoshiko, File)

Genetic Evolution of H7N9 Virus in China, 2013



Vahşi kuşlarda H7N9

- Vahşi kuşlarda H7N9'un nadir görüldüğü düşünülüyor
 - virusu saptamak için onbinlerce örnek gerekli
- Vahşi ötücü kuşların rezervuar olduğu öne sürülüyor
- Vahşi kuşlarda genellikle YPAI aranıyor
 - H7N9 YPAI değil,
 - bu nedenle sıklıkla aranan bir virus değil

Olson SH, Gilbert M, Cheng MC, Mazet JAK, Joly DO. Historic prevalence and distribution of avian influenza virus A(H7N9) among wild birds. *Emerg Infect Dis.* 2013 Dec [*date cited*].

<http://dx.doi.org/10.3201/eid1912.130649>

Vahşi kuşlarda H7N9

- H7N9'u kuş itlafı ile kontrol etmek güç
 - İnfekte evcil kuş sürüleri asemptomatik olabilir
- H7N9 genomunda insanda yüksek patojenite ve bulaşıcılığa neden olan genler saptanmalı ve hem evcil hem vahşi kuşlarda bu genler için sürveyans yapılmalı
- Riske dayalı sürveyans öneriliyor
 - Saptanma olasılığı düşük
- Vahşi kuşlar evcil kuşlar veya insanlar için sürekli bir infeksiyon kaynağı olabiliyor

Serologic Study for Influenza A (H7N9) among High-Risk Groups in China

TO THE EDITOR: Human infections with novel avian-origin influenza A (H7N9) virus were recently identified in March 2013, in China.¹ As of May 17, a total of 131 human infections and 36 fatal cases have been reported. Nearly 84% of confirmed human cases (110 of 131) were from eastern China. The epidemiologic and virologic studies have re-

vealed that poultry exposure may be an important risk factor for H7N9 infection in humans.²⁻⁴

We investigated whether subclinical human infection with the novel H7N9 virus occurred in poultry workers before 2013. To determine this, we detected the prevalence of antibodies to avian-origin influenza A (H7N9) virus using serum

N ENGL J MED 368;24 NEJM.ORG JUNE 13, 2013

The New England Journal of Medicine

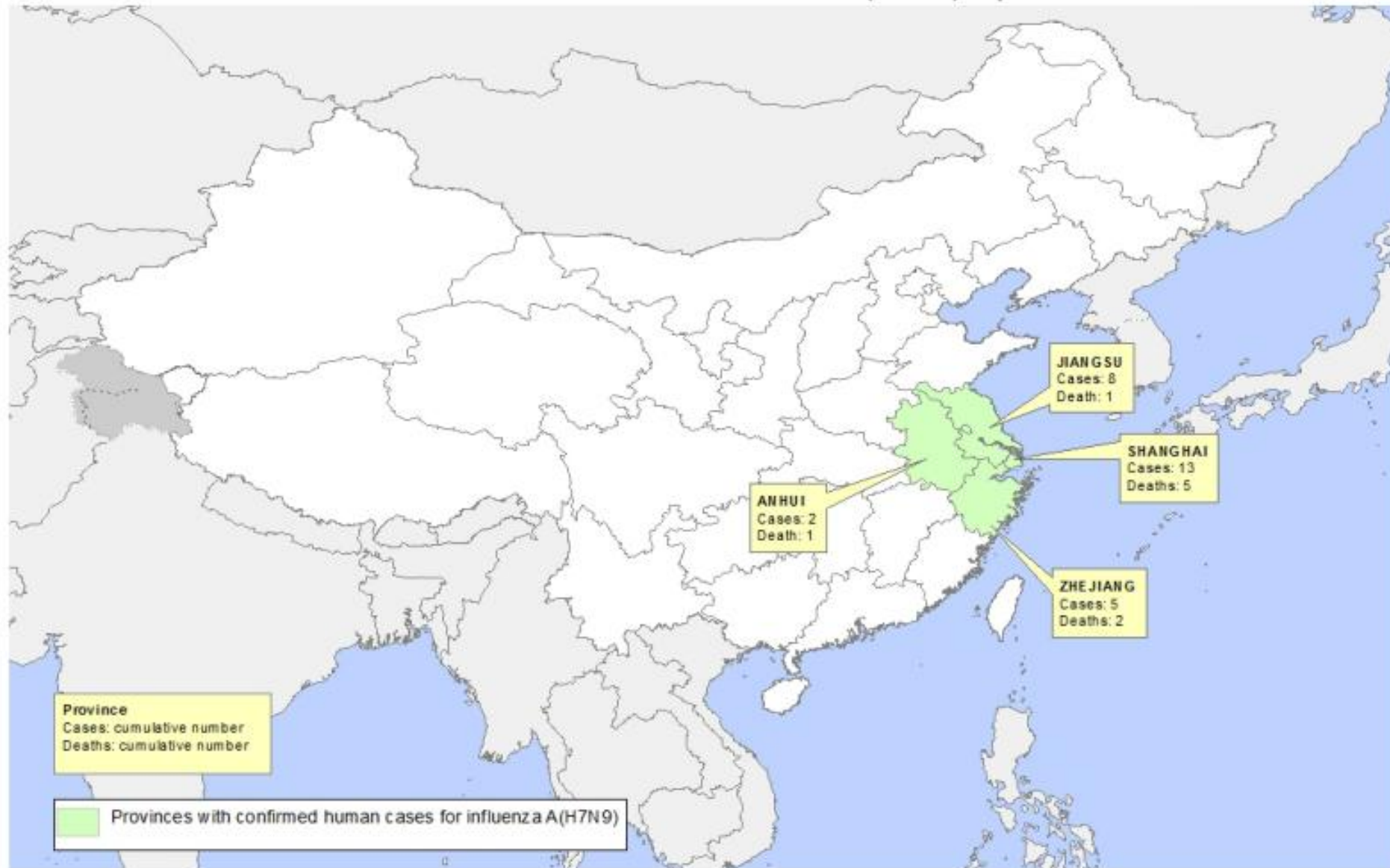
Downloaded from nejm.org on October 10, 2013. For personal use only. No other uses without permission.

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

- 2013 öncesi alınmış olan kan örnekleri
- H7N9 infeksiyonu bulgusu saptanmamış
- Doğu Çin, 1544 kişi tavuk çiftliği, kesimhane, canlı kuş pazarı vb. çalışanı
- HAI ile tarama, mikronötralizasyon ile doğrulama

Geographical location

Provinces in China with confirmed human cases for influenza A(H7N9) reported to WHO*



*All dates refer to onset of illness
Data as of 10 April 2013, 14:22 GMT+1
Source: WHO/GIP

10 Nisan 2013

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Shaded and dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.
© 2013 WHO. All rights reserved.



Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China

Qun Li, M.D., Lei Zhou, M.D., Minghao Zhou, Ph.D., Zhiping Chen, M.D.,
Furong Li, M.D., Huanyu Wu, M.D., Nijuan Xiang, M.D., Enfu Chen, M.P.H.,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

