

# Dünya' da ve Türkiye' de İnfluenza Salgınları

Dr. Alpay Azap  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hst AD

## **İnfluenza virüsü:**

**Orthomyxovirus ailesinden, zarflı RNA virüsü.**

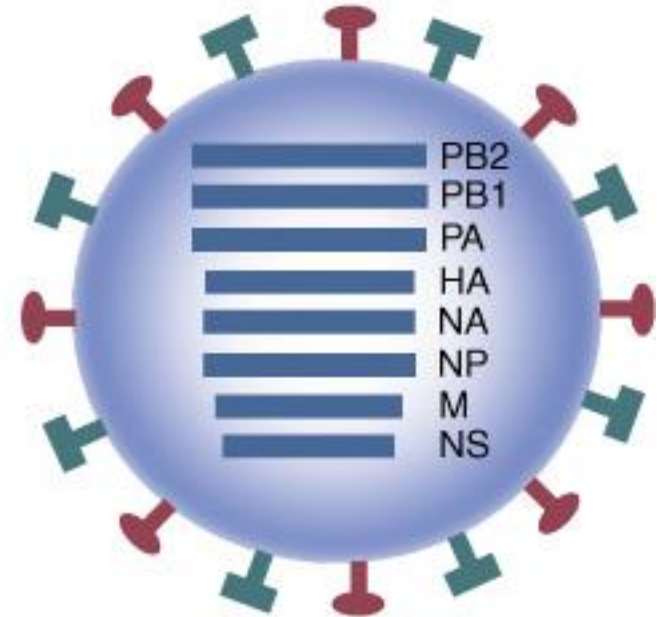
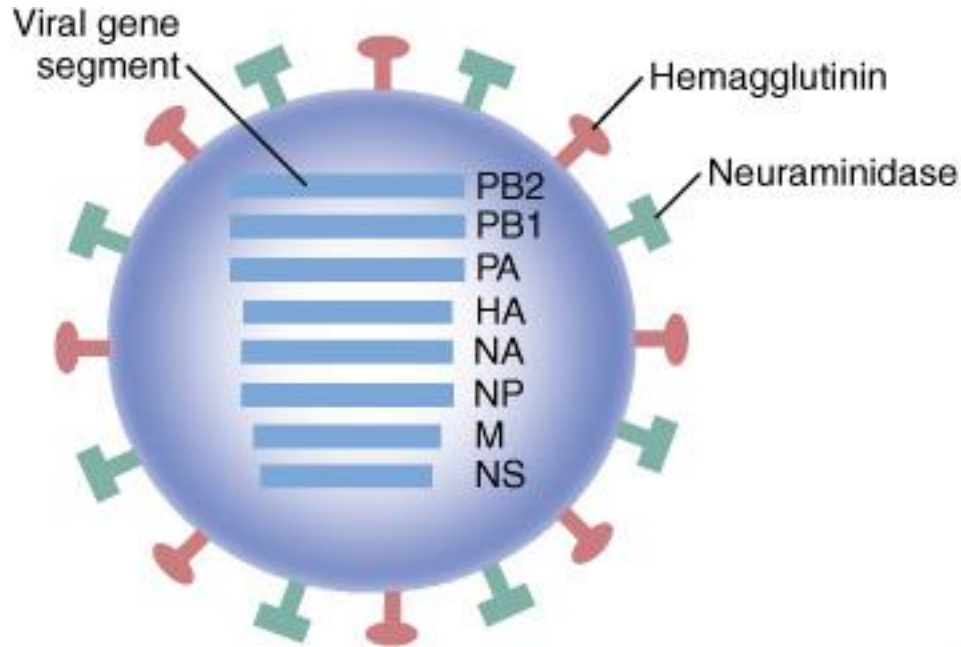
**NP, Matriks proteinlerine göre 3 immünolojik tip:**

**A, B ve C.**

**C: En yaygın tip, nezle yapar, stabildir.**

**B: Küçük çaplı sporadik salgınlar yapar, klinik hafif, okul çağındaki çocuklarda sık, kısmen labildir.**

**A: Epidemi ve pandemilerden sorumlu, klinik ağır, çok labildir.**



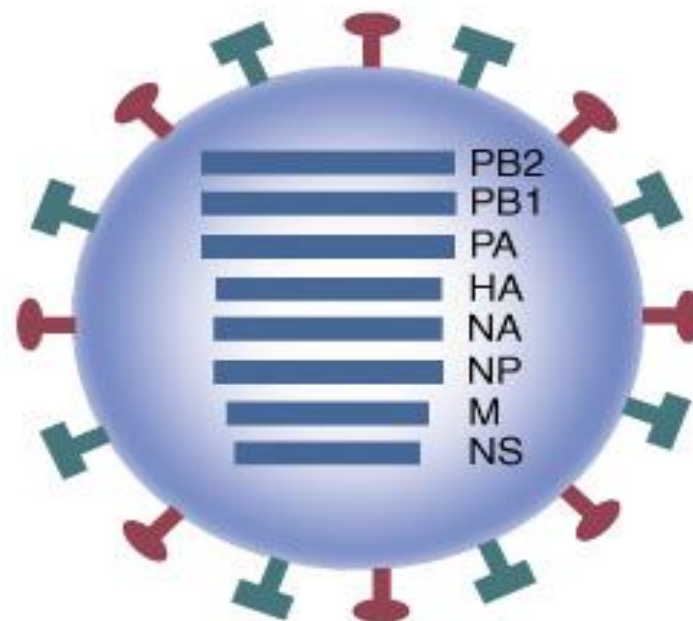
## Yüzey Proteinleri:

Hemaglütinin: H (1-16) %30 HA nükleotid homoloji farklılığı.

Nöraminidaz: N (1-9)

**TABLE 162-2 Genes and Protein Products of Influenza A Virus**

| <i>RNA Segment Number</i> | <i>Gene Product Description</i> | <i>Name of Protein</i>               | <i>Proposed Functions</i>                                                                    |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                         | PB1                             | Basic polymerase 1                   | RNA transcriptase                                                                            |
| 2                         | PB2                             | Basic polymerase 2                   | Cap binding, endonucleolytic cleavage                                                        |
| 3                         | PA                              | Acidic polymerase                    | Unknown                                                                                      |
| 4                         | HA                              | Hemagglutinin                        | Viral attachment to cell membranes; membrane fusion                                          |
| 5                         | NA                              | Neuraminidase                        | Cleaves sialic acid from cell surface; released from membranes; prevents aggregation         |
| 6                         | NP                              | Nucleoprotein                        | Encapsidates RNA; regulation of transcription/replication                                    |
| 7                         | M                               | Matrix                               | Surrounds viral core; controls nuclear transport                                             |
|                           | M2                              | Matrix 2                             | Ion channel; required for uncoating                                                          |
| 8                         | NS1                             | Nonstructural                        | Antagonizes type I interferons, may be involved in regulation of mRNA transport from nucleus |
|                           | NEP (NS2)                       | Nuclear export protein (?structural) | Transport of newly assembled RNP from nucleus to cytoplasm                                   |



## Patogenez:

**HA:** Hücreye tutunma, nötralizan antikorların hedefi  
5 antijenik bölge  
HA1 ve HA2 dimer. Proteaza ihtiyaç var!

**NA:** Müsini yumuşatma  
Hücreden salınımı sağlama

**PB1:** İnsandan insana bulaş yeteneği

**M:** Matriks proteinleri:  
M1: viral bir araya gelme  
M2: Uncoating, iyon kanalı

# TANIMLAR

- ✿ Kuş/Domuz Gribi (avian/swine influenza)  
A(H9N2), A(H7N7), A(H5N1), A(H7N9), vb
- ✿ Pandemik Grip (pandemic influenza)  
A(H1N1)pdm 09
- ✿ Mevsimsel Grip (seasonal influenza)  
A(H3N2), A(H1N1)
- ✿ Varyant/zoonotik İnfluenza  
A(H5N1), A(H7N9), A(H3N2)v, A(H1N1)v



İnfluenza virüsleri 16.yy' dan beri pandemi yapıyor:

Her bir yy' da 3 pandemi (10-40 yıl arayla)

Antijenik Değişiklik İki Türlü Olur

1. Antijenik Drift (küçük değişiklik)

2. Antijenik Shift (büyük değişiklikler)

“reassortment”

“adaptasyon”

# Antigenic "Shift" Pandemic

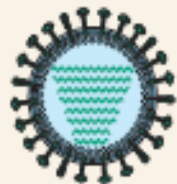


1918 "Spanish influenza" → 1957 "Asian influenza" → 1968 "Hong Kong influenza" → Next pandemic influenza

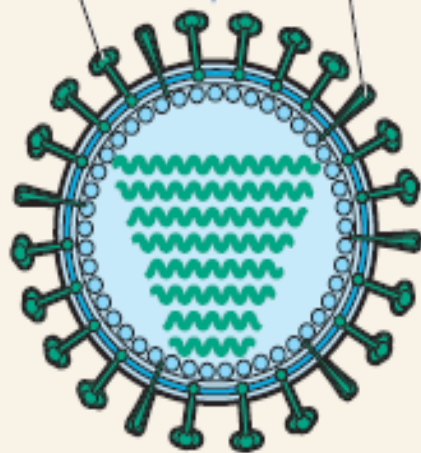
### H1N1 influenza virus



Bird-to-human transmission of H1N1 virus

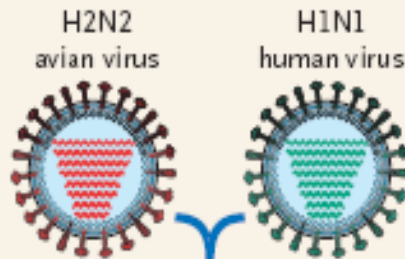


Hemagglutinin      Neuraminidase

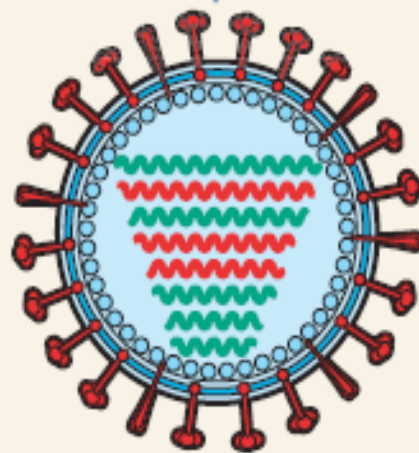


All 8 genetic segments thought to have originated from avian influenza virus

### H2N2 influenza virus

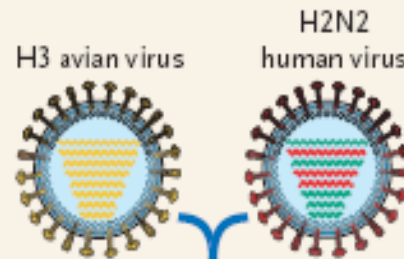


Reassortment

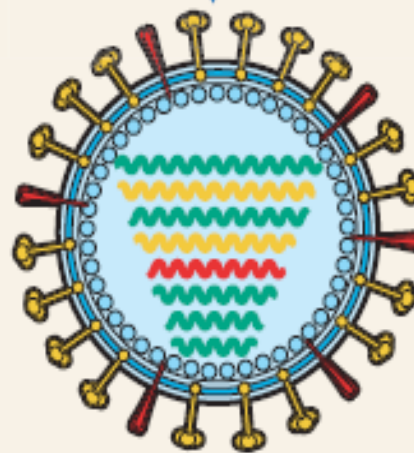


3 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, NA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918

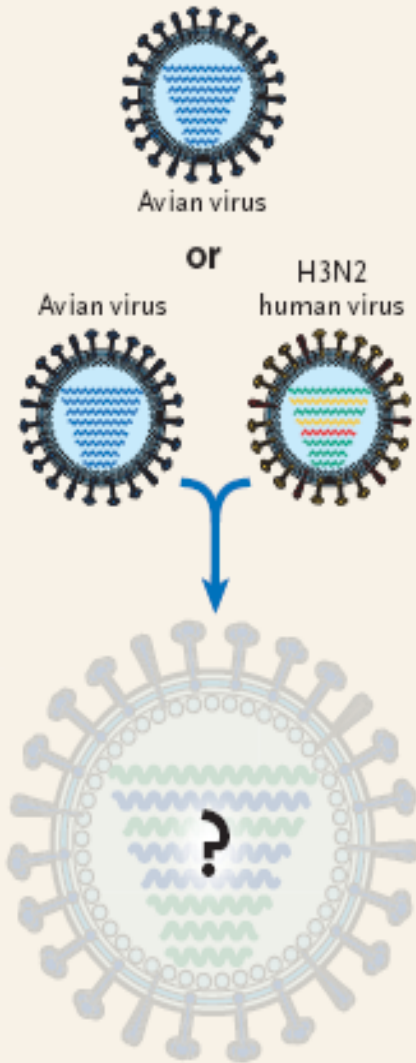
### H3N2 influenza virus



Reassortment

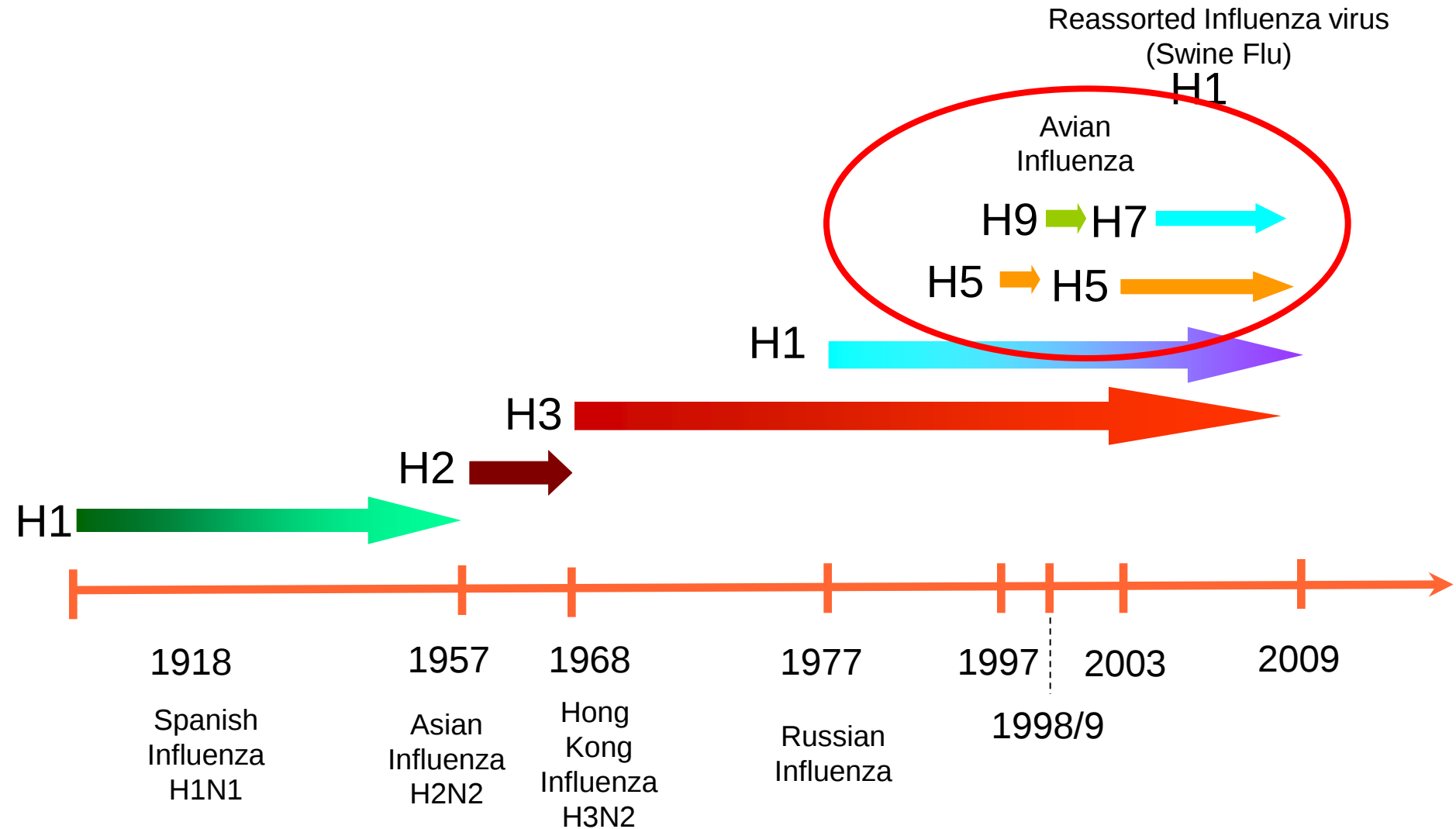


2 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918



All 8 genes new or further derivative of 1918 virus

# Timeline of Emergence *Influenza A Viruses in Humans*



# Hayli (yüksek) Patojenik Kuş Gribi -HPAI (highly pathogenic avian influenza)

## **H5N1:**

hafif-ağır ölümcül pnömoni  
1997 Hong Kong, 15 ülkede 641 olgu

## **H7N3:**

ÜSYE, konjonktivit  
2004, 2012 Kanada, Meksika

## **H7N7:**

ÜSYE, ILI, konjonktivit  
2003 Hollanda 89 olgu 1 ölüm  
2013 İtalya 3 olgu konjonktivit

