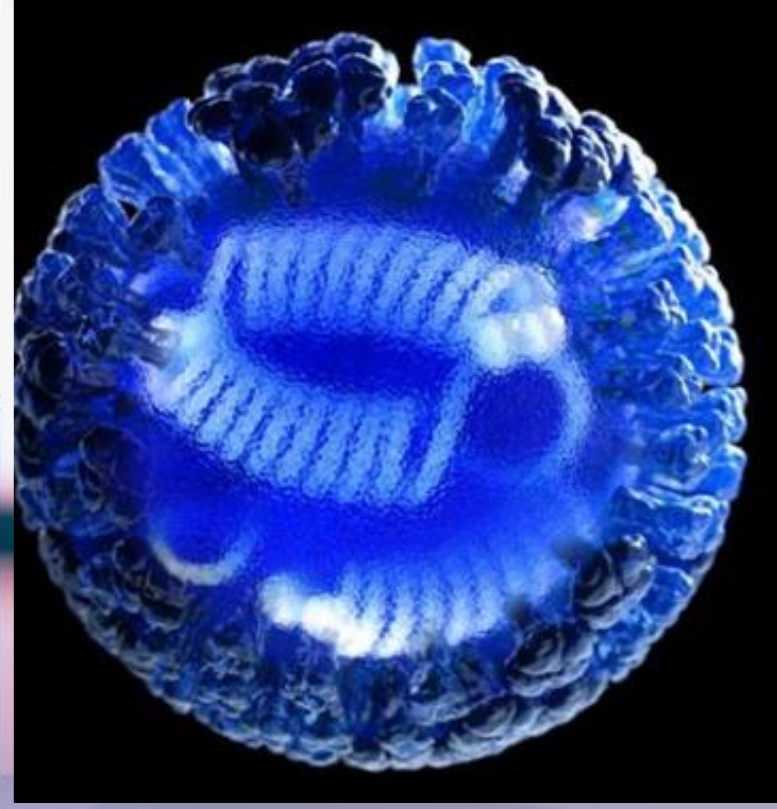


# İnfluenza Virüs



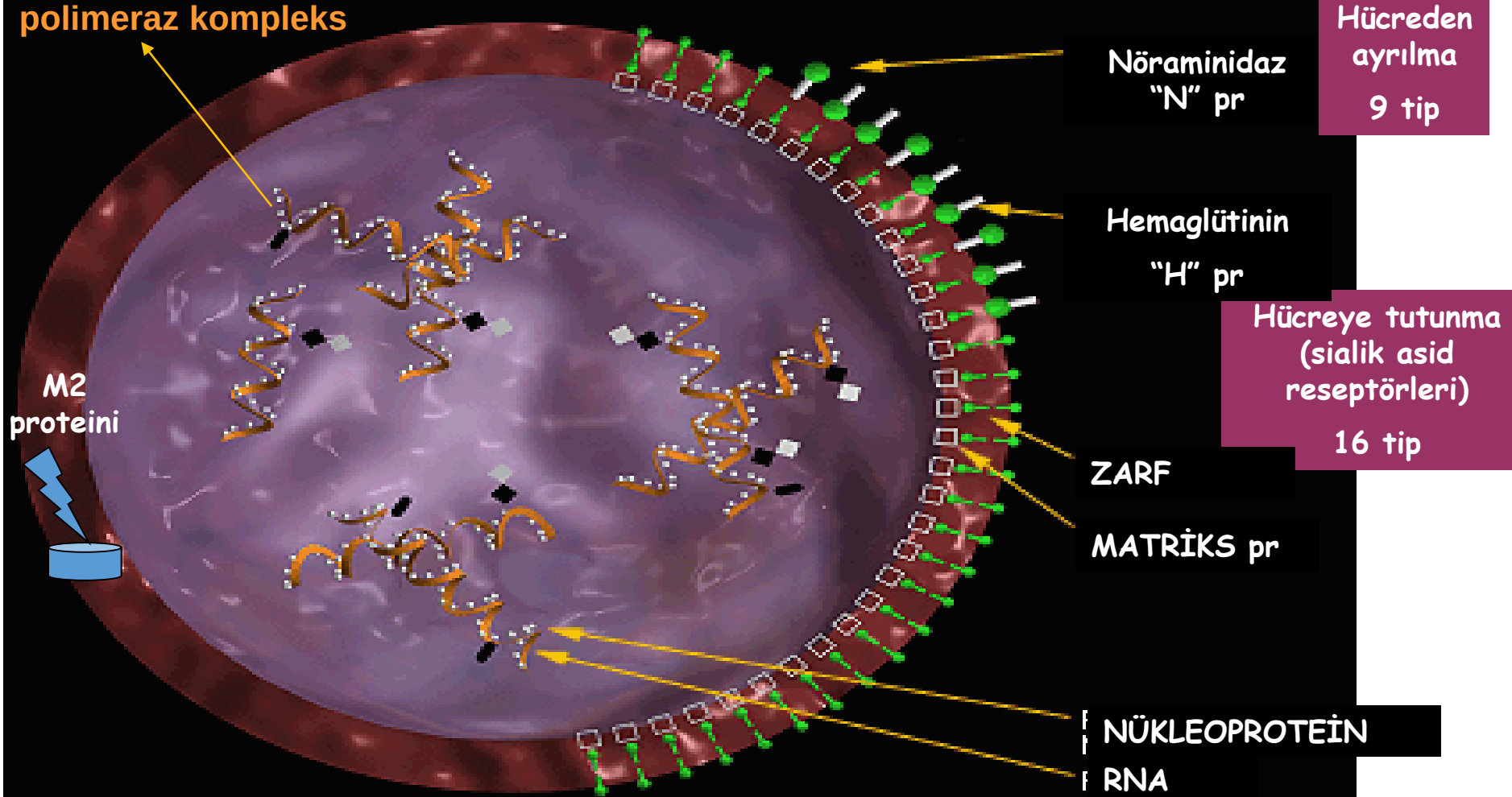
**Doç. Dr.İmran SAĞLIK**

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# Sunum Planı

- Virüsün yapısı
- Salgınlar
- Epidemiyolojisi ve bulaşı
- Spesifik Laboratuvar tanısı  
(Virolojik tanı)
- Direnç ?

# İNFLUENZA VİRÜSÜ

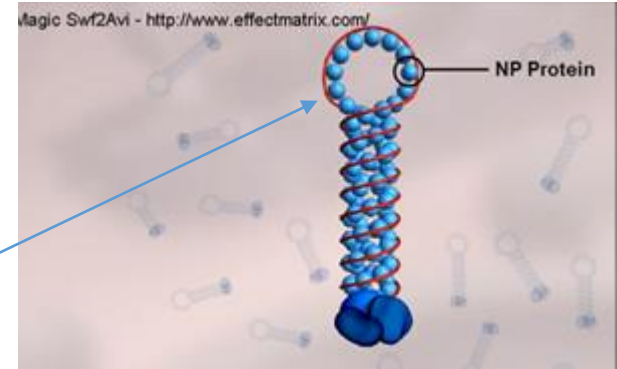


Orthomyxovirus ailesinden, zarflı RNA virüsü.

Tip A, B, C : NP, M1 protein

Sub-tipler: HA veya NA protein

# Virüsün yapısı



- A, B, C ve D : nükleoproteinler ve matriks proteinleri tip ayrımı sağlar
- İnfl A: insan, domuz, at, kanatlı hayvanlar gibi canlıları → **Pandemi !**
- İnfl B: sadece insanlarda, → **Mevsimsel salgınlar**
- İnfl C: domuz ve insanda,
- İnfl D: sadece sığırdaki