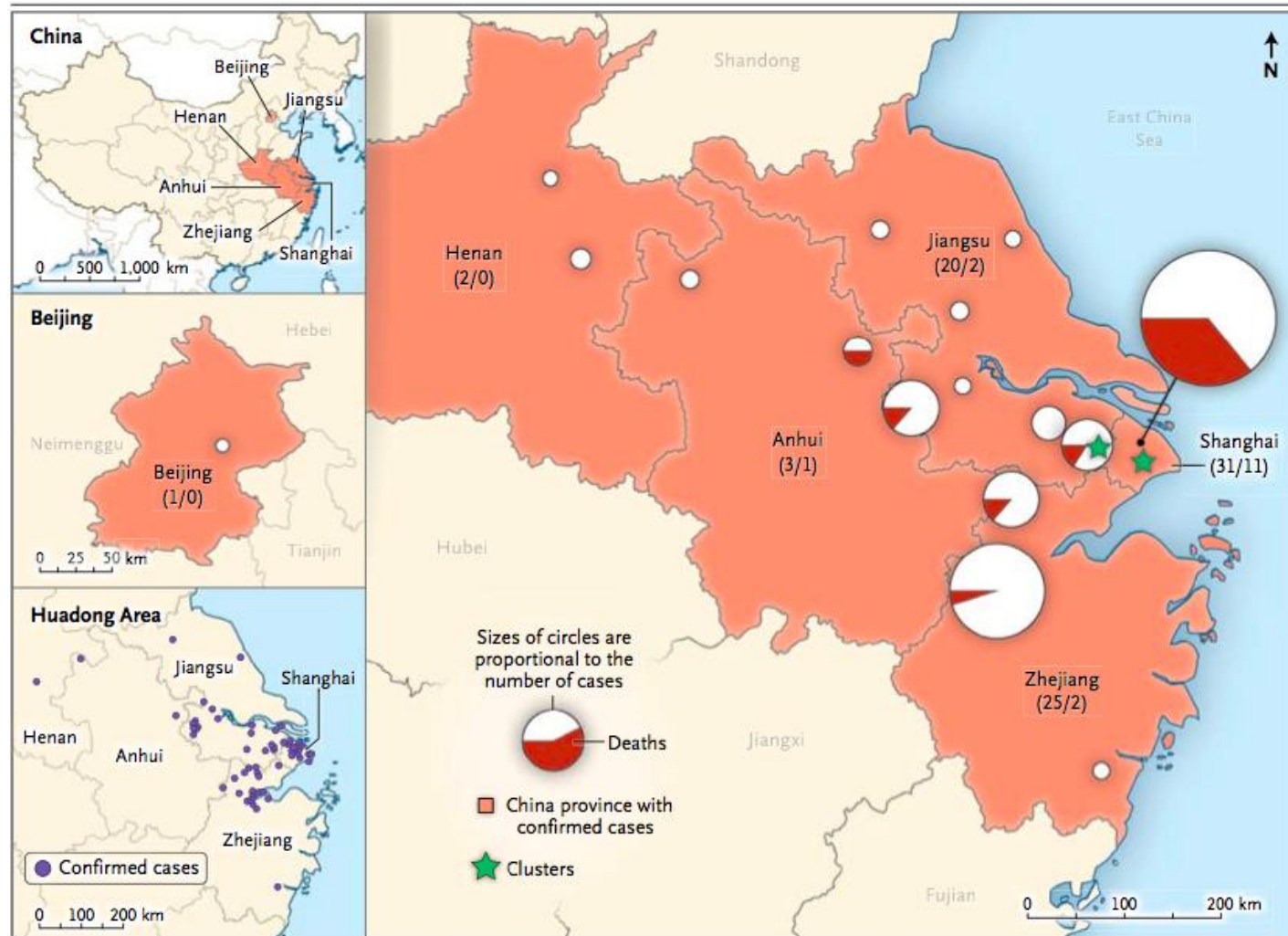


Figure 2. Geographic Distribution of 82 Confirmed and 2 Suspected Cases of H7N9 Virus Infection in China, as of April 17, 2013. The numbers in parentheses below the names of the provinces are the number of cases/number of deaths.

17 Nisan 2013

ORIGINAL ARTICLE

Preliminary Report: Epidemiology of the Avian Influenza A (H7N9) Outbreak in China

Qun Li, M.D., Lei Zhou, M.D., Minghao Zhou, Ph.D., Zhiping Chen, M.D., Furong Li, M.D., Huanyu Wu, M.D., Nijuan Xiang, M.D., Enfu Chen, M.P.H.,

Table 1. Epidemiologic Characteristics of 82 Patients with Confirmed H7N9 Virus Infection in China.

Characteristic	Patients with Confirmed Cases (N = 82)
Age — yr	
Median	63.0
Interquartile range	50–73
Age <5 yr — no. (%)	2 (2)
Age ≥65 yr — no. (%)	38 (46)
Male sex — no. (%)	60 (73)
Type of residence — no. (%)	
Urban	69 (84)
Rural	13 (16)
Poultry worker — no. (%)*	4 (5)
Presence of underlying medical conditions — no./total no. (%)†	54/71 (76)
Exposure to symptomatic case patient within 2 wk before illness onset — no./total no. (%)‡	5/79 (6)
History of exposure to animals — no./total no. (%)§	59/77 (77)
Chickens	45/59 (76)
Ducks	12/59 (20)
Pigeons	8/59 (14)
Quail	1/59 (2)
Geese	1/59 (2)
Pet birds	1/59 (2)
Wild birds	6/59 (10)
Swine	4/59 (7)
Cats	2/59 (3)
Dogs	1/59 (2)
Type of exposure to animals — no./total no. (%)	
Direct contact with poultry	34/59 (58)
Direct contact with swine	2/59 (3)
Visit to live poultry market	38/59 (64)
Method used for diagnosis of H7N9 — no. (%)	
Virus isolation	7 (9)
Nucleic acid detection	73 (89)
Serologic testing¶	2 (2)

Geographical location

Confirmed human cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO



Data as of 12 August 2013, 14:45 GMT+1

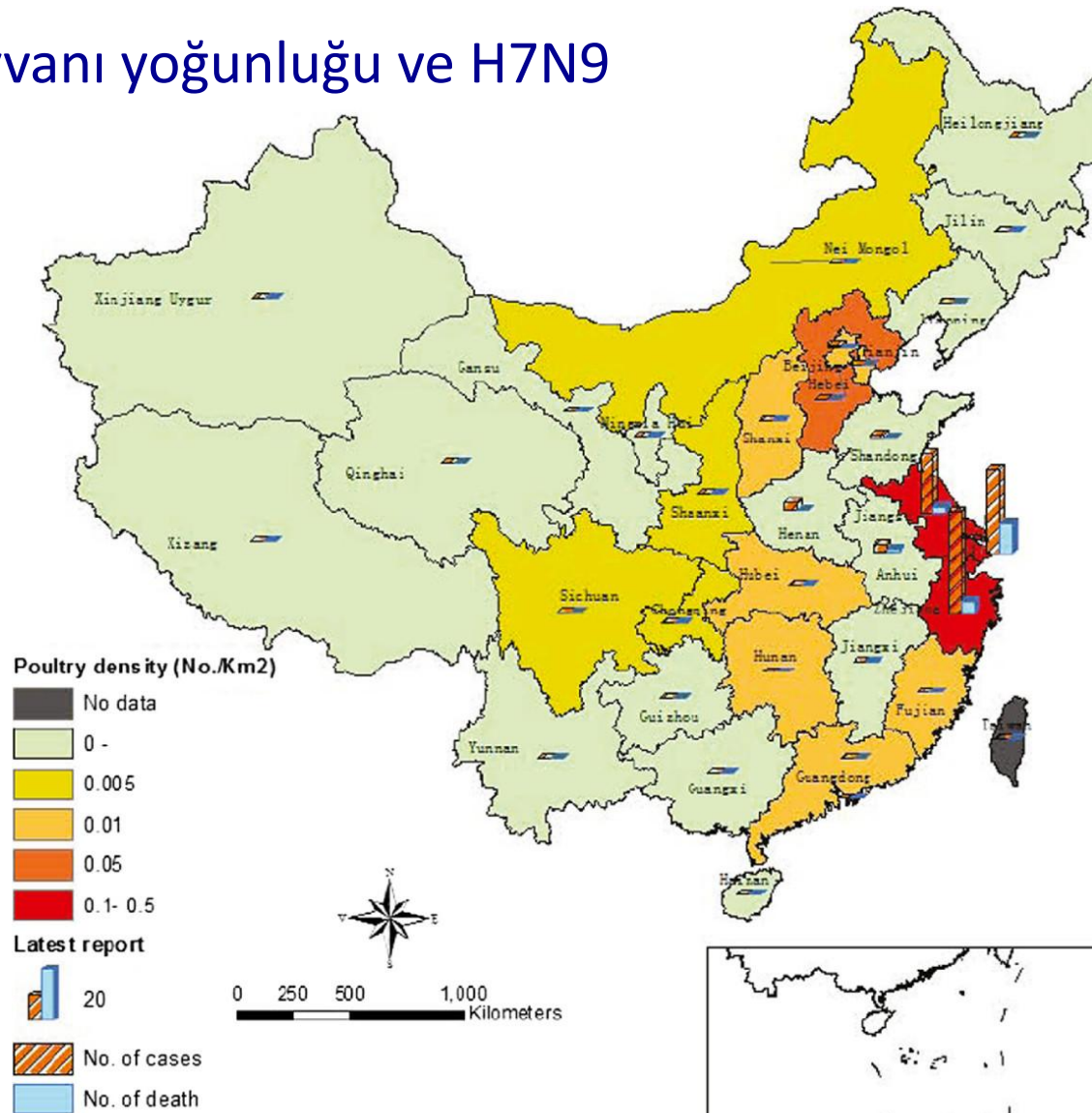
Source: WHO/GIP

12 Agosto 2013

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.



Kümes hayvanı yoğunluğu ve H7N9





Fighting Against H7N9 Bird Flu

News Impact Countermeasures Case Reports Outside China Expert View Infection List Photos

Hebei woman latest case of H7N9

A 61-year-old woman from Hebei province, is in critical condition after being infected with the H7N9 virus, the latest known case of bird flu on the mainland. Special Virus findings not to affect strategy