## **H7N9:**

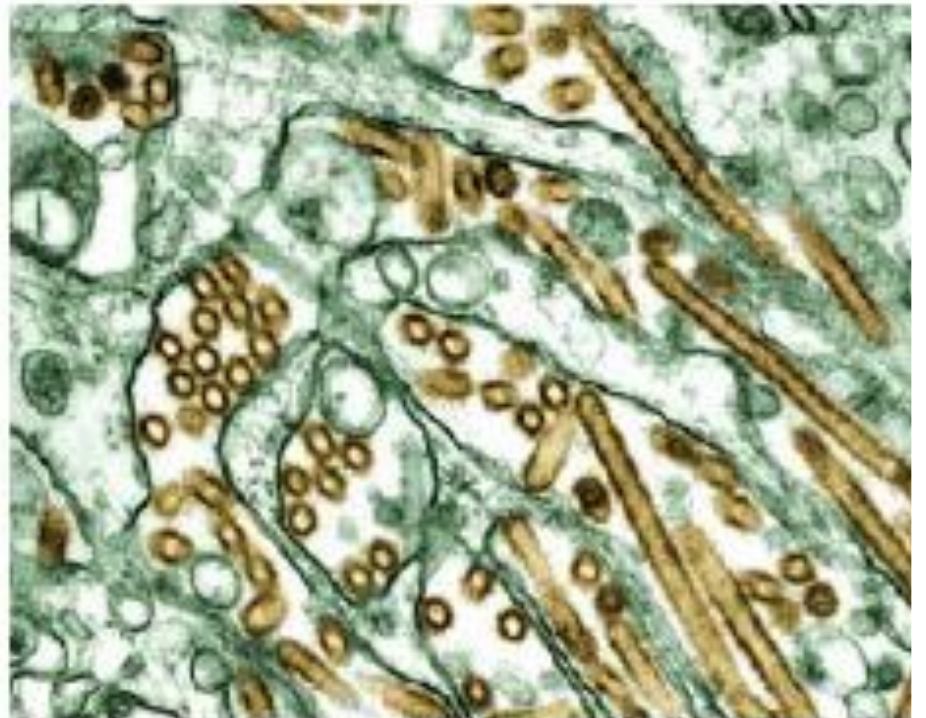
hafif-ağır ölümcül pnömoni  
2013 Çin

# H5N1

1996: Yaban kazlarında ölümcül infeksiyon.

İç genler: Bildircından: A/Quail/HK/G1/97 (H9N2)

NA: Ördekten: A/Teal/HK/W312/97 (H6N1)



# H5N1

1997: Hong Kong (18 olgu 6 ölüm)

2003: Hong Kong (2 olgu 1 ölüm)

2003-2013: 15 ülke (641 olgu 380-%59- ölüm)

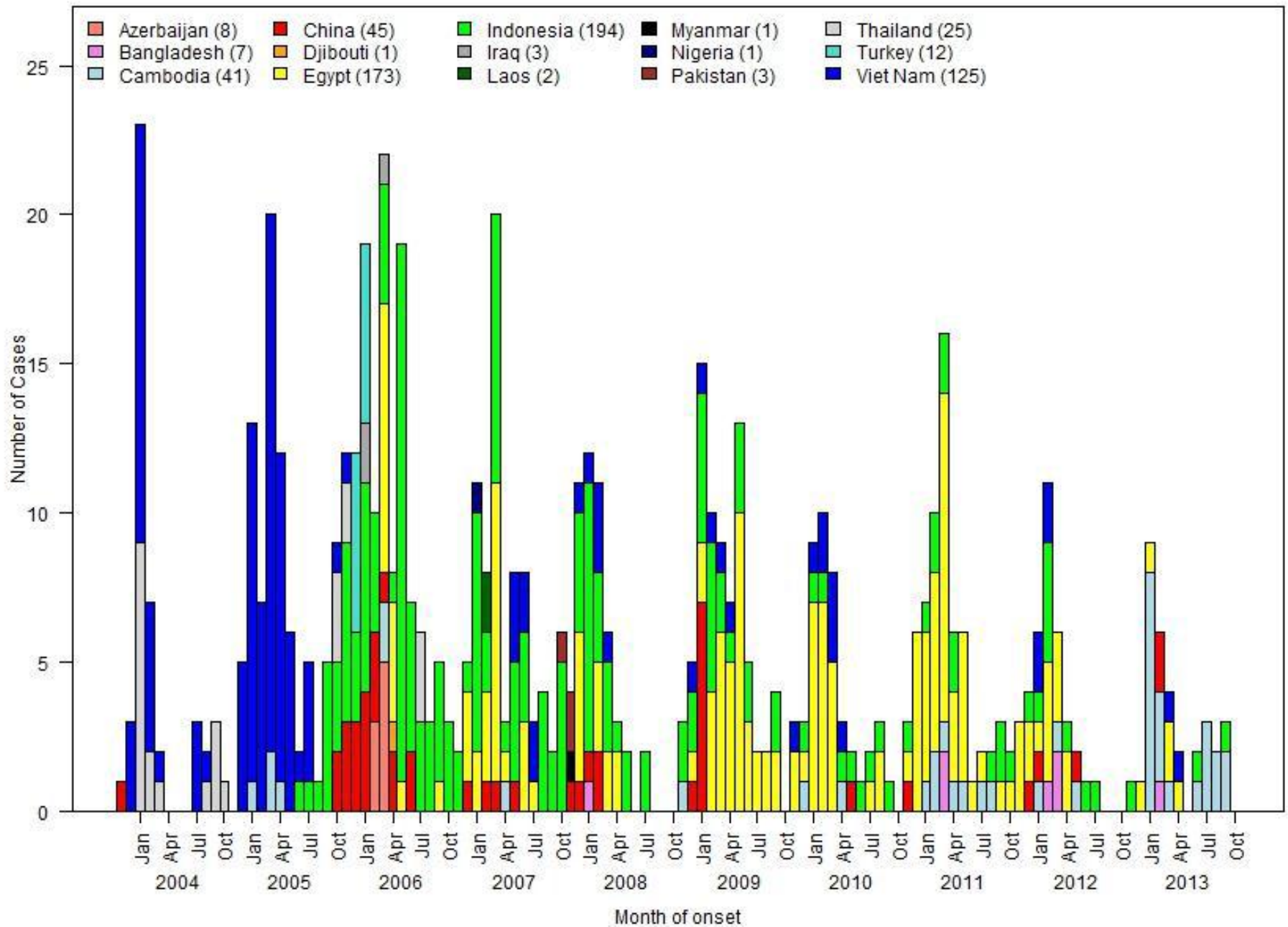
H5N1: Daha ölümcül, insana daha kolay bulaşıyor

**HA** çok sayıda proteazla ve kolay parçalanıyor.

**PB2**' de mutasyon: replikasyon hızı çok artmış.

**NS1**' de mutasyon: İFN' a direnç, TNF artışı.

**Number of Confirmed Human H5N1 Cases  
by month of onset as of 2013-10-09**

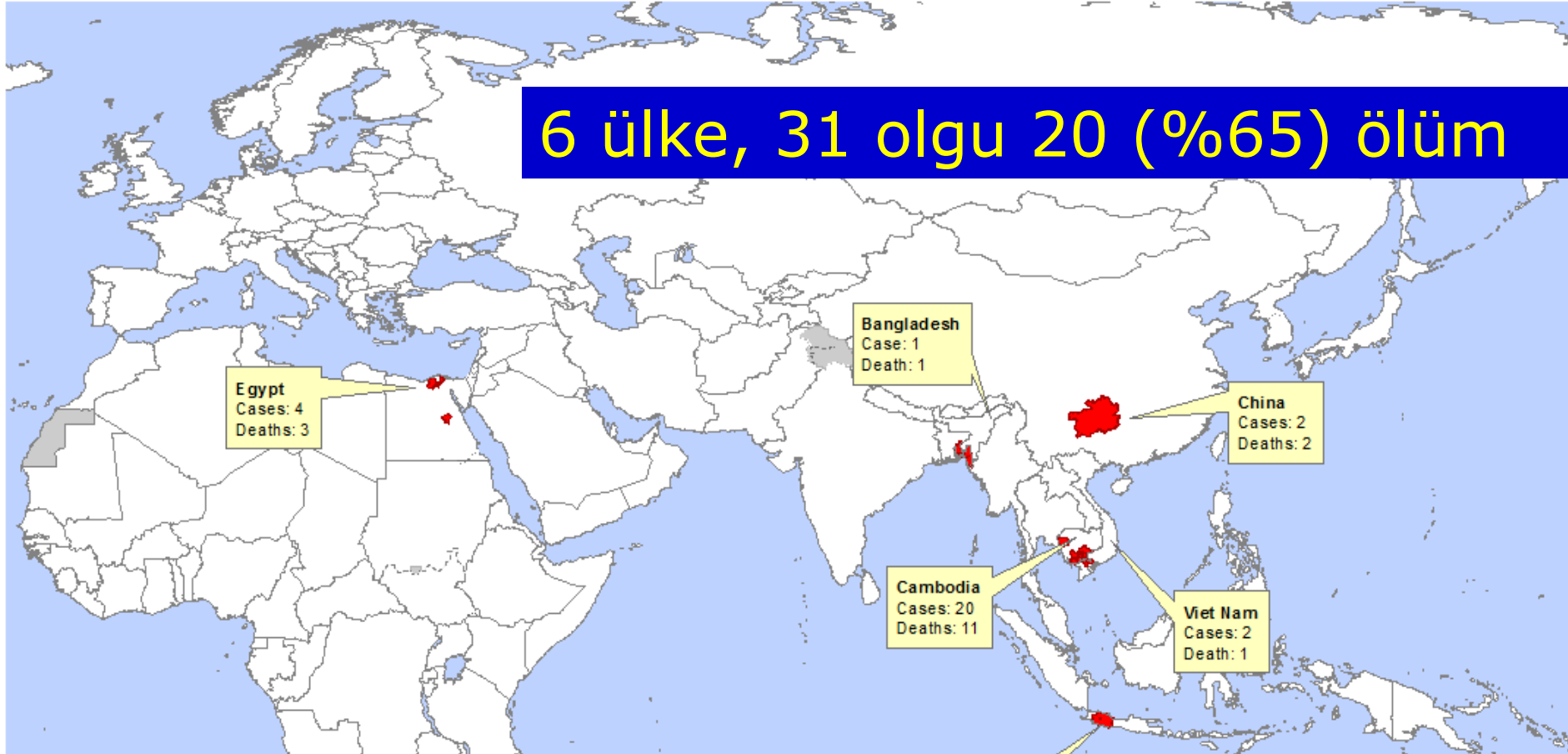




**Figure 1.** Locations of Cases of H5N1 Infection in Turkey. The white boxes denote places with documented cases of H5N1 virus infection.

Areas with confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2013- to-date\*,

6 ülke, 31 olgu 20 (%65) ölüm



Kümes hayvanları arasında salgınlar oldukça insan olguları beklenir

İnsandan insana bulaş var ancak süreklilik yok

Salgın yapması beklenmiyor

# H7N9

Şubat 2013: Çin, Tayvan (1 import olgu)

Olguların %77' sinde YBÜ ihtiyacı olmuş

Sporadik olgular, olgu kümeleri (aile içi) var

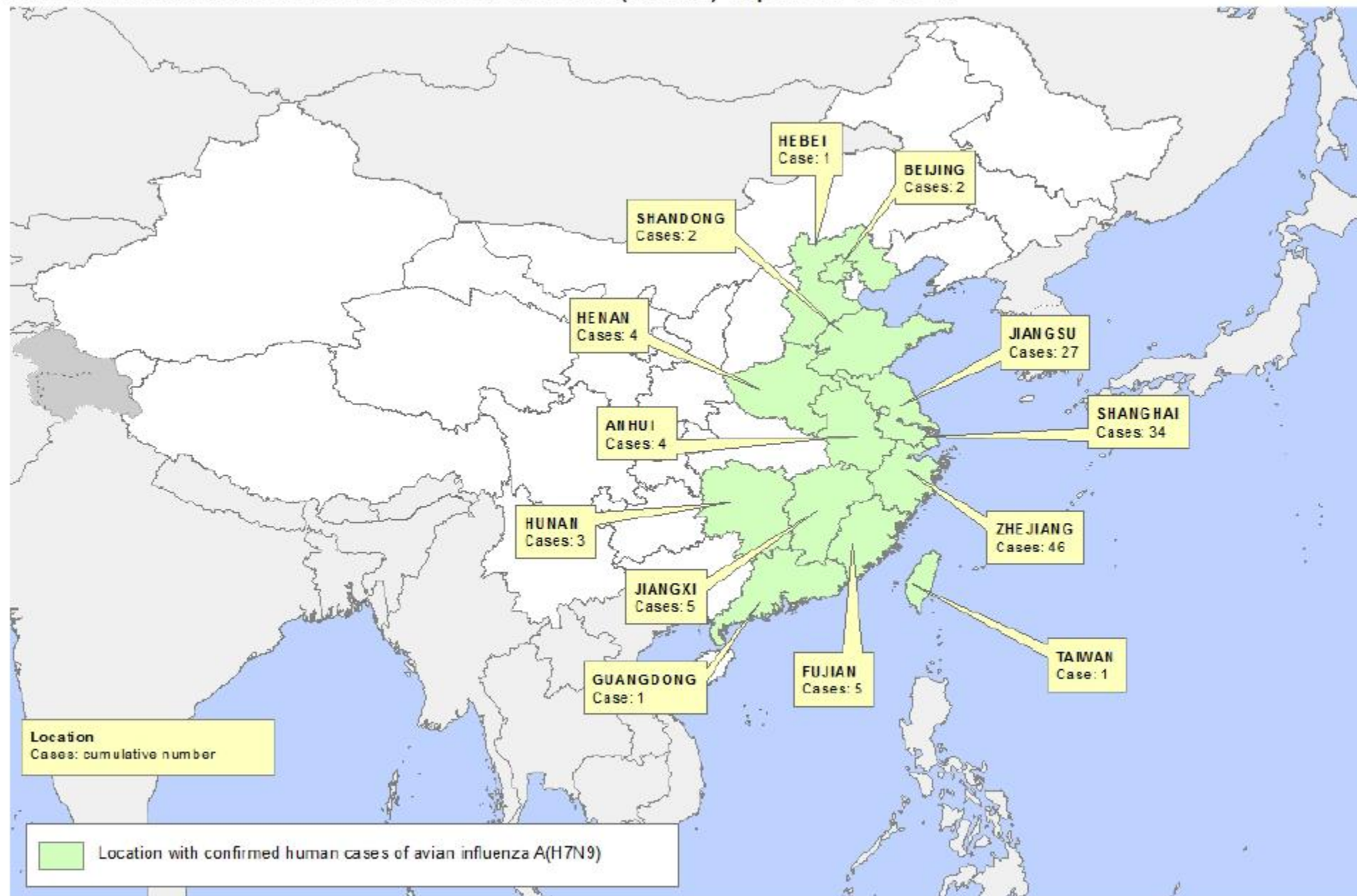
İnsandan insana bulaş var süreklilik yok

%75 kümes hayvanı maruziyeti  
(hayvanlar asemptomatik!!!)