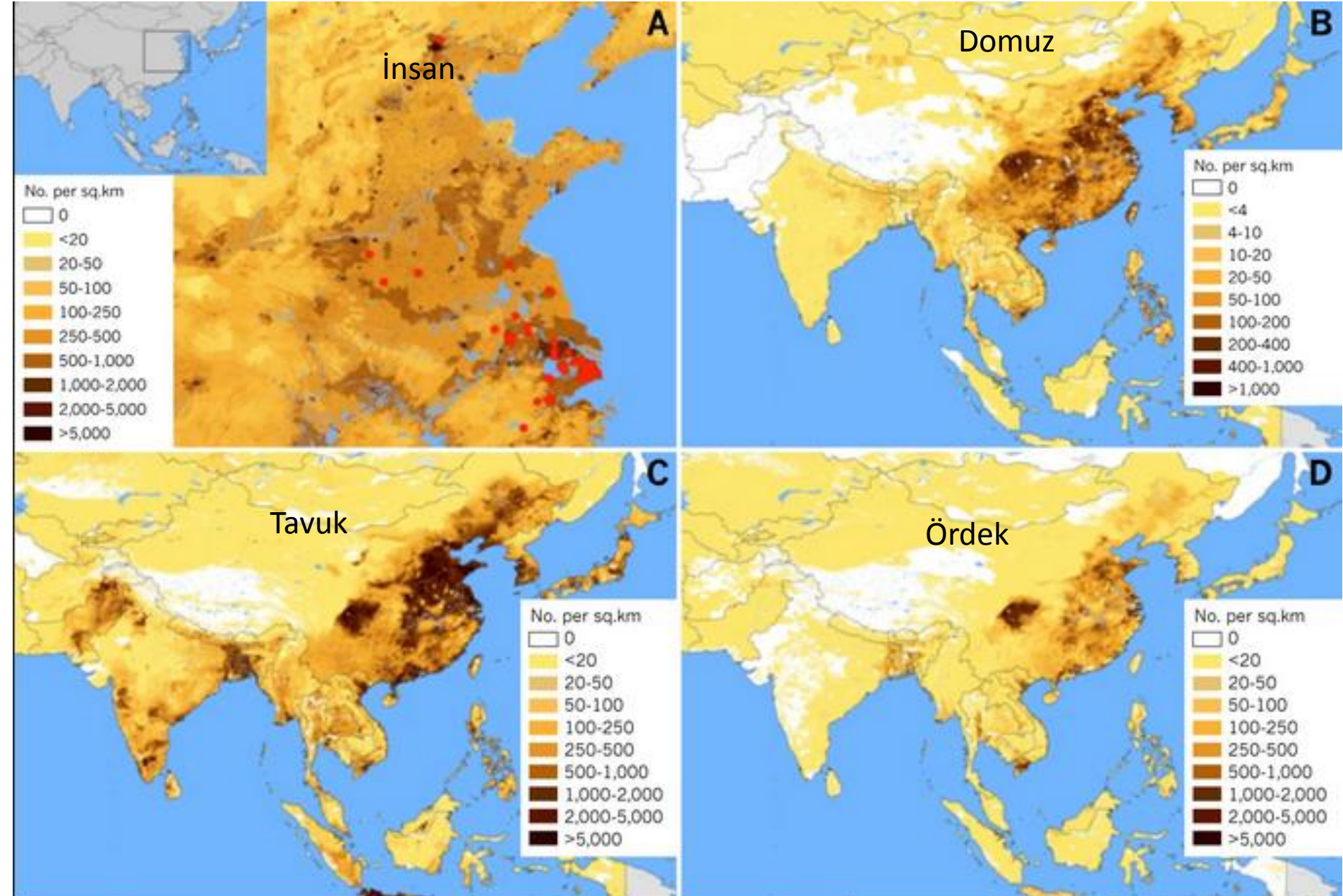
China confirms 131 H7N9 cases, 39 deaths

A total of 131 H7N9 avian flu cases have been reported on the Chinese mainland, including 39 that have ended in death, according to an update released Sunday by health authorities.

More bird flu patients discharged

1 2 3 4 5

News Countermeasures



H7N9 cases to 16 April 2013 (red circles); and population densities of humans (A; density in 2010), pigs (B), chickens (C) and ducks (D) in China and Asia in general. (Livestock densities are modelled numbers of animals per square kilometre standardized to 2006 national totals. Note different scale for pigs.) H7N9 case locations: courtesy of EMPRES, FAO, Rome. Human population from ASIAPOP. Source: Map supplied by T. P. Robinson, G. R. W. Wint, G. Conchedda, T. P. Van Boeckel, V. Ercoli, E. Palmara, G. Cinardi, L. D'Aletri and M. Gilbert (2013). Unpublished data. (T.P.R., Fonds National de la Recherche Scientifique, Brussels; G.R.W., University of Oxford, UK; G.Co., V.E., E.P., G.Ci. and L.D'A., FAO, Rome; T.P.V.B. and M.G., Université Libre de Bruxelles, Brussels.)



- Canlı hayvan pazarları
 - güvercin, tavuk ve ördekler virusu taşıyor,
 - hastalık belirtisi göstermiyor
 - mortalitede artış yok
- Çin’de canlı hayvan pazarlarında çok çeşitli kümes hayvanları, memelilerle birlikte birarada, türler arası, hatta hayvanlardan insanlara geçiş için dinamik bir mikro çevre

Figure 2: Typical wet market in China showing staked cages of chickens, ducks and pigeons

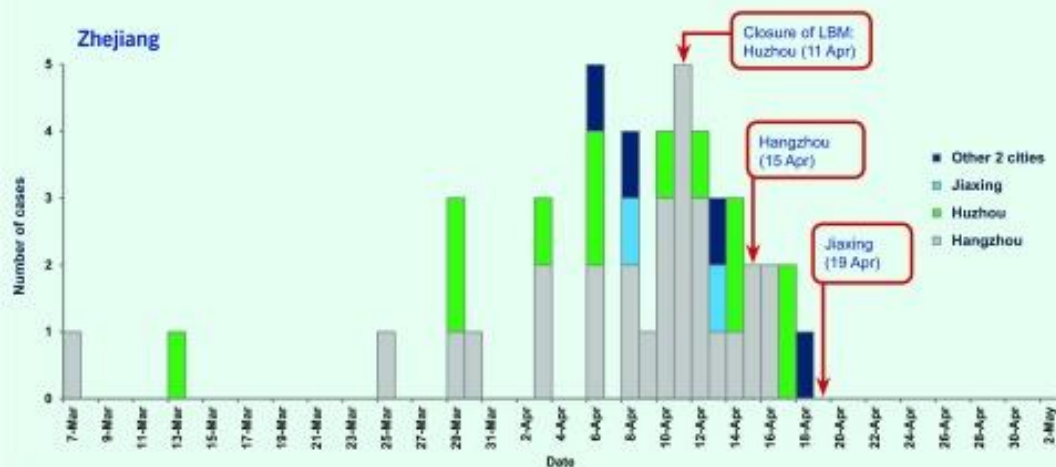
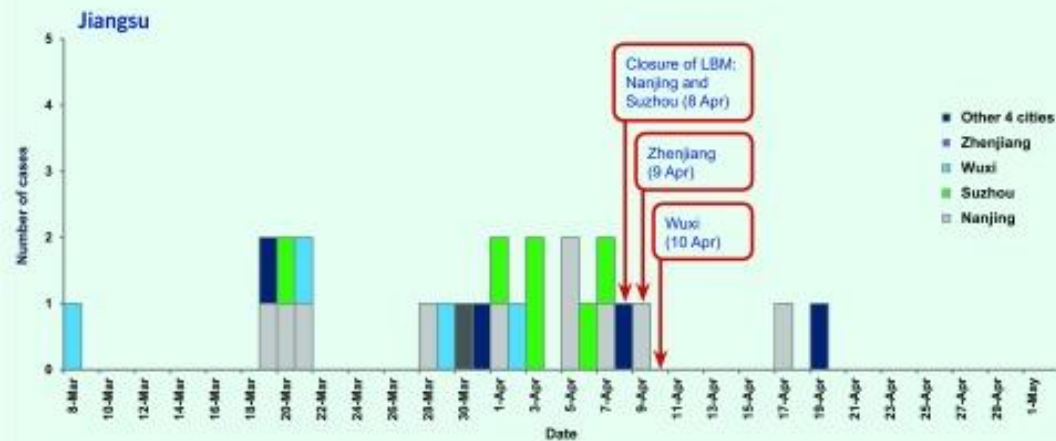
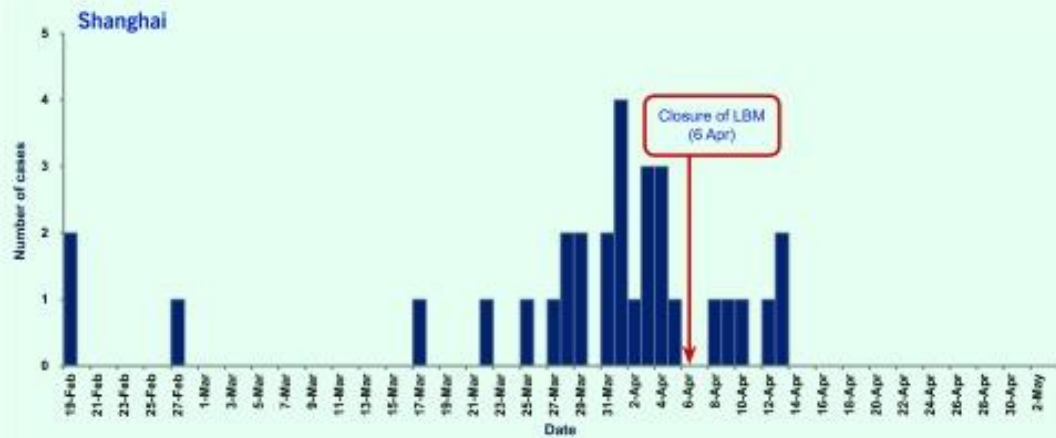


Figure 3: Typical wet market in China showing close proximity of multiple species including rabbits



Figure 4: Typical wet market in China showing open air butchering and client traffic



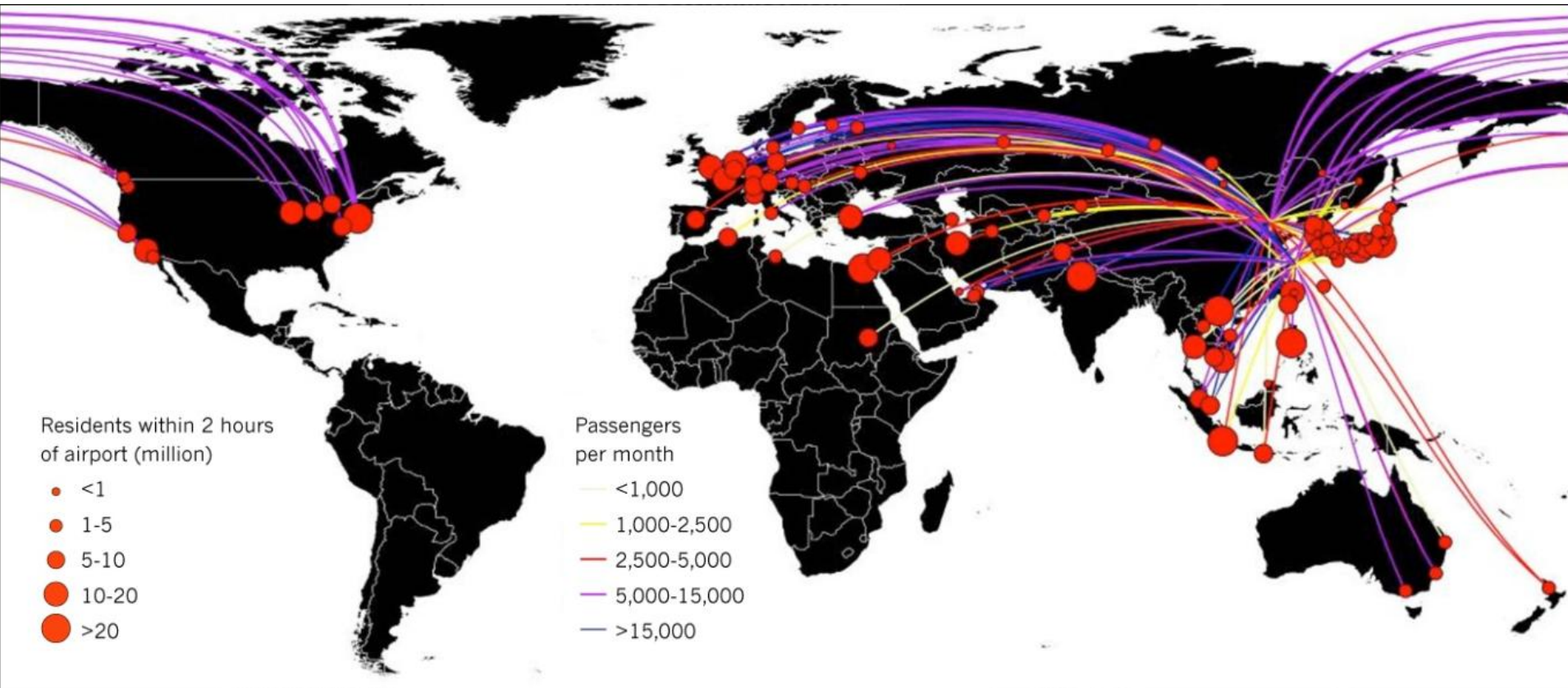


İnsan influenza A H7N9
olgularının ortaya çıkış tarihine
göre dağılımı (Shanghai,
Zhejiang ve Jiangsu)

LBM – live bird market,
canlı kuş pazarı

- H7N9 H5N1'e göre kuşlardan insana daha kolay geçmesini sağlayan mutasyonlara sahip
- Kuş ve memeli topluluklarının yakınlığı memelilere daha kolay adaptasyona yardımcı olabilir
- 16 Nisan 2013'e kadar ortaya çıkan 60 H7N9 olgusunun herbirini 50 km çapında çevreleyen bir alanda
 - 131 milyon insan,
 - 241 milyon evcil tavuk,
 - 47 milyon evcil ördek ve
 - 22 milyon domuz

H7N9 risk bölgeleri vehavayolu ulaşımı



Where is H7N9 now?

Nature | 15 October 2013

Flight routes from the outbreak regions would quickly carry any human-transmissible virus to huge population centres in Europe, North America and Asia. Estimated numbers of people residing within two hours' travel time of destination airport calculated using gridded population-density maps and a data set of global travel times. Map supplied by A. J. Tatem, Z. Huang and S. I. Hay (2013). Unpublished data. (A.J.T., University of Southampton, UK; Z.H., University of Florida, Gainesville; S.I.H., University of Oxford, UK.)

Nature | 15 October 2013

Nature doi:10.1038/nature.2013.12863

Bird flu and danger to humans

Bird flu, or avian flu, has a high mortality rate in humans, but as of yet, can ~~not~~ be transmitted from person to person.

WHO, February 20th, 2006:

"Human infections remain a rare event."

Infection with type A virus H5N1

1 Mutates rapidly, altering its genetic material

Avian Influenza : The Do's And Don'ts !

2 Humans infected by close contact with live infected poultry

3 Birds carry virus and excrete it in feces, which dries, becomes pulverized and then can be inhaled or taken in by touch

4 Humans have no immunity against this virus

Reason for concern

Humans infected with bird flu could serve as a host for a new genetic subtype that can be transmitted from person to person

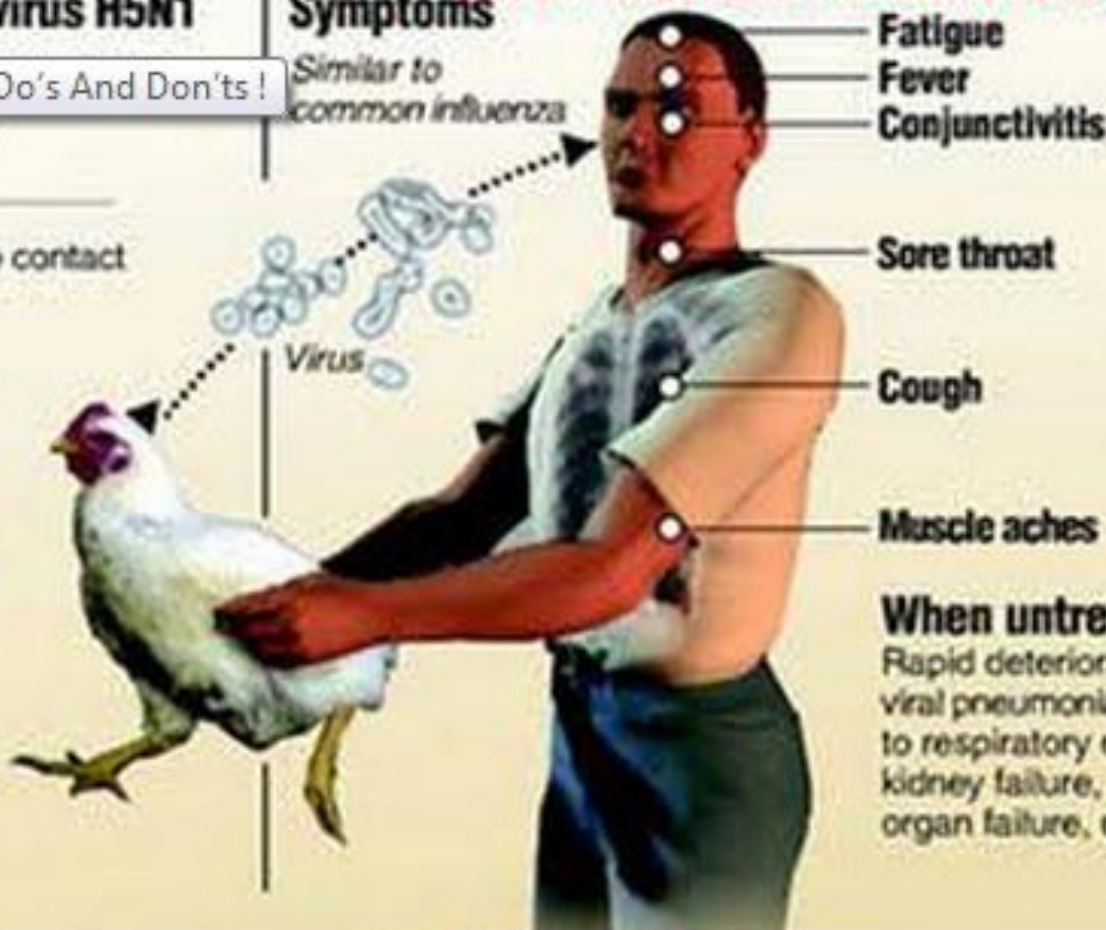


Might start influenza pandemic



Symptoms

Similar to common influenza



When untreated

Rapid deterioration; viral pneumonia leading to respiratory distress, kidney failure, multi-organ failure, death

RESEARCH

Probable person to person transmission of novel avian influenza A (H7N9) virus in Eastern China, 2013: epidemiological investigation

OPEN ACCESS

Xian Qi *virologist*¹, Yan-Hua Qian *epidemiologist*², Chang-Jun Bao *epidemiologist*¹, Xi-Ling Guo *microbiologist*³, Lun-Biao Cui *molecular biologist*³, Fen-Yang Tang *public health officer*¹, Hong Ji *public health officer*¹, Yong Huang *trainee of CFETP*⁴, Pei-Quan Cai *respiratory physician*⁵, Bing Lu *deputy director*², Ke Xu *public health officer*¹, Chao Shi *public health officer*², Feng-Cai Zhu *professor*⁶, Ming-Hao Zhou *director*⁶, Hua Wang *epidemiologist and deputy director-general*^{6,7}

Kuş gribi virüsü H7N9 'insandan insana geçti'

BBC Türkçe

7 Ağustos 2013 | A A

Tweetle

Facebook'ta Paylaş

e-posta



Bilim adamları, Çin'de ortaya çıkan yeni kuş gribi virüsünün insandan insana geçtiği ilk vakanın belirlendiğini açıkladı.