%51 canlı tavuk marketine ziyaret



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



# Passenger Volumes from Key H7N9 Affected Cities in China with Direct Flights from Shanghai and Poultry Density

Passenger Volumes from Shanghai, Hangzhou, Nanjing, and Wuxi (April - June)  
With Direct Flights from Shanghai and Poultry Density

BIO  
DIASPORA

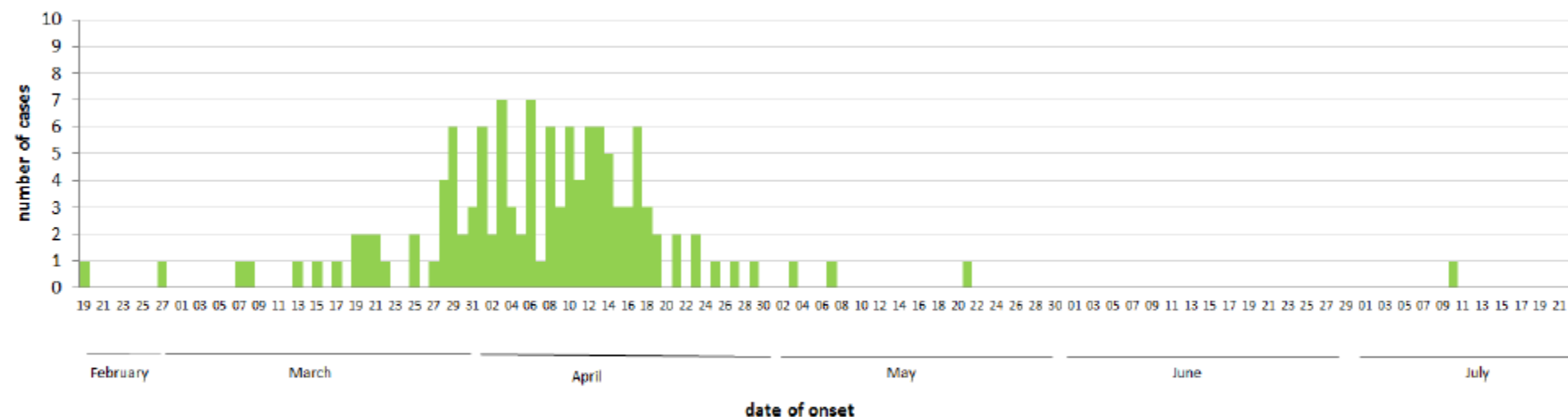


Küçük olgu kümelenmeleri beklenir  
İnsandan insana bulaş var süreklilik yok  
Salgın beklenmiyor

DSÖ raporu 8 Ekim 2013

# Epidemiological curve of confirmed cases of avian influenza A(H7N9) reported to WHO, by day, 2013

N = 125 confirmed cases for whom date of onset is known



All dates refer to onset of illness

Data in WHO/HQ as of 12 August 2013, 14:45 GMT+1

Source: WHO/GIP



16 Ocak 2014

188 olgu 53 (%28) ölüm

Çin Tayvan Kanada

Son bir haftada (10-16 Ocak) 38 olgu

16 Ocak: 7 olgu 1 ölüm

Çin Yeniyıl Tatili (31 Ocak)

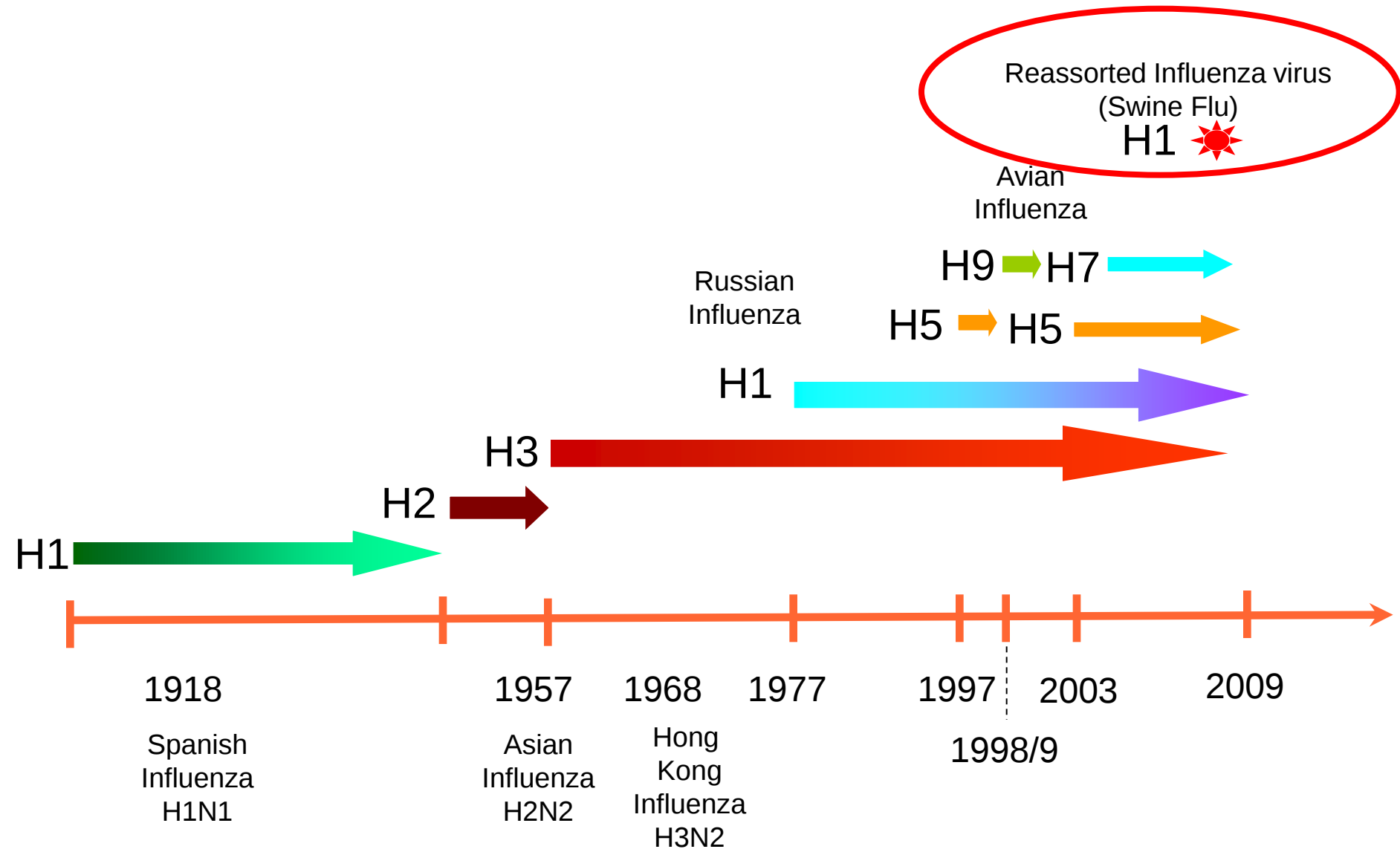
40 gün

3.62 milyar yolculuk yapılacak!!!

# Varyant İnfluenza İnfeksiyonları:

- ✱ Çoğu domuz kaynaklı (H1N1v, H3N2v)
- ✱ Sürekli değişiyorlar  
(insan, kuş, domuz virusları reasssorment!!)
- ✱ Sporadik ve çoğu hafif seyirli insan infeksiyonları
- ✱ Hayvanla yakın temas (öz. Çocuklar)
- ✱ Çoğu olgu ABD' den
  - H3N2v: 2011 (5 eyalet):12 olgu
  - 2012 (12 eyalet): 309 olgu-1 ölüm
  - 2013 (4 eyalet): 18 olgu

# Timeline of Emergence *Influenza A Viruses in Humans*



**İnfluenza virüsleri 16.yy' dan beri pandemi yapıyor.**

**1918: İspanyol Gribi H1N1**

**1947: Yalancı pandemi (H1N1)**

**1957: Asya Gribi H2N2**

**1968 Hong Kong Gribi H3N2**

**1976: Domuz gribi (H1N1)**

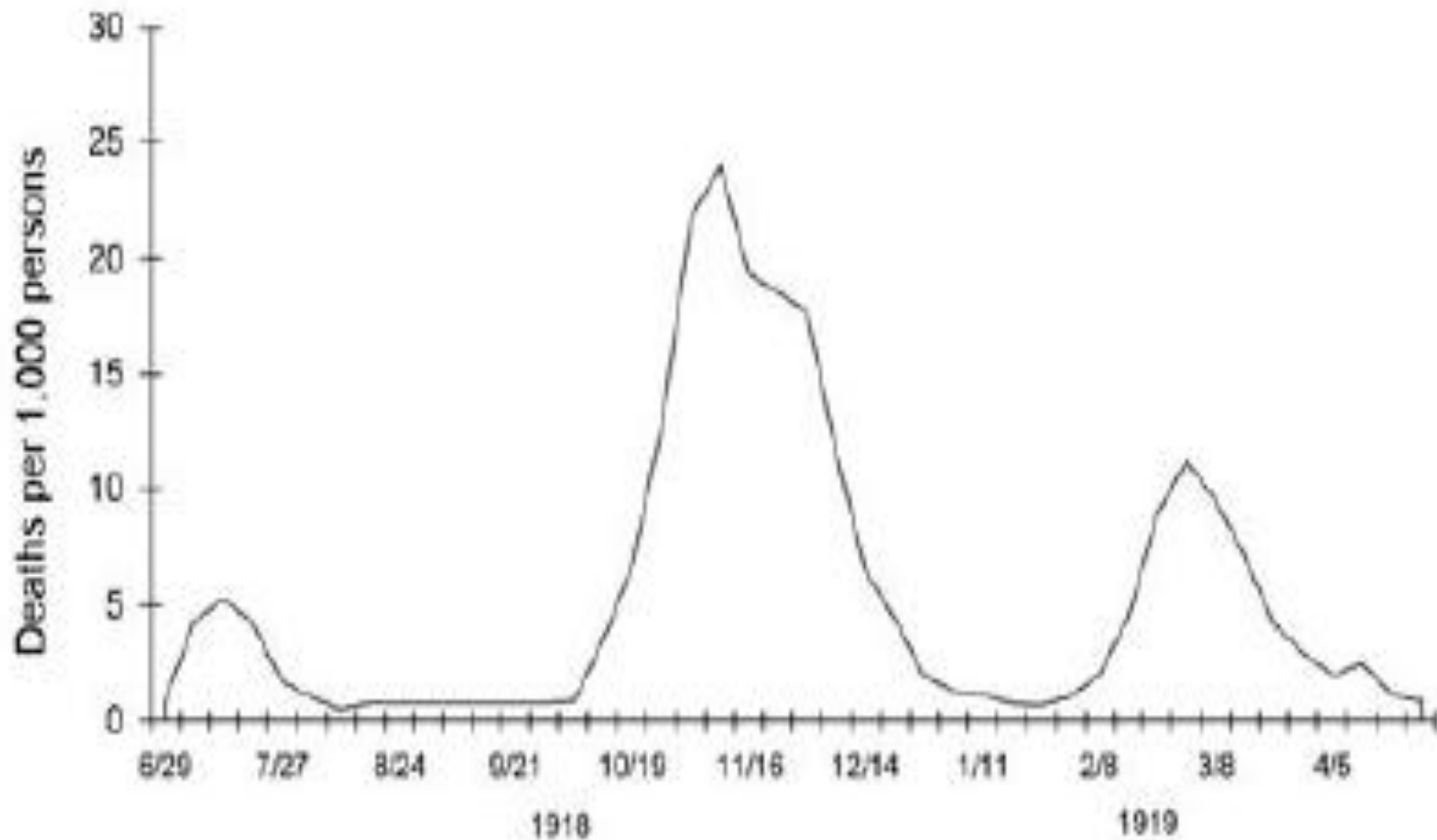
**1977 Rus Gribi: derin dondurucu salgını (H1N1)**