Tıp Dergisi British Medical Journal, 32 yaşındaki bir kadının, hasta olan babasına bakarken virüsten etkilendiğini ve her iki hastanın da yaşamını yitirdiğini açıkladı.

Bu vakaya kadar, kuş gribi virüsünün yeni türü H7N9'un insandan insana bulaştığıyla ilgili bir bulguya ulaşılamamıştı. Bundan önceki araştırmalar, virüsün sadece hastalığa yakalanmış hayvanlarla doğrudan temas sonrasında bulaştığını gösteriyordu.

30 Haziran itibarıyla, Çin'in doğusunda 133 vakada H7N9 virüsü tespit edildi. 43 kişinin de bu hastalıktan yaşamını yitirdiği belirlendi.

BBC

News

Sport

Weather

Capital

Culture

Autos

NEWS HEALTH

Home UK Africa Asia Europe Latin America Mid-East US & Canada Business Health Sci/Environment

6 August 2013 Last updated at 23:32 GMT

Share f t e

Bird flu strain in China 'passed between humans'

Researchers have reported the first case of human-to-human transmission of the new strain of bird flu that has emerged in China.

The British Medical Journal said a 32-year-old woman was infected after caring for her father. Both later died.

Until now there had been no evidence of anyone catching the H7N9 virus other than after direct contact with birds.



There have been more than 130 cases of bird flu in eastern China

İnfluenza A KGV infeksiyonları

KLİNİK

- Sporadik influenza A KGV infeksiyonları
 - konjunktivitten, üst solunum yolu infeksiyonu, pnömoni ve multiorgan yetmezliğine kadar değişen tablolar
 - Genellikle yakın zamanda kümes hayvanlarına temas
 - Düşük patojeniteli influenza A KGV infeksiyonları hafif
 - H7N2, H7N3, H9N2, H10N7
 - Konjunktivit, komplikasyonsuz influenza benzeri hafif ve orta ciddiyette hastalık
 - Yüksek patojeniteye sahip H7 KGV infeksiyonları insanda çoğu kez konjunktivite (H7N3) veya komplikasyonsuz influenza hastalığına yol açmıştır.
 - Hollanda'da bir salgın sırasında ARDS sonucunda bir ölüm
 - H5N1 için 2003 sonrası kümülatif vaka ölüm hızı %6-8

İnfluenza A KGV infeksiyonları

- H7 viruslarının memelilere geçişi Asya'da nadiren bildirilmiştir
- N9 subtipi viruslara bağlı insanda infeksiyon daha önce dünyanın hiçbir yerinde bildirilmemiştir
- H7 subtipi KGV bağlı insan infeksiyonları daha önce gözlenmiştir
 - Genellikle hafif, konjunktivit veya orta düzeyde solunum semptomları

13 Nisan 2013

- 49 lab doğrulanmış olgu,
- 11 ölüm
- ARDS, septik şok, multiorgan yetmezlik, rabdomiyoliz, ensefalopati
- En ciddi olgularda altta yatan hastalık ve lenfositopeni

Table 1. Demographic and Epidemiologic Characteristics of 111 Patients Infected with H7N9 Virus in China.

Characteristic	Value
Age	
Median (range) — yr	61 (3–88)
Subgroup — no. (%)	
0–4 yr	1 (0.9)
5–14 yr	1 (0.9)
15–49 yr	28 (25.2)
50–64 yr	34 (30.6)
≥65 yr	47 (42.3)
Female sex — no. (%)	35 (31.5)
Coexisting condition — no. (%)	
Any	68 (61.3)
Hypertension	51 (45.9)
Diabetes	18 (16.2)
Coronary heart disease	11 (9.9)
Immunosuppression*	10 (9.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (7.2)
Cancer†	6 (5.4)
Cerebrovascular disease	4 (3.6)
Hepatitis B infection‡	4 (3.6)
Chronic renal disease	2 (1.8)
Pregnancy	2 (1.8)
Current smoker — no. (%)	27 (24.3)
Exposure to live poultry	
In previous 14 days — no. (%)	62 (55.9)
Median incubation time since exposure (interquartile range) — days	5 (2–8)
Hospitalization — no. (%)	109 (98.2)

* Immunosuppression may have been caused by the presence of human immunodeficiency virus infection, chemotherapy or radiotherapy within 1 month before the onset of illness, or glucocorticoid therapy (equivalent of 30 mg of prednisone per day) for 15 days before the onset of illness.

† Cancers included breast cancer, colorectal cancer, thyroid cancer, thymoma, and lymphoma. Of these cancers, only one case of lymphoma was active, whereas the other cases were stable disease.

‡ Hepatitis B infection was defined as a positive assay for hepatitis B surface antigen, with or without an elevated level of alanine aminotransferase.

N Engl J Med 2013; 368:2277-2285

Table 2. Clinical Characteristics and Selected Laboratory Abnormalities of 111 Patients Infected with H7N9 Virus *

Characteristic	Value
Fever	
Any — no. (%)	111 (100.0)
Maximal temperature — °C	39.2±0.8
Subgroup — no. (%)	
37.3–38.0°C	11 (9.9)
38.1–39.0°C	43 (38.7)
>39.0°C	57 (51.4)
Fatigue — no. (%)	40 (36.0)
Conjunctivitis — no. (%)	0
Cough — no. (%)	100 (90.1)
Sputum production — no. (%)	62 (55.9)
Hemoptysis — no. (%)	27 (24.3)
Shortness of breath — no. (%)	62 (55.9)
Diarrhea or vomiting — no. (%)	15 (13.5)
White cells	
Median — per mm ³	4450
Interquartile range — per mm ³	2900–6230
Subgroup — no. (%)	
>10,000 per mm ³	5 (4.5)
<4000 per mm ³	51 (45.9)
Lymphocytes — per mm ³	
Median	460
Interquartile range	320–700
Lymphocytopenia — no. (%)	98 (88.3)
Hemoglobin — g/dl	12.9±3.1
Platelets — per mm ³	
Median	115,500
Interquartile range	82,000–149,500
Thrombocytopenia — no. (%)	81 (73.0)
C-reactive protein >10 mg/liter — no. (%)	85 (76.6)
Procalcitonin >0.5 ng/ml — no. (%)	28 (37.3)
Aspartate aminotransferase >40 U/liter — no. (%)	73 (65.8)
Creatinine >133 μmol/liter (1.5 mg/dl) — no. (%)	10 (9.0)
Lactate dehydrogenase >250 U/liter — no. (%)	91 (82.0)
Creatine kinase >200 U/liter — no. (%)	49 (44.1)
Myoglobin >80 μg/ml — no. (%)	16 (55.2)
PaO ₂ :FiO ₂	
Median	144.0
Interquartile range	107.1–226.9
Potassium — mmol/liter	3.8±0.5
Sodium — mmol/liter	136.8±6.0
D-dimer >0.5 mg/liter — no. (%)	47 (90.4)
Chest radiologic findings — no. (%)	
Involvement of both lungs	60 (54.1)
Ground-glass opacity	62 (55.9)
Consolidation	99 (89.2)

68 yaşında erkek hasta, H7N9, pnömoni, toraks BT

A. Hastalığın 7. günü. Sol akciğer üst ve alt bölümlerinde karina düzeyinde buzlu cam görünümü ve parsiyel konsolidasyon

B. 9. günde buzlu cam görünümünde hızlı ilerleme

C. 16. günde buzlu cam görünümü artmış, her iki akciğerde konsolidasyonlar

D. 42. gün hasta taburcu. Buzlu cam görünümü ve konsolidasyonlar gerilemeye başlamış. Retiküler görünümler daha belirgin

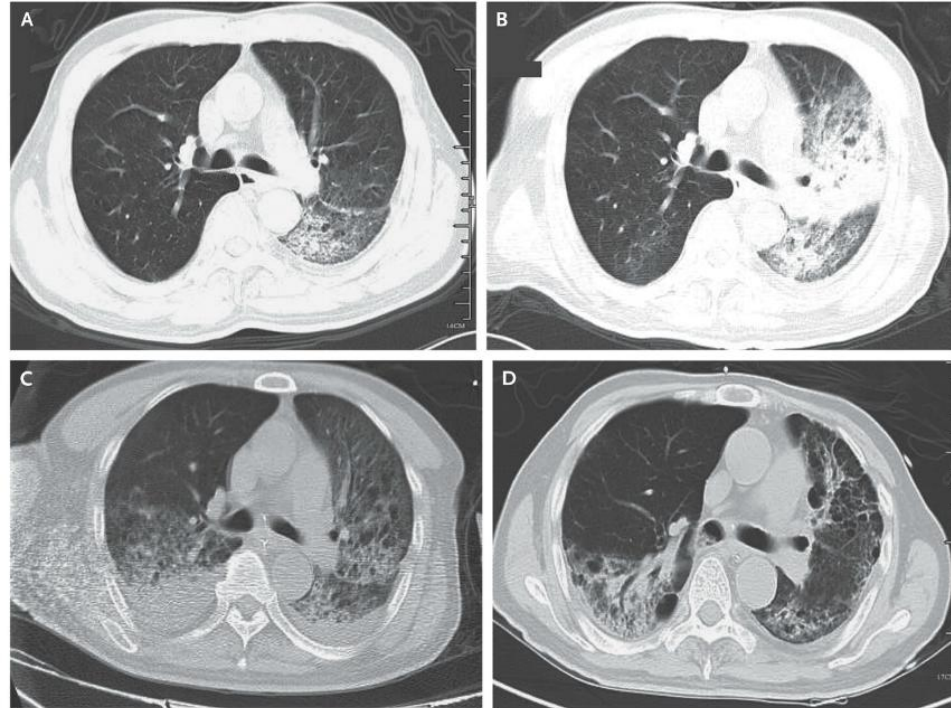


Table 3. Complications, Treatment, and Clinical Outcomes in 111 Patients Infected with H7N9 Virus.^a

Variable	Value <i>no. of patients (%)</i>
Complications	
Pneumonia	108 (97.3)
Acute respiratory distress syndrome	79 (71.2)
Shock	29 (26.1)
Acute kidney injury	18 (16.2)
Rhabdomyolysis	11 (9.9)
Treatment	
Bacteria isolation from culture	29 (26.1)
Administration of oseltamivir or peramivir	108 (97.3)
Timing from onset of illness to administration of antiviral therapy	
0–2 days	11 (9.9)
3–5 days	32 (28.8)
≥6 days	65 (58.6)
Oxygen therapy	111 (100)
Mechanical ventilation	
Noninvasive	31 (27.9)
Invasive	65 (58.6)
Admission to an intensive care unit	85 (76.6)
Extracorporeal membrane oxygenation	20 (18.0)
Continuous renal-replacement therapy	29 (26.1)
Artificial-liver-support-system therapy*	17 (15.3)
Antibiotics	79 (71.2)
Antifungal drugs	1 (0.9)
Glucocorticoids	69 (62.2)
Intravenous immune globulin	59 (53.2)
Clinical outcome	
Death	30 (27.0)
Cause of death	
Refractory hypoxemia	22 (73.3)
Shock	1 (3.3)
Acute heart failure	2 (6.7)
Secondary bacterial or fungal infection	3 (10)
Arrhythmia	2 (6.7)
Discharge from hospital†	49 (44.1)

N Engl J Med 2013; 368:2277-2285

Table 4. Multivariate Analysis of Risk Factors for the 79 Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome.

Risk Factor	Odds Ratio (95% CI)*	P Value
Age ≥ 65 yr	1.01 (0.99–1.03)	0.30
Coexisting medical condition	3.42 (1.21–9.70)	0.02
Lymphocyte count < 1000 cells/mm ³	2.73 (0.60–12.52)	0.20
Aspartate aminotransferase level >40 U/liter	1.37 (0.42–4.43)	0.60
Creatine kinase level >200 U/liter	1.80 (0.59–5.48)	0.30
Time from symptom onset to initiation of antiviral therapy >3 days	2.42 (0.49–11.99)	0.28

* The reference groups were patients under the age of 65 years, those who did not have a coexisting medical condition, those with a lymphocyte count of 1000 cells per cubic millimeter or more, those with an aspartate aminotransferase level of 40 U per liter or less, those with a creatine kinase level of 200 U per liter or less, and those with a delay in the initiation of antiviral therapy of 3 days or less. 35

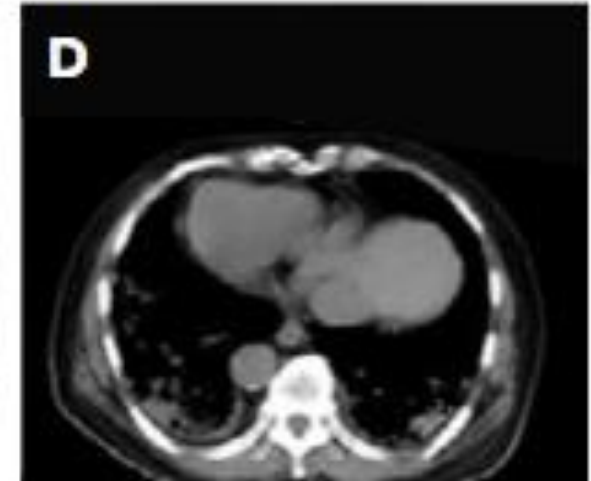
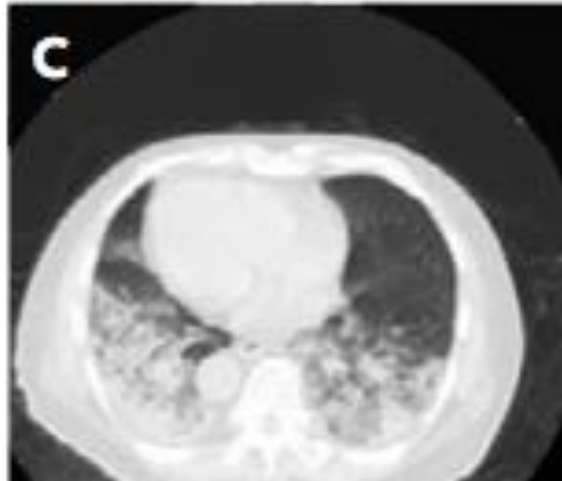
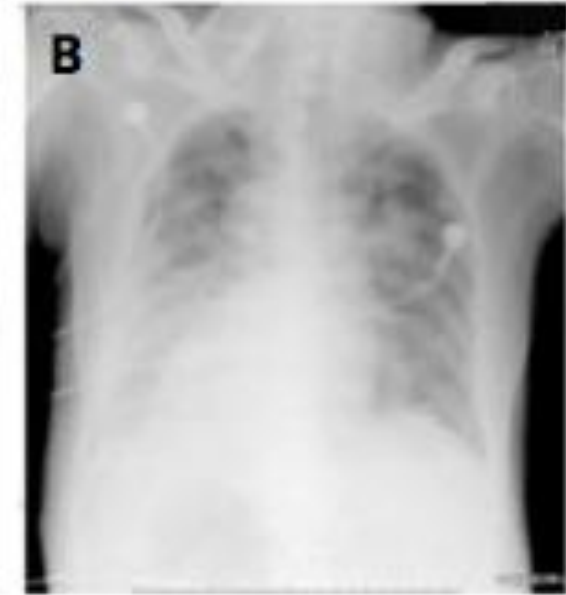
H7N9 olgusu 1

Akciğer grafisi (kalp sağda)

A (6. gün) hafif buzlu cam görünümü

B (9. gün) bilateral buzlu cam görünümü ve konsolidasyon

C ve D (7. gün) BT, belirgin bilateral buzlu cam görünümü ve konsolidasyon



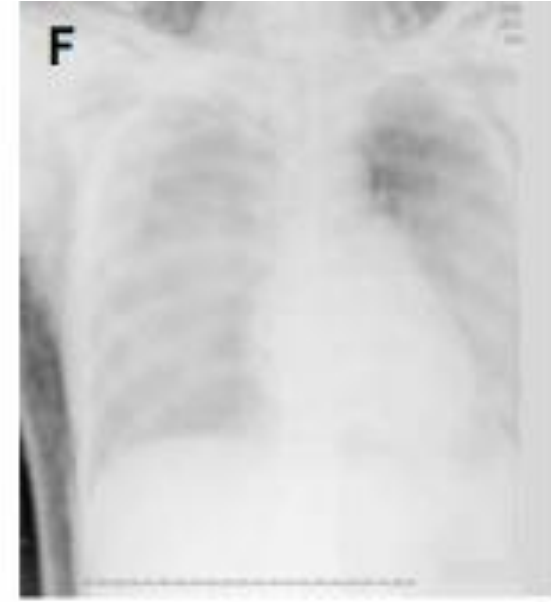
H7N9 olgusu 2

Akciğer grafisi

Hastalığın E (7 gün) ve F (13 gün)