**Kuş virüsleri ile insan hastalığı:**

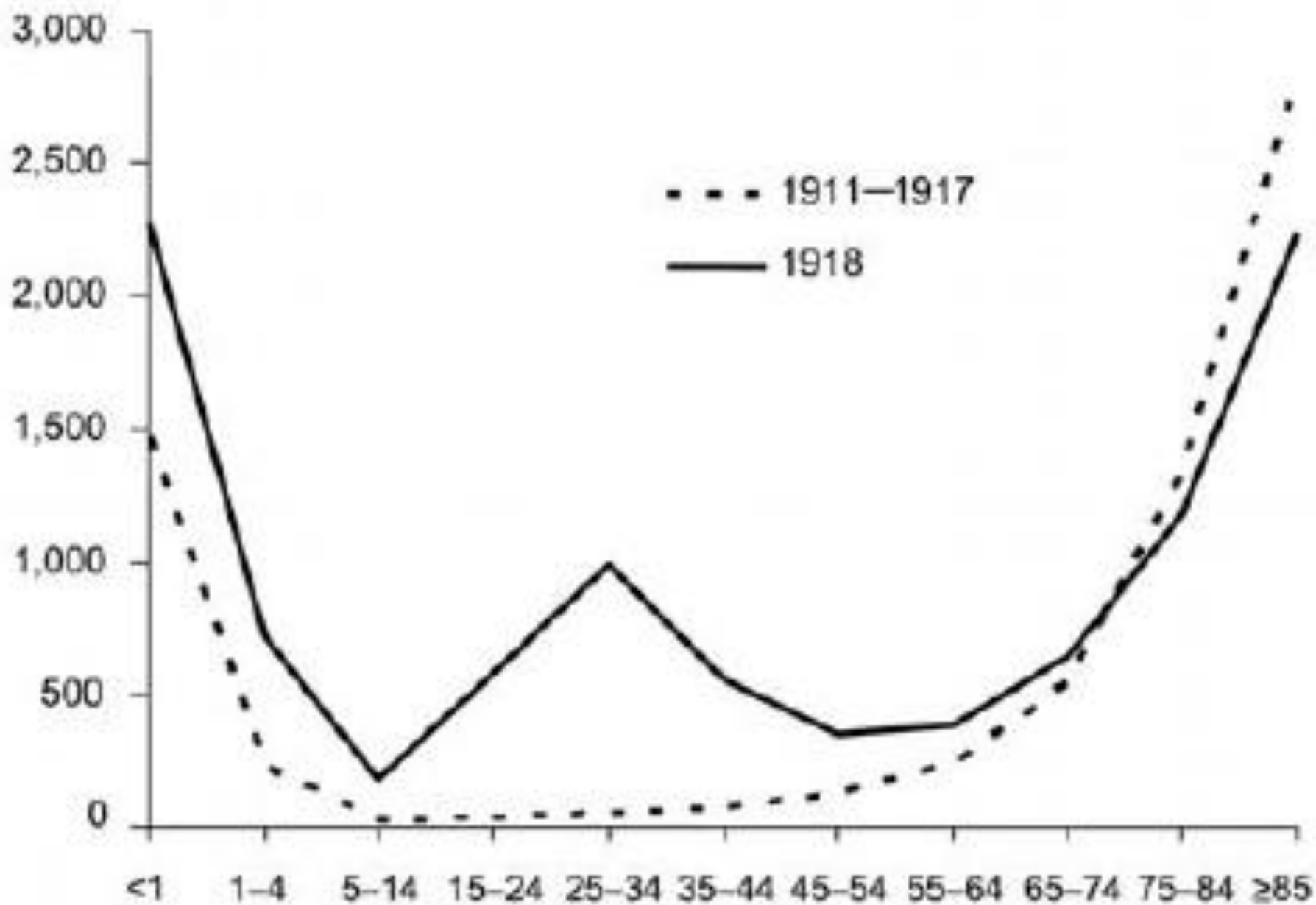
**1959 'dan bugüne:12**

**7' si son üç yılda**





**Emerg Infect Dis 2006;12(1):15-22**



## 1918 epidemisinin yayılışı - ABD



before  
sept. 14

between  
sept. 14 - 21

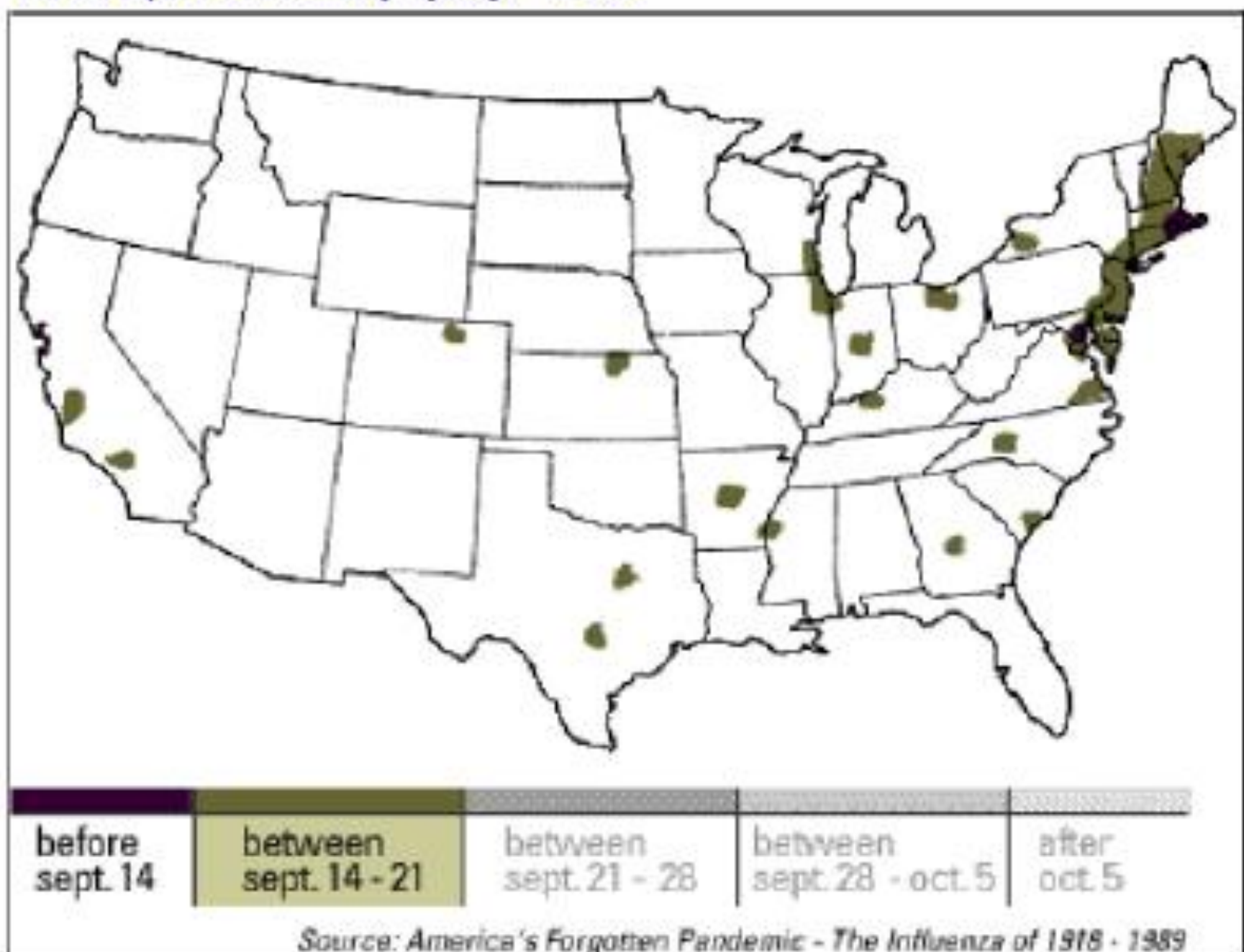
between  
sept. 21 - 28

between  
sept. 28 - oct. 5

after  
oct. 5

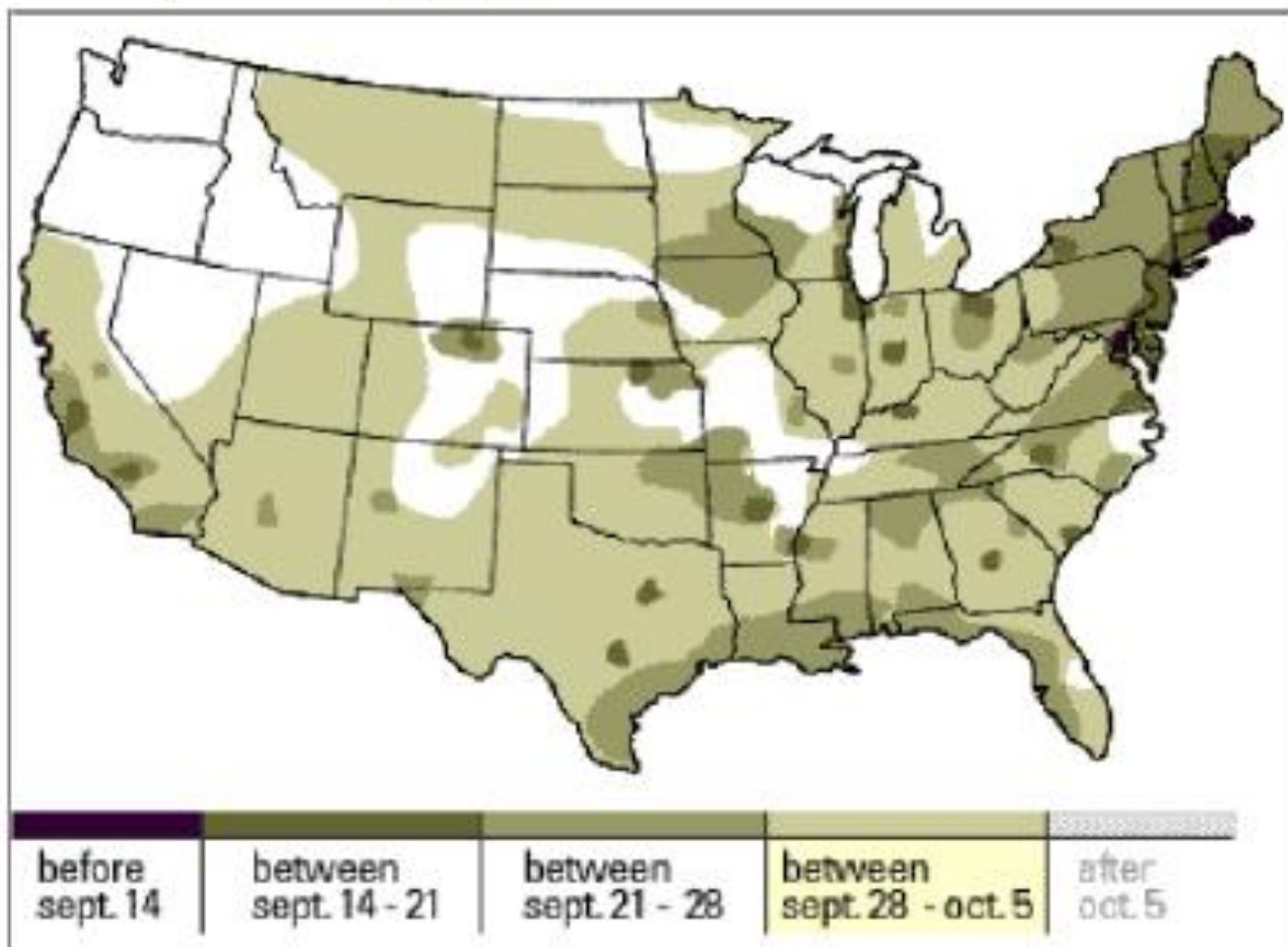
Source: *America's Forgotten Pandemic - The Influenza of 1918* - 1989

## 1918 epidemisinin yayılışı - ABD





## 1918 epidemisinin yayılışı - ABD



**1918 virüsü, insan virüslerinden daha bulaşıcı değil.**

**Nature 2004;432:904-6.**

**Tumpey TM ve ark fare deneyi:**

- **50 kat daha fazla virüs partikülü salınıyor**
- **İki günde %13 kilo kaybı var**
- **4. günde Akciğerde 39bin kat fazla virüs var**
- **Tüm fareler 6. günde ölü.**

**Science 2005;310:77-80.**

# **“Türk’ün H1N1’le İlk İmtihanı”: 1918-19 İnfluenza Pandemisinin Ülkemizdeki Görünümü\***

Berna ARDA, Ahmet ACIDUMAN

*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara*

Klinik Gelişim  
İstanbul Tabip Odası Süreli Yayını  
2010;23(3):28-35

bildirilmektedir. Haberin devamında hastalığın belirtileri, bulguları ve seyri hakkında bilgi verilmekte olup, haberle ilgili son paragrafta şimdiye kadar hastalığın görüldüğü yerlerde bu hastalıktan vefat eden olmadığı bildirilerek, hastalığın “pek selim bir şekilde” olduğu, bütün kötülüğünün ise tuttuğu kişileri birkaç gün işinden ve gücünden mahrum etmesi olarak açıklanmaktadır. Hastalık hakkında Berlin’li Profesör Kravis kaynak

Atı 14 Temmuz 1998

Ankara valisi tarafından İstanbul’da bulunan Dâhiliye Nezâreti’ne çekilen 12 Ekim 1918 tarihli bir telgraf İskilib kazası köylerinde aralık vermeden devam eden İspanyol hastalığından dört ölüm olduğunu, sonraki zamanda iki güne kadar, günde otuz kişi kadar telefata olurken, son iki gün içerisinde 15 kişinin öldüğünü, bütün mülki ve askeri memurlar ile jandarmaların hastalandığını ve bu nedenle hiçbir resmi işin yapılamadığını bildirmektedir.<sup>14</sup> Bunun üzerine Dâhiliye Nezâreti de bir yazı ile Ankara’dan alınan bu duyumu Sıhhiye Nezâretine bildirerek bu konuda girişimlerde bulunulmasını istemiştir:

durumu Ankara Valiliğine sormuş, alınan cevaba dayanarak Adliye Nezâretine 1 Ocak 1919'da verdiği bilgide Yozgat sancağının merkez ve bağlı yerlerinde İspanyol hastalığının hemen sifıra indiğini, hastalığın en şiddetli olduğu zaman, en çok tutulum ve ölümün Sorgun ve Kehte nahiyelerinde olduğunu, bunlara bağlı 48 köyün 10844 olan nüfusunun 9855'inin hastalığa yakalandığını ve bunların da 1160'ının öldüğünü bildirmektedir.<sup>16</sup>

Cevad Abbas Gürer'in verdiği bilgi İspanyol nezlesinin 1919 yılındaki dalgasında önemli bir gerçeği ortaya koymaktadır: “Samsun’a hareket hazırlığında idik. Atatürk, bir müddettir rahatsızdı. Oldukça ciddi olan ve bizi o zaman pek korkulu sayılan “İspanyol Nezlesi” diye endişelendiren hastalığı, Beşiktaş’ta Akaretler’deki evde atlatmıştı. Şişli’de daha sonra Halâşkâr Gazi olarak adlandırılan caddedeki evde yine rahatsızlanmıştı.” 1919 dalgasının şiddet ve

**1957:Asya Gribi (H2N2)**

**2 milyona yakın ölüm**

**Yüksek ve kararlı sialidaz/nöraminidaz aktivitesi**

**Kısa süren (11 yıl) endemik dönem.**

**1968 Hong Kong Gribi (H3N2):**

**1 milyon ölüm**

**Farklı ülkelerde farklı seyir (Japonya, ABD, Avrupa)**

**Daha ağır klinik seyir ancak düşük mortalite (N2?)**

**Halen endemik olan virüs.**

**1947 Yalancı Pandemi (H1N1):**

**Japonya ve Kore’ deki askeri birlikler**

**Klinik olarak: İnfluenza**

**Virüs: “İnfluenza A prime” antijenik farklı H1N1**

**Aşı koruyucu değil.**

**1976 Domuz Gribi (H1N1):**

**Askeri üste (New Jersey, ABD) hızla yayılmış**

**Ölümlere neden olmuş**

**Birkaç hafta içinde ortadan kaybolmuş.**

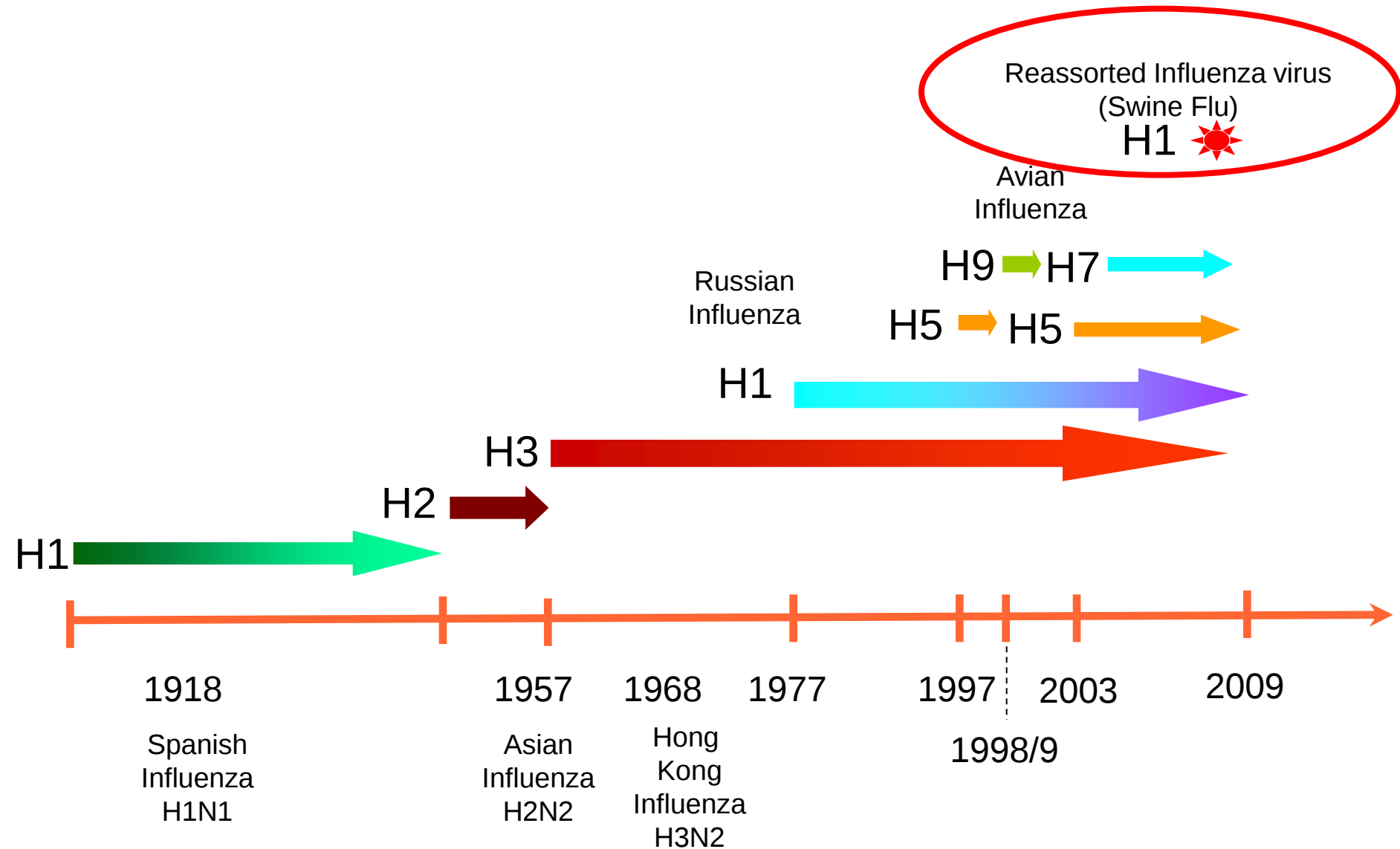
**1977 Rus Gribi (H1N1):**

**Hızla yayıldı ve <25 yaş kişilerde görüldü.**

**Hafif seyirli hastalık yaptı.**

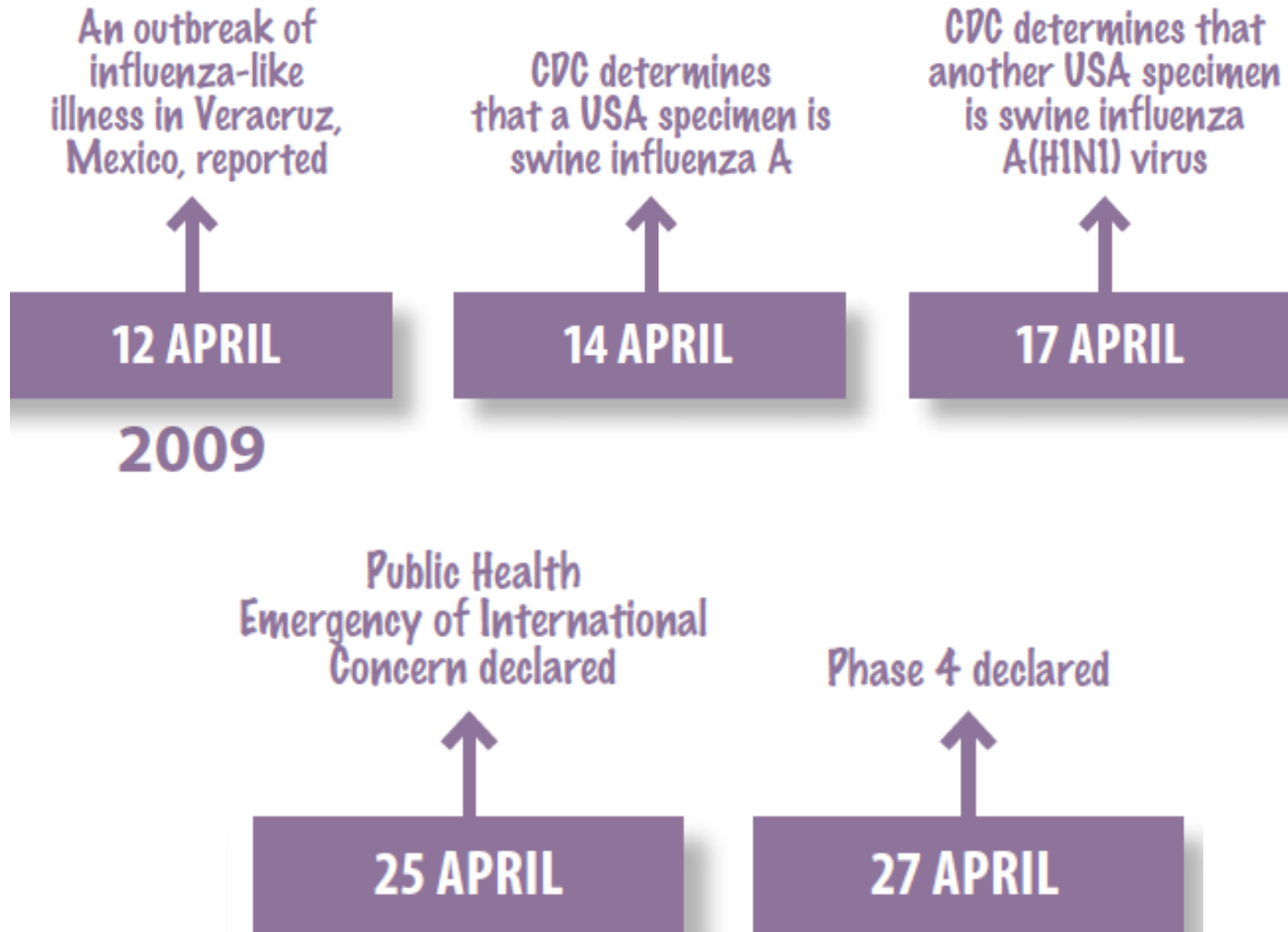
**1950 virüsü ile tamamen aynı:derin dondurucu???**

# Timeline of Emergence *Influenza A Viruses in Humans*



# Pandemik H1N1(2009)

21. yüzyılın ilk salgını!



Domuz H1N1: 1960-2005:

Kanıtlanmış 50 vaka, 7 (%14) ölüm

Triple Reassortant Swine Influenza: 2005-2009

Kanıtlanmış 11 vaka, ölüm yok

4' lü Reassortant Swine Influenza

## Human H1N1 Cases from Triple-Reassortant Swine

*PB2*   
*PB1*   
*PA*   
*HA*   
*NP*   
*NA*   
*M*   
*NS* 

## Human H1N1 Cases in California

*PB2*   
*PB1*   
*PA*   
*HA*   
*NP*   
*NA*   
*M*   
*NS* 

-  Classic swine, North American lineage
-  Avian, North American lineage
-  Seasonal H3N2
-  Eurasian swine lineage

| Date     | Number confirmed cases | Number countries affected |
|----------|------------------------|---------------------------|
| 24 April | 25                     | 2                         |
| 26       | 38                     | 2                         |
| 27       | 73                     | 4                         |
| 28       | 105                    | 7                         |
| 29       | 148                    | 9                         |
| 30       | 257                    | 11                        |

Laboratory diagnostic  
protocol published



**28 APRIL**

Phase 5 declared



**29 APRIL**

Diagnostic kits made  
globally available



**2 MAY**

Director-General  
announces deployment  
of oseltamivir to  
72 countries



**3 MAY**

WHO dispatches  
2.4 million courses  
of antivirals to  
72 countries



**5 MAY**

High level  
consultation on H1N1  
for all Member States  
convened



**18 MAY**

Clinical management  
of pandemic influenza  
guidance published



**21 MAY**

Vaccine strain  
recommendation



**26 MAY**

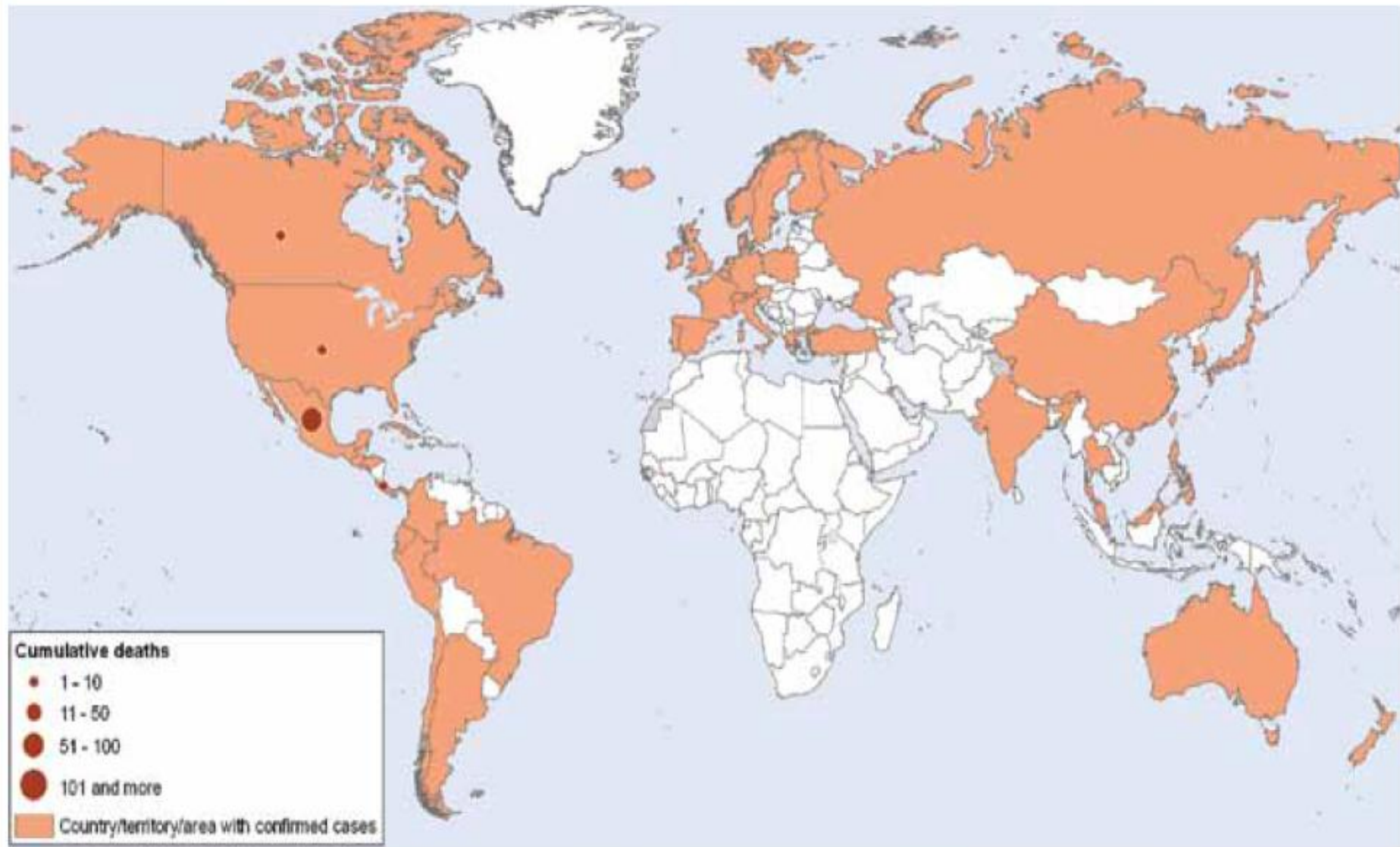
Vaccine reassortants  
available



**27 MAY**

## 27 May 2009 Pandemic (H1N1) 2009

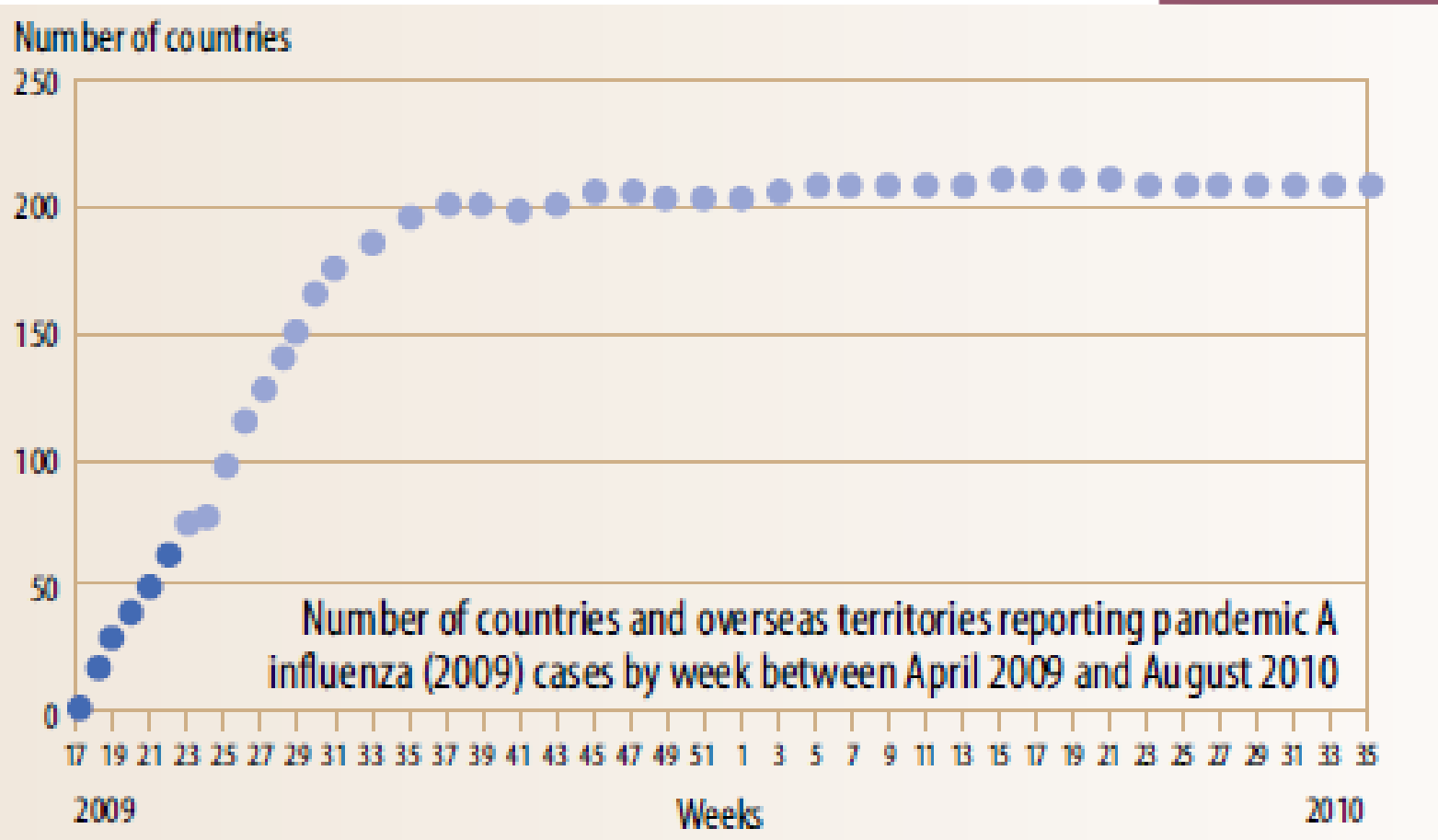
Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



74 ülkeden 30.000 kesin tanıli olgu

Phase 6 declared

11 JUNE



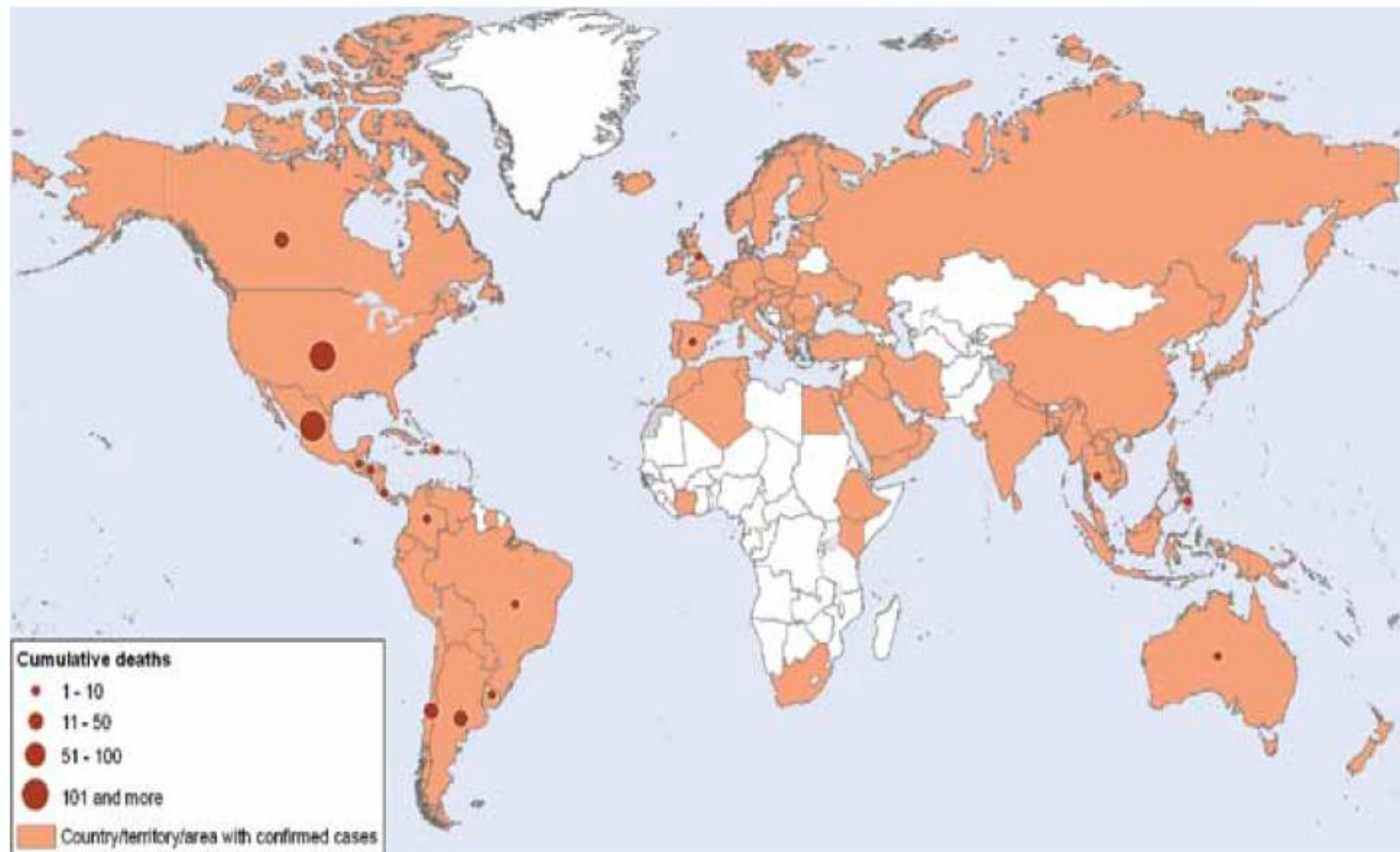
**17 June 2009    Pandemic (H1N1) 2009**

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



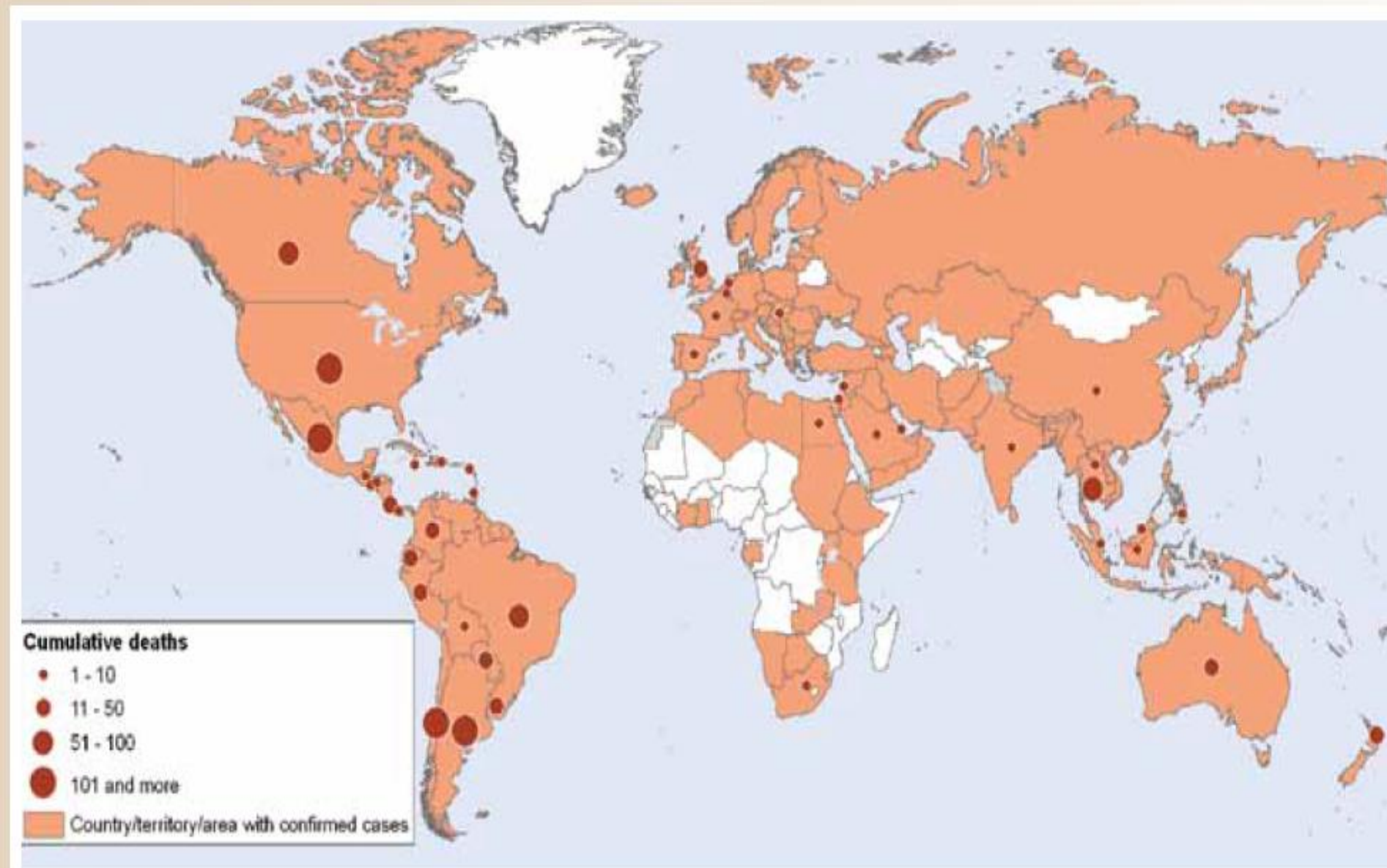
# 1 July 2009 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