E. bilateral buzlu cam görünümü ve konsolidasyon

F. Gün bilateral beyaz akciğer



H7N9 olgusu 3

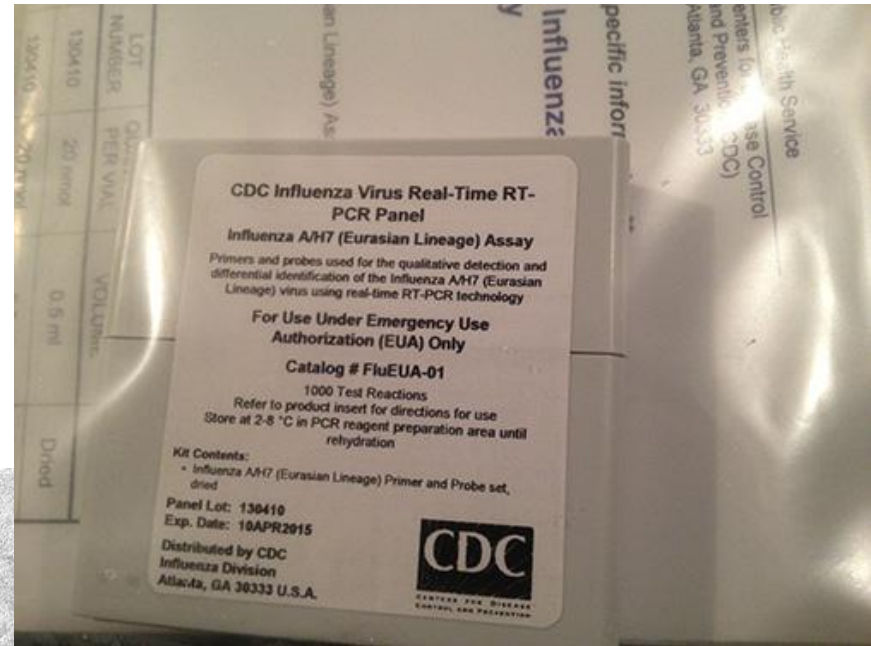
Hastalığın E (7. gün) ve F (13. gün)

Bilateral buzlu cam görünümü ve konsolidasyon



H7N9

Tani



H7N9 virus

H7N9 tanı

İnfluenza için en uygun örnekler üst solunum yolu örnekleri

- Burun deliklerinden girerek alınan nazal sürüntü (derinden)
- Orofaringeal sürüntü
- Nazofaringeal sürüntü
- Nazofaringeal aspirat ve bronşiyal aspirat da uygun
- Örnek alan kişi uygun şekilde korunmalı

Laboratuvar testleri

- Moleküler tanı testleri hızlı ve duyarlı
 - İnfluenza virusların saptanması ve identifikasyonu
 - Hem klinik örnekler, hem izolatlarda kullanılır

H7N9 tanı

- Hücre kültürü veya embriyonlu yumurtada virus izolasyonu
- HAI testi ile virusun adlandırılması
- Immünfloresans ile klinik örnek veya izolatlarda virusun saptanması
- Hızlı antijen testleri
 - “Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza*WHO
- Negatif PCR influenza infeksiyonunu dışlamaz
- Sonuçlar klinik ve epidemiyolojik bilgilerle birlikte değerlendirilmeli
- PCR negatif fakat influenza infeksiyonu kuşkusu yüksek olan hastalarda virüs kültürü veya seroloji ...

H7N9 tanı

- Serolojik yöntemler akut influenza infeksiyonunun erken tanısına nadiren yardımcı
- Antikor titrelerinde akut ve konvelasan dönemde 4 kat ve üzerinde titre artış
 - yakın zamanda geçirilmiş bir influenza infeksiyonu
- Virus nötralizasyonu ve HAI gibi serolojik yöntemler
 - geriye dönük tanı
 - epidemiyolojik ve immünolojik çalışmalar,
 - aşının immünizan etkisinin saptanması

Serological detection of avian influenza A(H7N9) infections by microneutralization assay

WHO, Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza (Chapter 2G on page 63)1.

H7N9

Tedavi

- Erken antiviral tedavi sağ kalımın en önemli belirleyicisi
 - peramivir, oseltamivir(OST), inhale zanamivir (ZMV)
 - Pnömoni varsa ve
 - Ateş, lökositoz veya lökopeni, lenfopeni, AST, CK, LDH artışı, akciğer grafisinde buzlu cam görünümü
 - >>>etiyojik sonucu beklemeden antiviral tedavi
- Tedaviye yanıtızsız hipoksi ve septik şok iki direkt ölüm nedeni
- Erken entübasyon, mekanik ventilasyon, sıvı replasmanı sağkalımı artırıyor
- H1N1 ve H5N1 gibi H7N9'da da kortikosteroidler fayda sağlamıyor

H7N9 tedavi rehberi CDC

- Yeni rehber tüm yatan H7N9 olguları, doğrulanmış ve olası ayaktan tüm H7N9 olguları için tedavi öneriyor.
- Doğrulanmış bir H7N9 olgusuyla teması olan ayaktan incelenmekte olan olgular tedavi almalı
- Yalnızca seyahat anamnezi uyan, incelenmekte olan olguların tedavi alması önerilmiyor.

H7N9 tedavi rehberi

CDC

Antiviraller, randomize kontrollü çalışmalarda

- Semptomlarda daha kısa sürede düzelme
- Komplikasyon olasılığında azalma
 - Sağlıklı kişilerde, komplike olmayan influenza, hastalığın ilk bir kaç gününde tedavi edildiğinde
- Antiviral tedavi erken, özellikle hastalık başlangıcında ilk 48 saatte başlanırsa klinik yarar daha büyük
- Erken tedavi hastalığın ciddiyetini ve mortaliteyi azaltır
 - Mevsimsel influenza, influenza A (2009 H1N1 dahil), B veya kuş gribi (H5N1) infeksiyonlarında gözlenmiş
- 48 saatten uzun süre geçmiş olsa da antiviral tedavi kullanılmalı

H7N9 tedavi rehberi

CDC

- Antiviraller H7N9 infeksiyonunun tedavisinde de kullanıldı
 - Erken nöraminidaz tedavisinin etkinliği henüz saptanamadı
- Laboratuvar çalışmaları pek çok H7N9 virusunun NA inhibitörlerine duyarlı olduğunu gösteriyor.
 - Mevsimsel influenzaya benzer şekilde adamantanlara dirençliler (amantadin, rimantadin)

H7N9 tedavi rehberi

CDC

Yatan Hastalar

- Doğrulanmış olgularda, olası olgularda veya inceleme altındaki H7N9 olgularında NA inhibitörünün hastalık başlangıcından sonra 48 saatten fazla süre geçmiş olsa da mümkün olduğunca erken başlanması öneriliyor.
 - Hospitalize ve ciddi veya komplikasyonu olan olgularda oral veya enterik yolla verilen OST önerilir
 - İnhal ZMV ciddi influenza infeksiyonunda yeterli deneyim olmadığı için önerilmez
- Laboratuvar testleri ve antiviral tedavi aynı anda başlamalı, tedavi laboratuvar sonuçlarını görmek için geciktirilmemeli
- Komplike olmayan influenza için günde iki kez NAI, 5 gün süreyle
 - Ciddi ve komplike influenza olgularında tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiş
 - Ciddi hasta olan H7N9 olguları için tedavinin 10 güne uzatılması değerlendirilmeli

H7N9 tedavi rehberi

CDC

Yatan Hastalar

- 5 günden uzun tedavi kararı, ciddi ve uzamış hastalıkta
 - Klinik, alt solunum yolları rRT-PCR ile viral klirensin gösterilmesi
 - Alt solunum yolu hastalığı olanlarda BAL, ETA gibi örnekler tercih edilir
 - Alt solunum yolu örneği alınamıyorsa orofaringeal sürüntü örneği
- Bağışıklık yetmezliği olanlar
 - Daha uzun süreli viral replikasyon olasılığı
 - Antivirallere dirençli virus gelişme olasılığı
- Yüksek doz OST 2X150 mg
 - Bazı uzmanlar öneriyor
 - Bağışıklık yetmezliği veya ciddi enfeksiyonu olanlar hospitalize hastalar
 - Klinik yarar ?