## 2 August 2009 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



17 Eylül 2009:

DSÖ: Pandemik İnfluenza aşısı uygulanmaya hazır

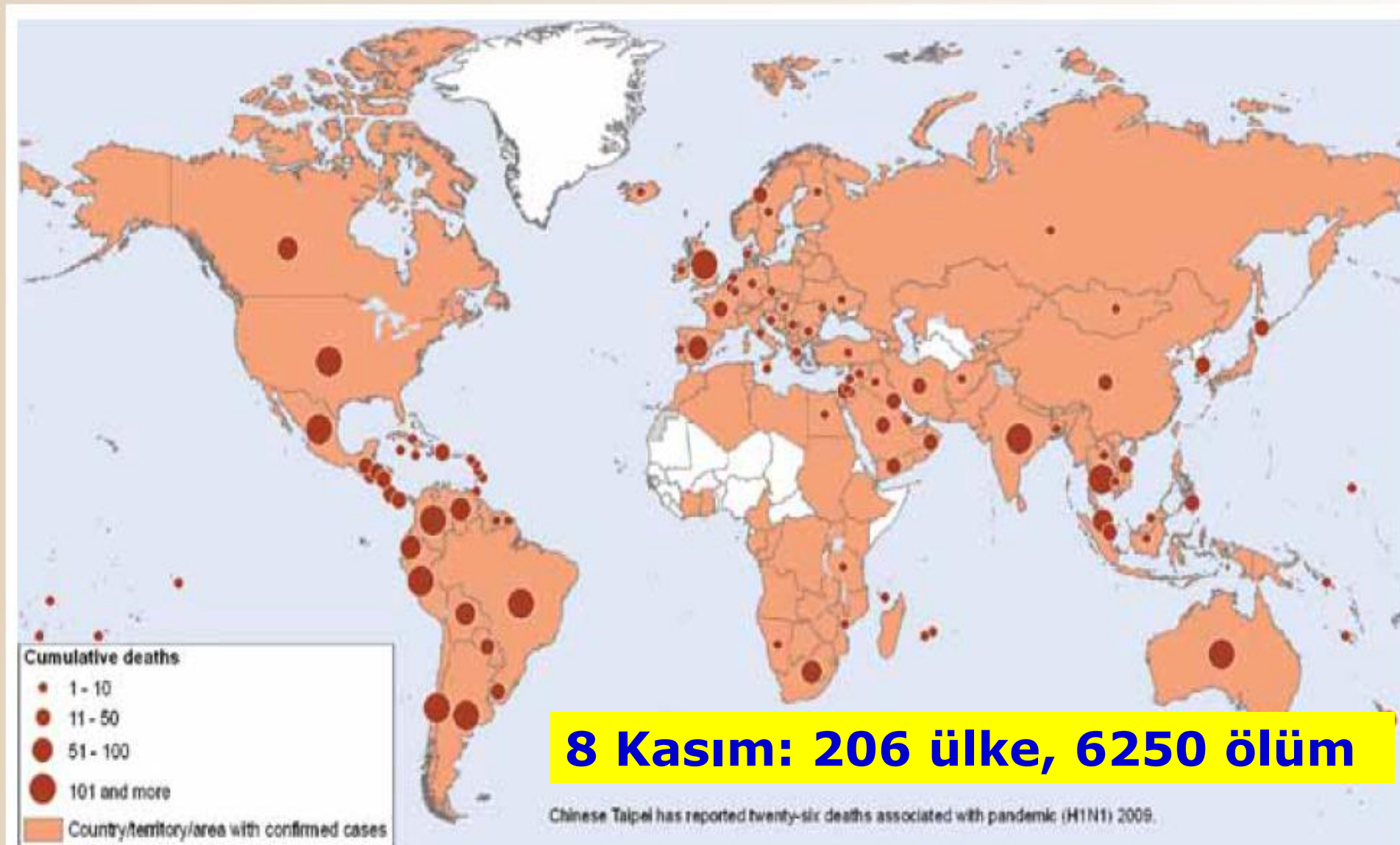
İngiltere, Fransa, İtalya, İsviçre, Norveç,  
Yeni Zelanda, ABD, Kanada, Brezilya,

"... WHO received pledges of approximately 200 million doses of vaccine, 70 million syringes and US\$ 48 million for operations ..."

[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/action/h1n1\\_vaccine\\_deployment\\_final\\_update\\_2010\\_11\\_10.pdf](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/action/h1n1_vaccine_deployment_final_update_2010_11_10.pdf)

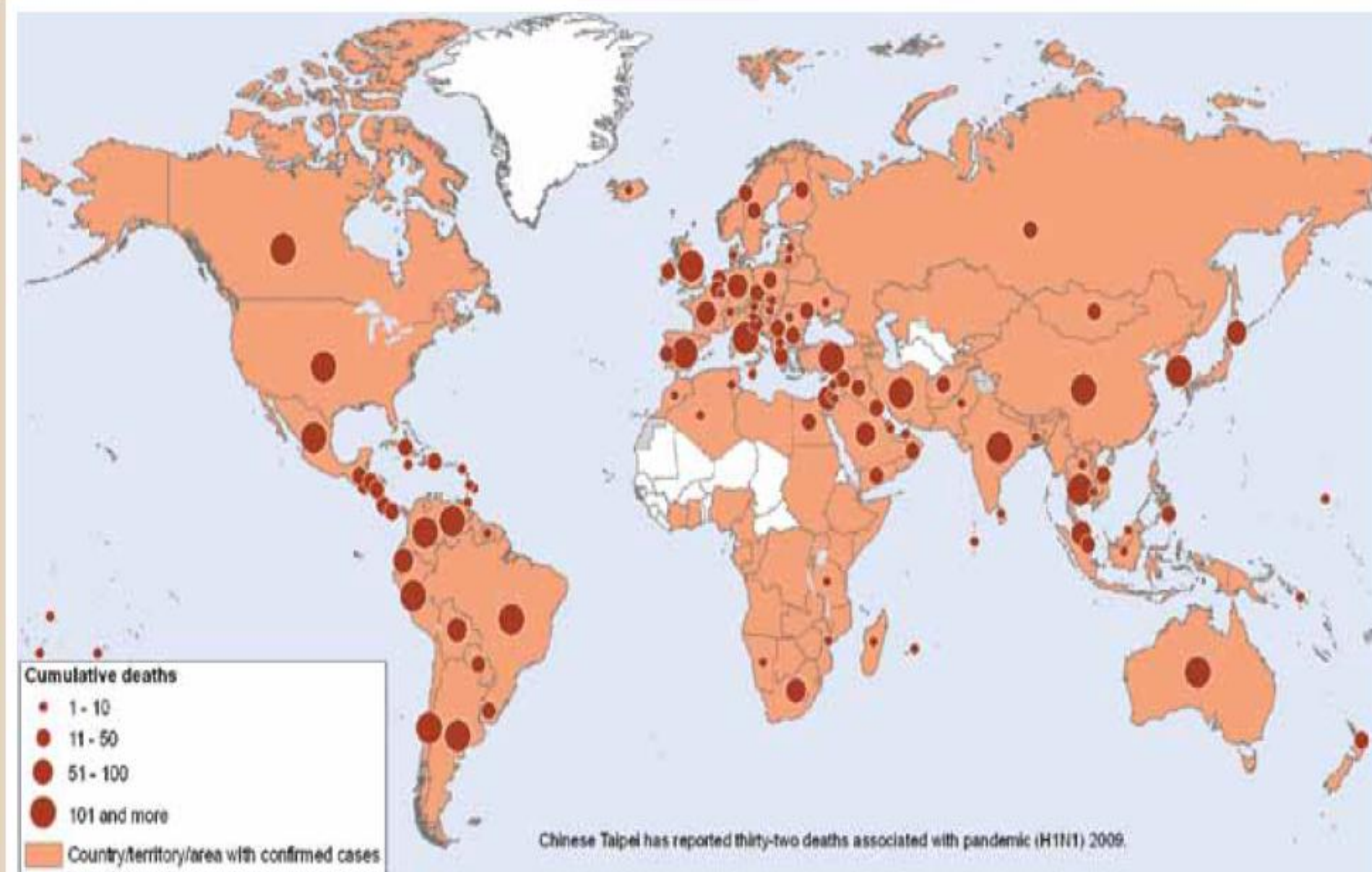
# 1 November 2009 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



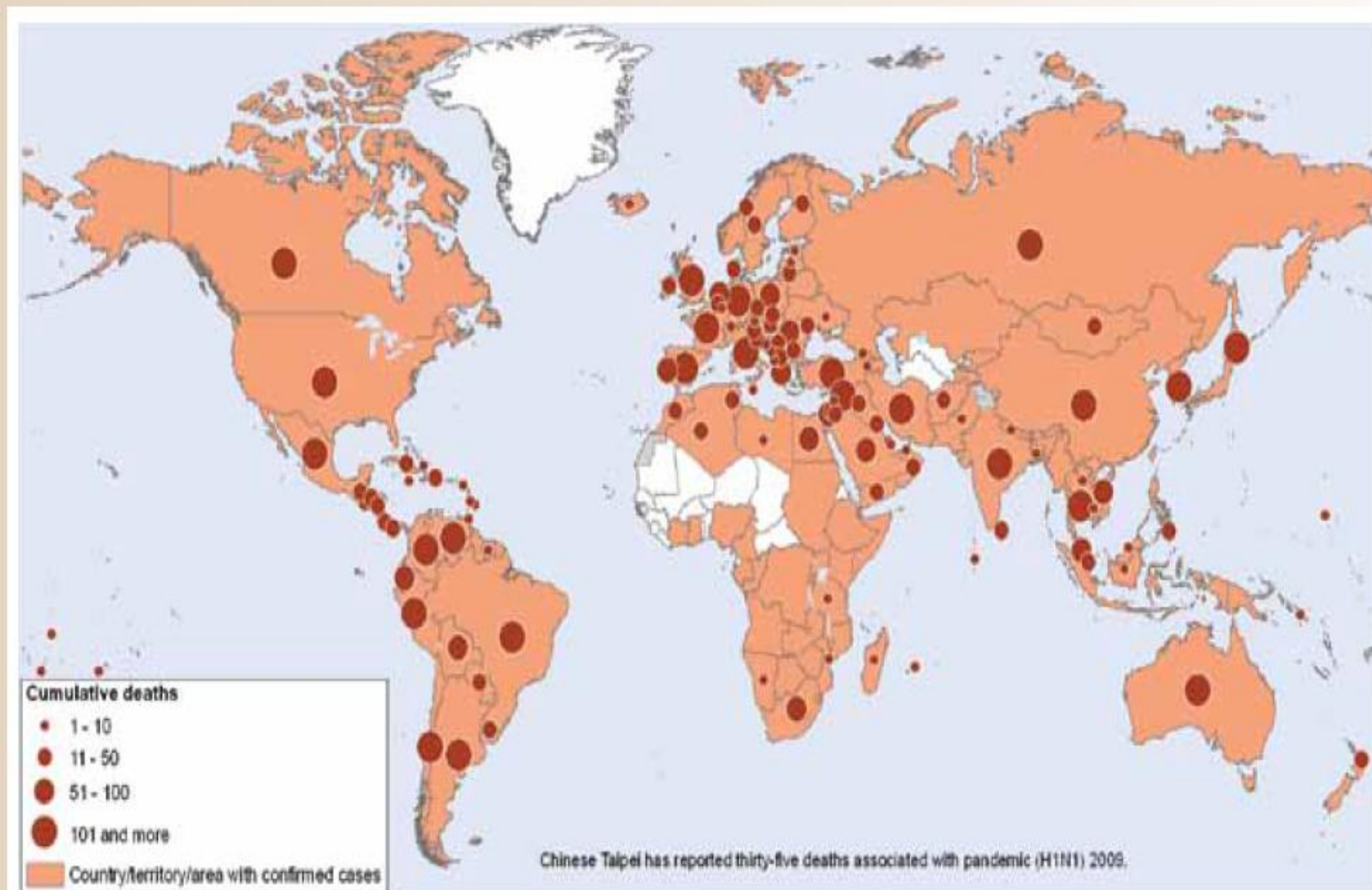
## 6 December 2009 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



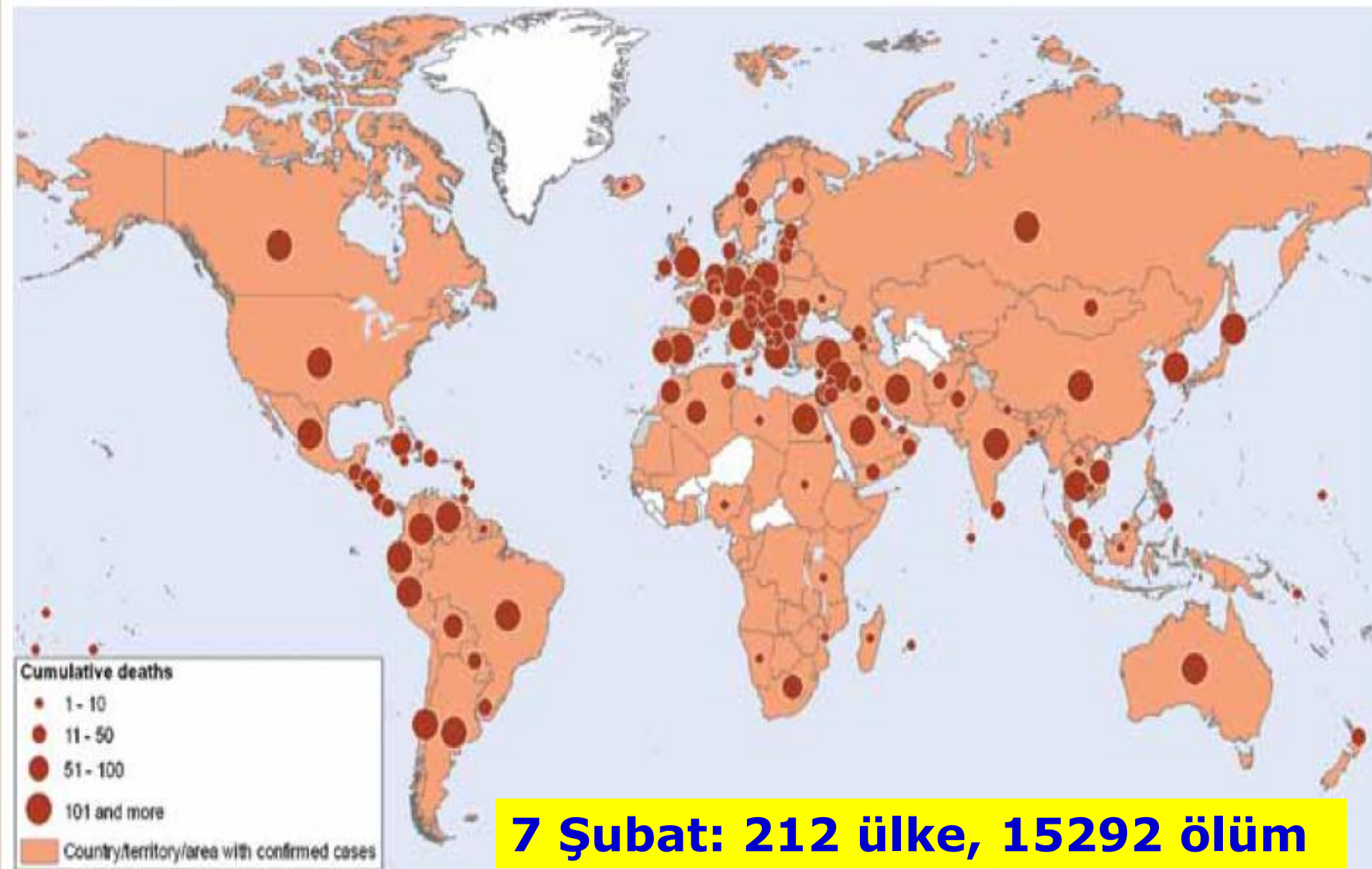
### 3 January 2010 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



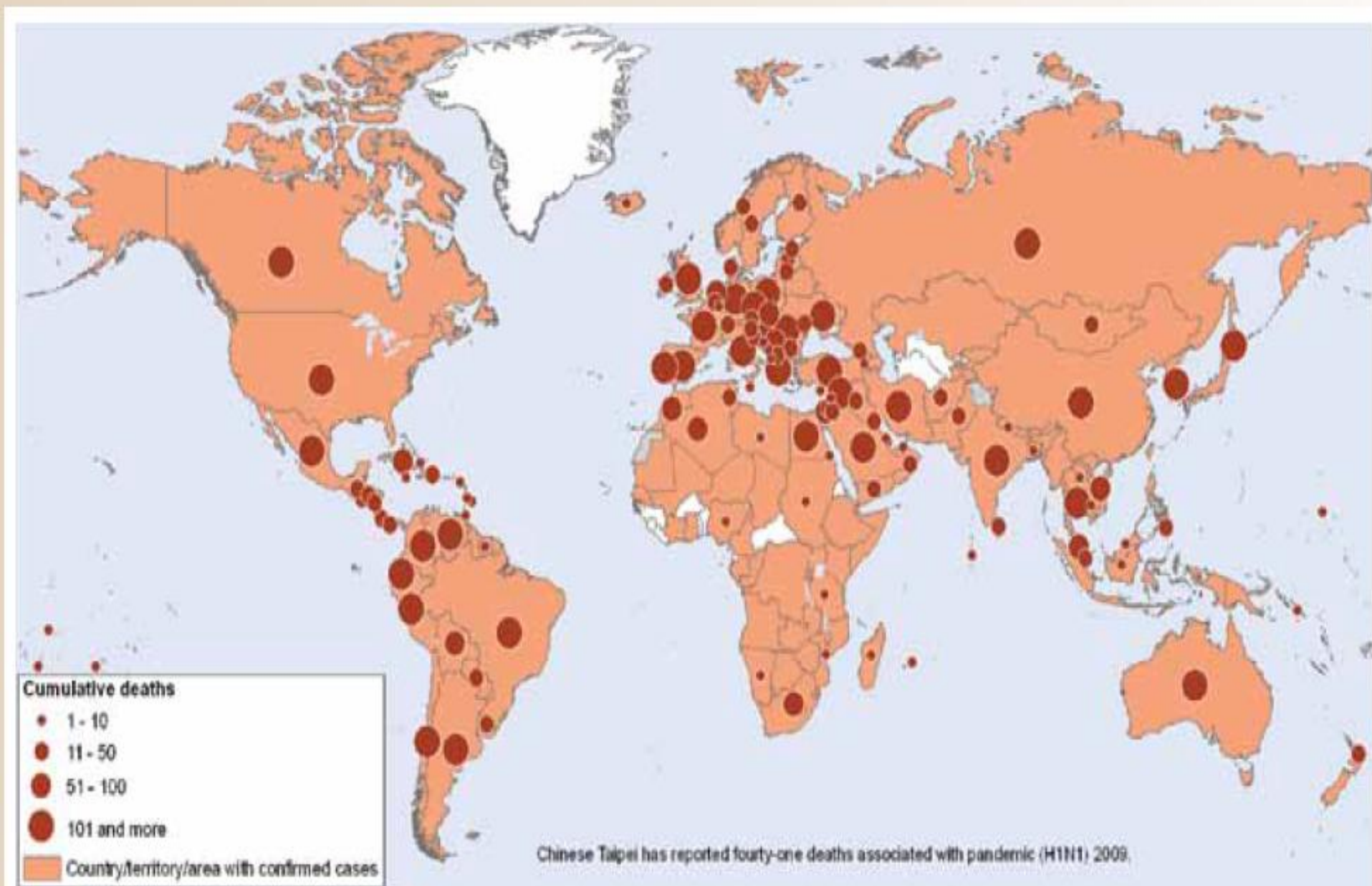
## 7 February 2010 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



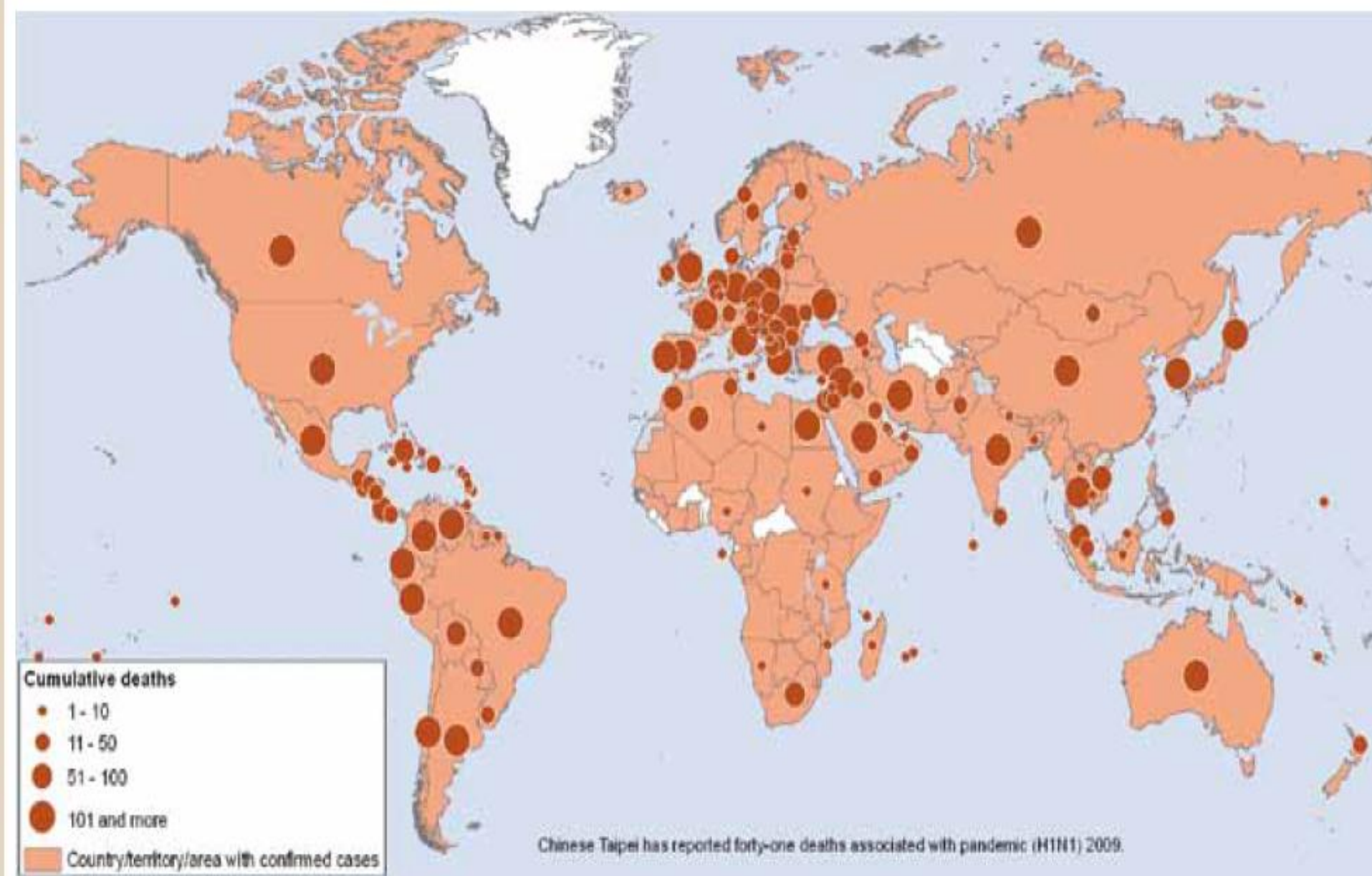
# 14 March 2010 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



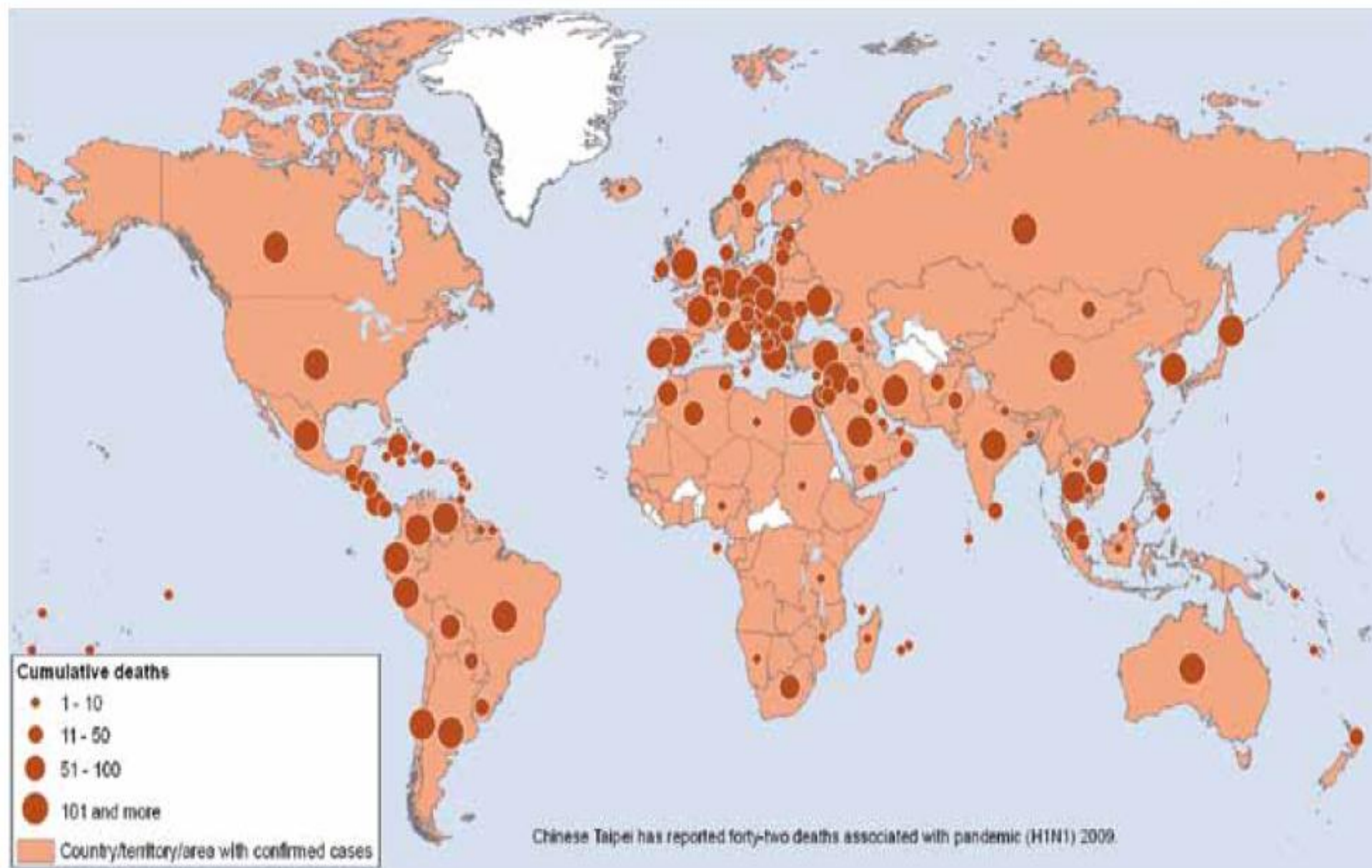
# 18 April 2010 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



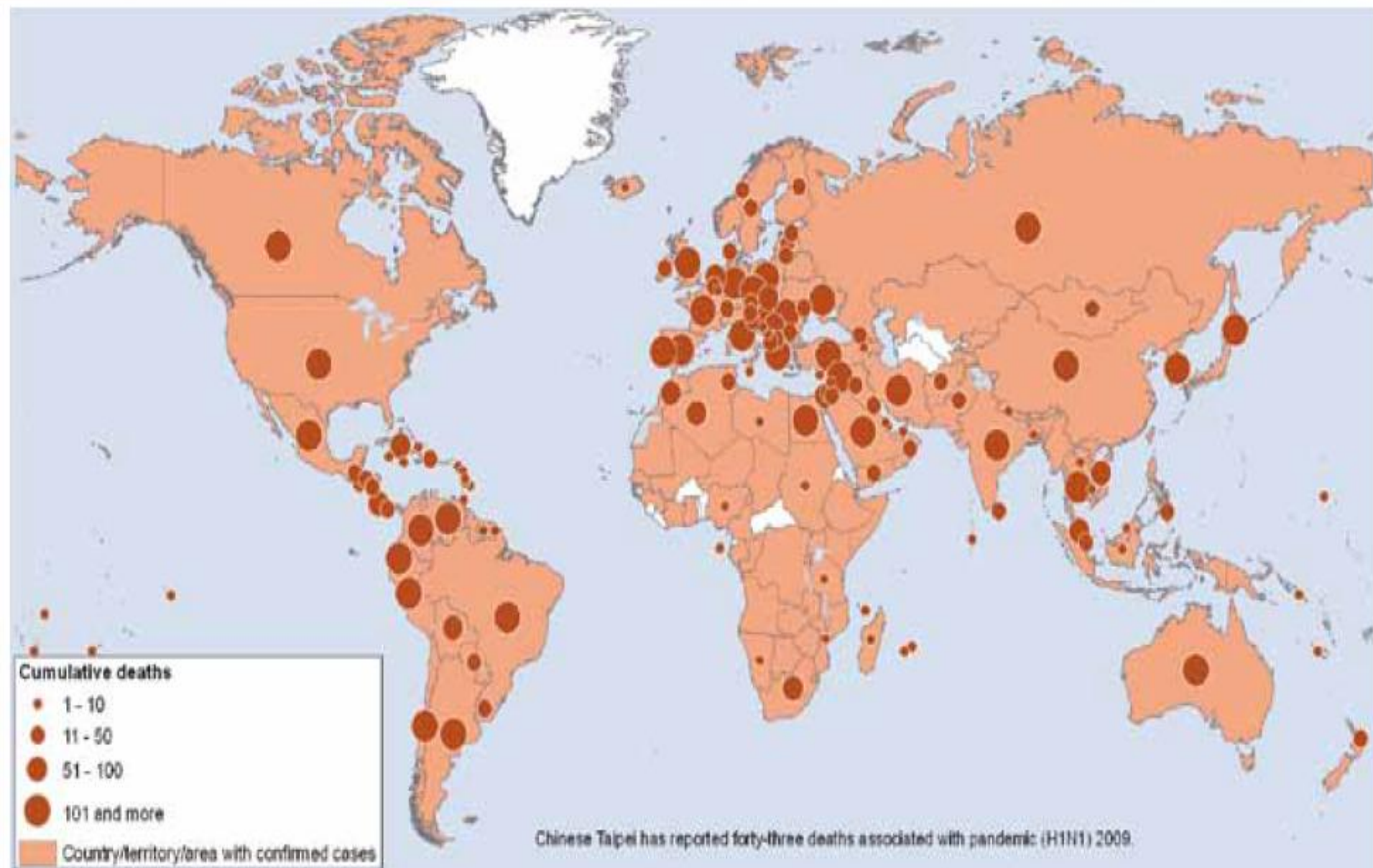
# 16 May 2010 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