H7N9 tedavi rehberi

CDC

- OST
 - Ciddi hastalarda oral ve enterik emilimi iyi
- Deneysel IV ZMV kullanımı değerlendirilmesi gerekenler
 - Oral OSTi tolere edemeyen veya emilimi olmayanlar
 - Gastrik staz, malabsorbsiyon, GIS kanama
 - Üretici firmadan özel taleple (ABD, GSK)
 - Klinik çalışmaya dahil olarak
- H7N9 virusları hızla OST dirençli ZMV duyarlı hale gelebilir
 - Yatarak tedavi gören bir hastada alt solunum yolu semptomları ilerlerse, dirençli virus akla gelmeli direnç testi yapılmalı, IV ZMV başlanması düşünülmeli (ABD)

H7N9 tedavi rehberi

CDC

Ayaktan hastalarda komplike olmayan hastalık

- Doğrulanmış bir insan H7N9 olgusu ile temaslı doğrulanmış olgular, olası olgular ve incelenmekte olan olgulara en kısa sürede NAI başlanması önerilir
- Şu anda anamnezinde yalnızca H7N9 bulunan bölgelere seyahat dışında temas öyküsü bulunmayan ayaktan hastalara NAI tedavi başlanması önerilmiyor
- Eğer gerekliyse antiviral tedavi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır
 - Hastalığın başlangıcından 48 saatten uzun bir süre geçmiş olsa bile

H7N9 tedavi rehberi

CDC

Ayaktan hastalarda komplike olmayan hastalık

- H7N9da tedavi sağlıklı kişilerde de gerekli
 - Influenza komplikasyon riski yüksek olanlarda daha da önemli
 - <5 yaş, özellikle <2 yaş
 - >65 yaş
 - Gebeler
 - Altta yatan bazı hastalıkları olanlar
- Ateşi olmayan ve semptomları neredeyse düzelmiş hastalarda tedavi kararı klinik değerlendirmeye göre verilir.
- Komplikasyon gelişmemiş hastalık için tedavi süresi 5 gün

H7N9 tedavi rehberi

CDC

- Oral OST 14 günlükden büyük hastaların akut, komplikasyonsuz influenza hastalığında FDA onaylıdır
- CDC ve Amerikan Pediatri Akademisi 14 günden küçüklerde de OST kullanımını öneriyor
- İnhal ZMV 7 yaş ve üzerindeki hastaların akut komplikasyonsuz influenza hastalığında öneriliyor

Olgu kategorisine göre antiviral tedavi önerileri

1. Doğrulanmış olgu
2. Olası olgu
3. İncelenmekte olan olgu
 1. Seyahat sırasında temas
 2. Doğrulanmış olguyla temas

Olgu kategorisine göre antiviral tedavi önerileri

1. Doğrulanmış olgu

Yetkili bir laboratuvar tarafından doğrulanmış bir A H7N9 infeksiyonu

1. CDC Influenza laboratuvarı veya CDC tarafından onaylı bir halk sağlığı laboratuvarı
2. CDC veya FDA onaylı yöntemlerle influenza A H7N9 tanısının doğrulanmış olması

Tedavi yatan ve ayaktan hastalara önerilir

Olgu kategorisine göre antiviral tedavi önerileri

2. Olası olgu

Temas kriterlerinden birine uyan influenza ile uyumlu bir hastada,

- influenza A tanı testi pozitif,
- RT-PCR ile H1 negatif,
- H1pdm09 negatif,
- H3 negatif, bu nedenle subtiplendirilemeyen olgular.

Tedavi yatan ve ayaktan hastalara önerilir

Olgu kategorisine göre antiviral tedavi önerileri

3. İncelenmekte olan olgu

Temas kriterlerinden birine uyan influenza ile uyumlu bir hastada

- laboratuvar doğrulaması bilinmiyor veya bekleniyor, veya
- test sonuçları influenza A (H7N9) enfeksiyonu için yeterli veri sağlamıyor

1. Seyahat sırasında temas:

- Hastalık başlamadan 10 gün önce insan influenza A H7N9 enfeksiyonu olgularının bulunduğu veya hayvanlarda dolaşımda bulunduğu bölgelere gidenler

Tedavi yatan hastalar için önerilir

2. Doğrulanmış olguyla temas:

- Doğrulanmış H7N9 olgusuyla hastalıkları başlamadan 10 gün önce yakın teması olanlar. Doğrulanmış olgunun tedavisiyle ilgilenen sağlık çalışanları, hastanın ailesi, hastayla birlikte yaşayanlar veya geceyi yanında geçirenler ve benzer teması olanlar

Tedavi yatan ve ayaktan hastalara önerilir

BAĞIŞIK YANIT VE AŞI

Korunma

- İnfluenza A H7N9 aşısı şu an yok
- (1) Canlı kümes hayvanı pazarlarından ve çevresinden uzak durmak;
 - (2) Canlı kuşlar, salgıları ve çıkartılarından uzak durmak;
 - (3) El hijyeni;
 - (4) Solunum hijyeni;
 - (5) Gıda güvenliği önlemleri

Koruyucu bağışık yanıt

- Hastalıktan korunma
 - Serum antikorları ana savunma
 - Mukozal IgA savunmaya katkıda bulunur
- HA nötralizan antikorlar için majör antijenik hedef
- HAI antikor serum düzeyleri infeksiyon ve hastalıktan korunmanın göstergesi
- İnfluenzaya spesifik sitotoksik T lenfositleri ve antikora bağlı hücresel sitotoksikite hastalığı sınırlamakta etkili

DSÖ H7N9 aşı virusu önerisi

- 123 A(H7N9) virusunun gen sekansları
 - 44 insan olgudan 54 virus
 - kuşlardan veya ortamdan 69 virus
 - Heterojenite sınırlı
 - Aşı virusu olarak önerilen A/Anhui/1/2013- like virus ile infekte gelincikden elde edilen serum insan, kuşlar ve çevreden elde edilen ve test edilen 45 virusun tümüyle iyi reaksiyona giren antikorlar içeriyor
- Genetik ve antijenik analizlere göre **A/Anhui/1/2013-like*** virus pandemik hazırlık için kullanılacak aşılarda geliştirilmesinde kullanılmalı

H7N9 Aşı

Summary of status of development and availability of avian influenza A(H7N9) candidate vaccine viruses

26 September 2013

Parent virus	Candidate vaccine virus	Type of virus or reassortant	Developing institute	Available from
A/Shanghai/2/2013 Synthetic HA&NA	IDCDC-RG32A*	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA
	NIBRG-267*	Reverse genetics	NIBSC, UK	NIBSC, UK
	CBER-RG4A*	Reverse genetics	CBER, USA	CBER, USA
A/Anhui/1/2013	Wild type virus			WHO CCs
	NIBRG-268*	Reverse genetics	NIBSC, UK	NIBSC, UK
	NIIDRG-10.1*	Reverse genetics	NIID, Japan	NIID, Japan
	IDCDC-RG33A**	Reverse genetics	CDC, USA	CDC, USA

* These viruses are candidate vaccine viruses which have passed relevant safety testing and two-way haemagglutination inhibition (HI) tests. They can be handled under BSL-2 enhanced containment¹.

** This is a *potential* candidate vaccine virus which has passed two-way haemagglutination inhibition (HI) tests but the safety testing is still being finalized. It must be handled under BSL-3 containment.

Low immunogenicity predicted for emerging avian-origin H7N9

Implication for influenza vaccine design

Anne S. De Groot,^{1,2,*} Matthew Ardito,² Frances Terry,² Lauren Levitz,² Ted Ross,³ Leonard Moise^{1,2} and William Martin²

¹Institute for Immunology and Informatics; University of Rhode Island; Providence, RI USA; ²EpiVax, Inc.; Providence, RI USA; ³Vaccine and Gene Therapy Institute of Florida; Port St. Lucie, FL USA

Keywords: H7N9, vaccine, influenza, emerging infectious diseases, vaccine design, T cell epitope, immunoinformatics

A new avian-origin influenza virus emerged near Shanghai in February 2013, and by the beginning of May it had caused over 130 human infections and 36 deaths. Human-to-human transmission of avian-origin H7N9 influenza A has been limited to a few family clusters, but the high mortality rate (27%) associated with human infection has raised concern about the potential for this virus to become a significant human pathogen. European, American, and Asian vaccine companies have already initiated the process of cloning H7 antigens such as hemagglutinin (HA) into standardized vaccine production vehicles. Unfortunately, previous H7 HA-containing vaccines have been poorly immunogenic. We used well-established immunoinformatics tools to analyze the H7N9 protein sequences and compare their T cell epitope content to other circulating influenza A strains as a means of estimating the immunogenic potential of the new influenza antigen. We found that the HA proteins derived from closely related human-derived H7N9 strains contain fewer T cell epitopes than other recently circulating strains of influenza, and that conservation of T cell epitopes with other strains of influenza was very limited. Here, we provide a detailed accounting of the type and location of T cell epitopes contained in H7N9 and their conservation in other H7 and circulating (A/California/07/2009, A/Victoria/361/2011, and A/Texas/50/2012) influenza A strains. Based on this analysis, avian-origin H7N9 2013 appears to be a “stealth” virus, capable of evading human cellular and humoral immune response. Should H7N9 develop pandemic potential, this analysis predicts that novel strategies for improving vaccine immunogenicity for this unique low-immunogenicity strain of avian-origin influenza will be urgently needed.

H7N9

Neden endişelenelim

1. Neredeyse eş H7N9 viruslarıyla tek tek infeksiyonlar Çin'de çok geniş bir alanda kısa bir sürede ortaya çıktı
 - Virusun henüz tam tanımlanmamış bir rezervuarı olduğunu düşündürüyor
2. H7 influenza subtipleri insanlarda daha önce hiç önemli oranda infeksiyona yol açmadı.
 - İnsanlarda immunité yok veya çok az, mortalite oranları yüksek olabilir
 - H7N9 bildirilen olgularda %27 ölüme yol açtı,
 - çoğu infekte hasta hastanede ciddi hastalıkla yattı
3. Viral sekanslar bazı antiviral ilaçlara direnç olasılığını düşündürüyor.
4. Memelilere daha iyi uyum sağlamasına yardımcı olacak mutasyonlar var
 - İnsana tam adaptasyon için az sayıda mutasyon yeterli olabilir