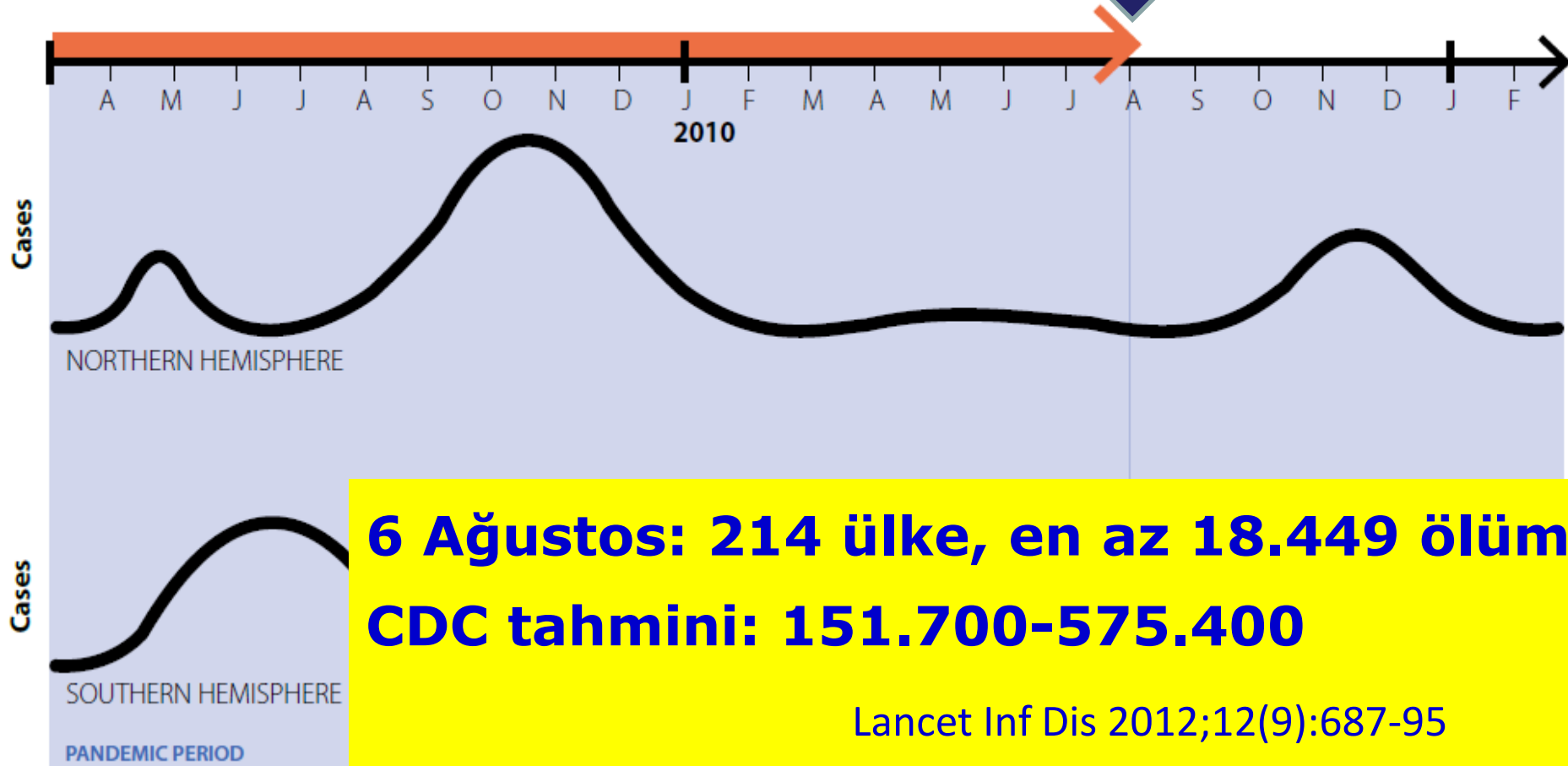
# 11 July 2010 Pandemic (H1N1) 2009

Countries, territories and areas with laboratory-confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



**10 Ağustos 2010**  
**DSÖ: Pandemi sona erdi**

Schematic of the pandemic waves across the hemispheres



# Türkiye’ de A(H1N1) Pandemisi

ilk olgu 15 Mayıs 2009

Akın L. Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41:5-12

31 Ağustos 2009



15 Ekim 2009



25 Ekim 2009



5 Kasım 2009



■ Olgu bildiren

Toplam 647 ölüm

En çok ölüm 25-44 yaş grubundan (%37)

Ölen olguların %65.2' sinde altta yatan hastalık var

Ölenlerin %6.1' i gebe veya lohusalar

Ölümlerin %76.1' i aşılamayla önlenebilirdi

| Country        | Cumulative number of fatal cases |
|----------------|----------------------------------|
| Czech Republic | 102                              |
| France         | 344                              |
| Germany        | 254                              |
| Greece         | 141                              |
| Hungary        | 134                              |
| Italy          | 244                              |
| Netherlands    | 62                               |
| Poland         | 181                              |
| Portugal       | 122                              |
| Romania        | 122                              |
| Slovakia       | 56                               |
| Spain          | 271                              |
| United Kingdom | 474                              |
| <b>Total</b>   | <b>2900</b>                      |

[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/H1N1/epidemiological\\_data/Pages/number\\_confirmed\\_fatal\\_2009\\_pandemic\\_influenza\\_cases.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/H1N1/epidemiological_data/Pages/number_confirmed_fatal_2009_pandemic_influenza_cases.aspx)

## Pandemilerden Öğrendiklerimiz:

1. Pandemiler ve etkenleri önceden bilinemez!
2. Her pandemi farklıdır!
3. Birkaç hafta içinde binlerce olgu tipiktir.
4. Etkisi dalgalar halinde ortaya çıkar.
5. Sağlıklı genç erişkinleri hastalandırma yeteneği gücünü belirler!
6. Toplumsal önlemler çok önemlidir!

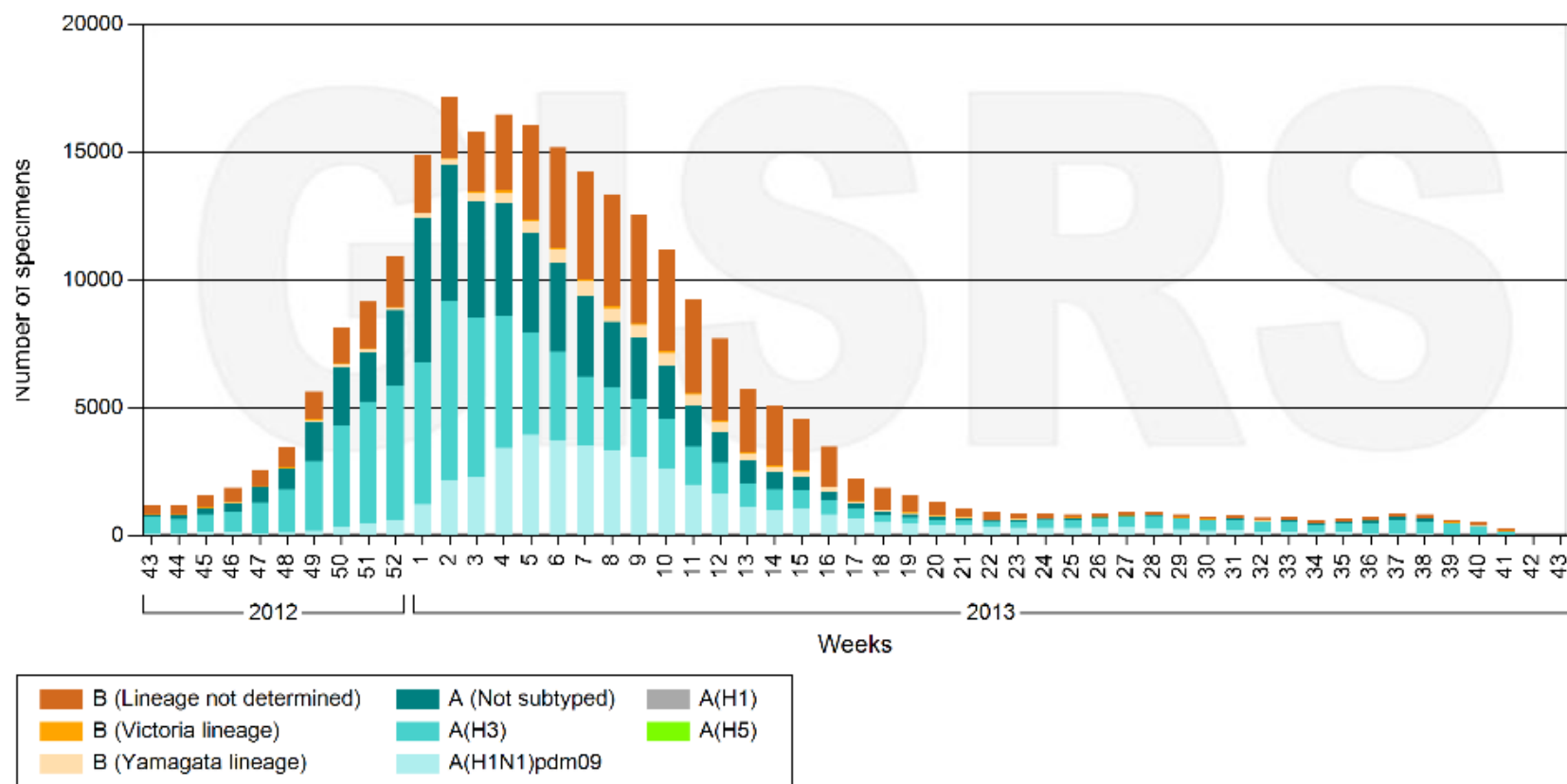
## Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 22/10/2013 13:19:57 UTC

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

### Northern hemisphere

Number of specimens positive for influenza by subtype



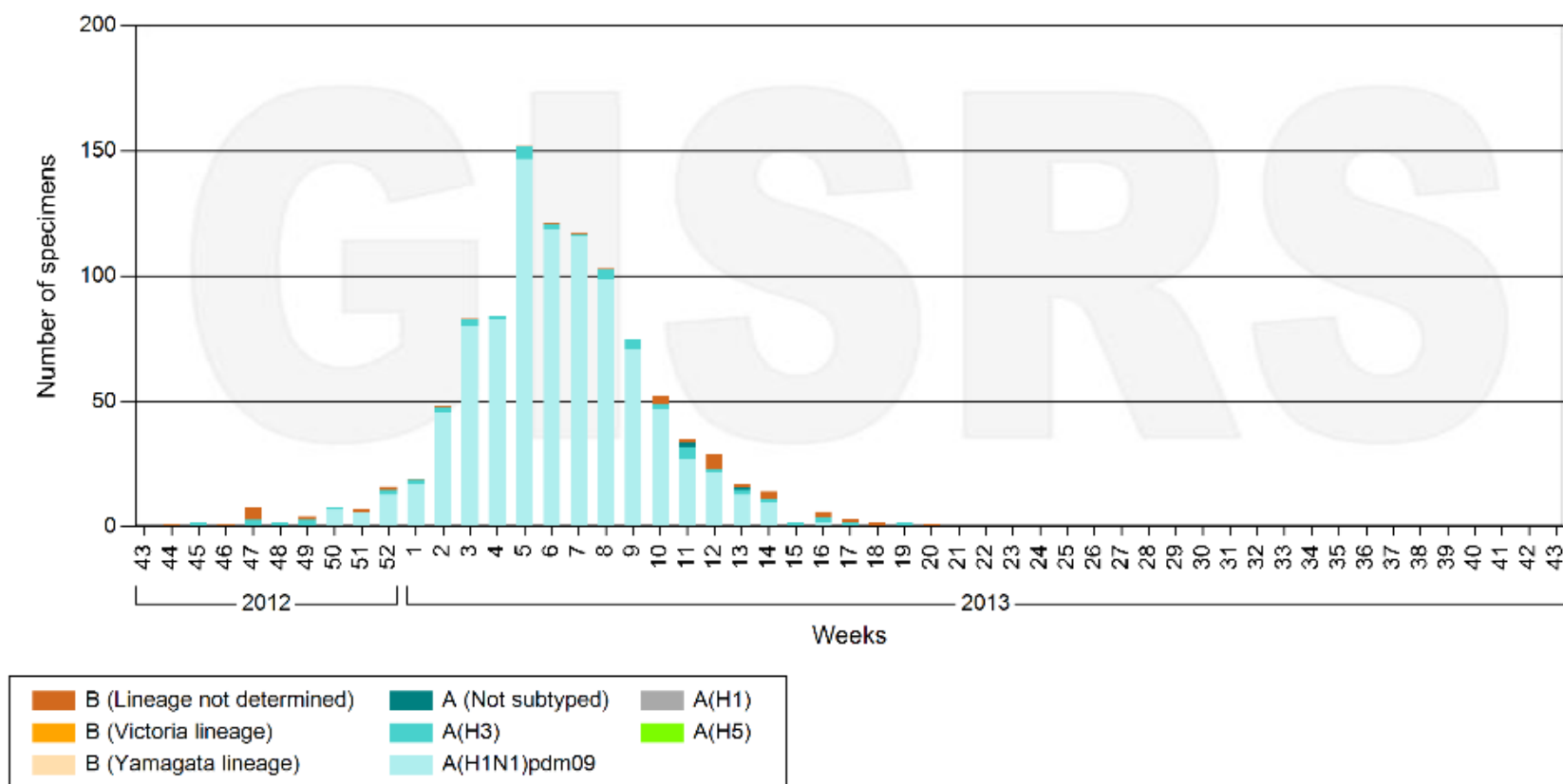
## Influenza Laboratory Surveillance Information

by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

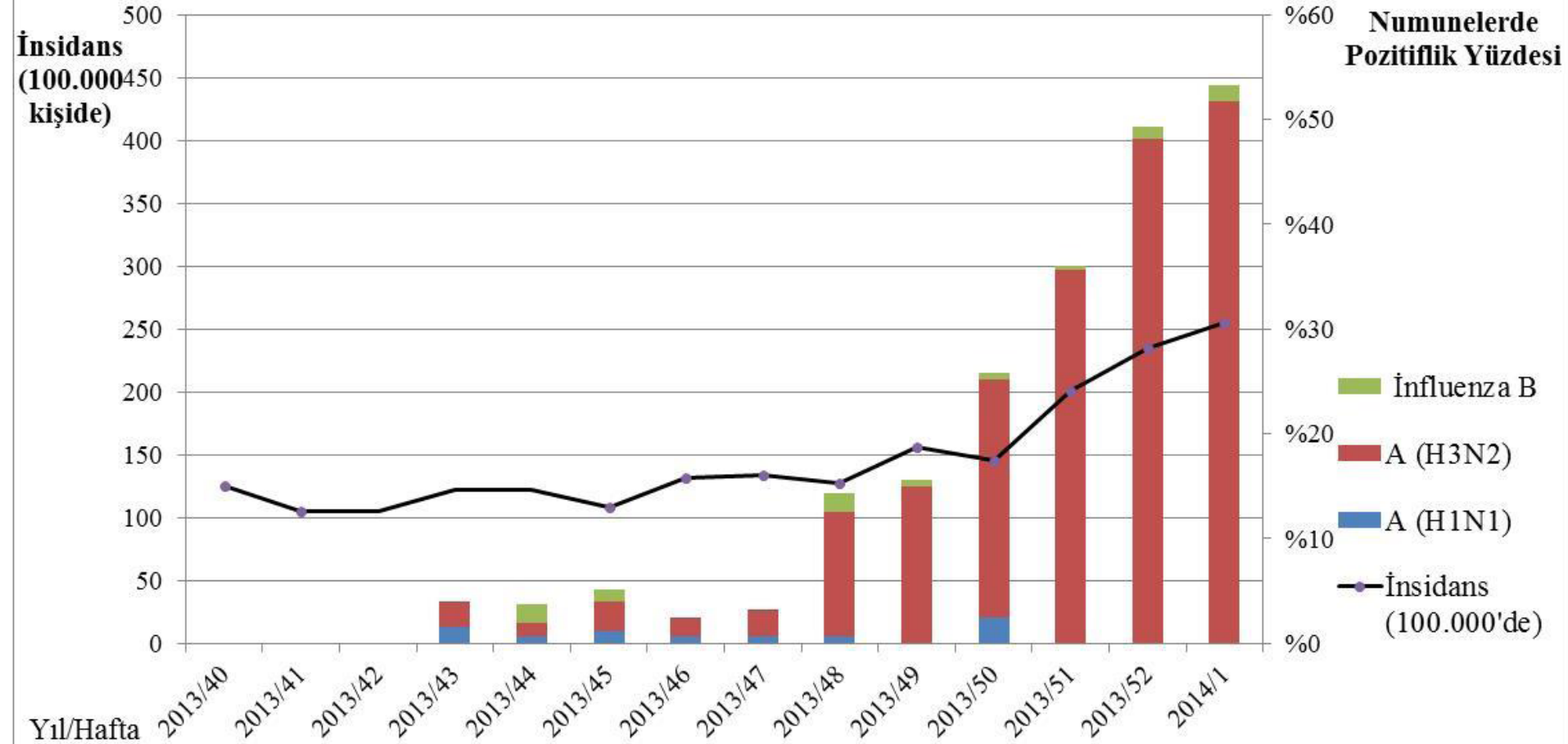
generated on 22/10/2013 13:23:25 UTC

### Turkey

Number of specimens positive for influenza by subtype



**Grafik-1: Ülkemizde Sentinel İnfluenza Sürveyansı İle Tespit Edilen Grip Benzeri Hastalık İnsidansı ve Numunelerin İnfluenza Pozitiflik Oranı**



**Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, 10 Ocak 2014**