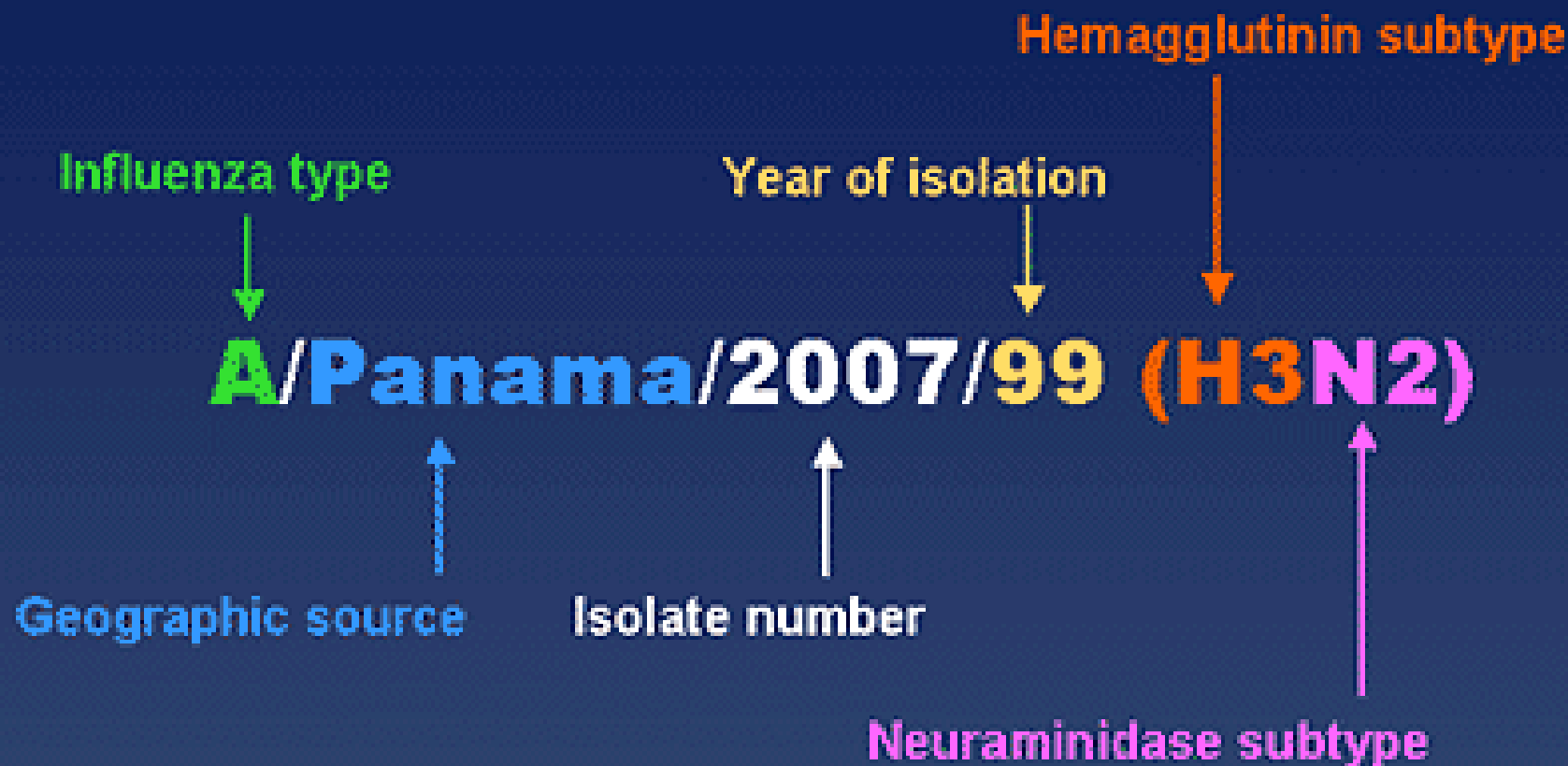
# İnfluenza A

- Hemaglütinin 16 (H 1–16)
  - Nörominidaz 9 (N 1–9) alt tipi bulunmakta
- } birçok farklı kombinasyonlar da bulunabilir
- Önceleri inf A sadece **H1, H2, H3 ve N1, N2** tiplerinin kombinasyonlarının (örn: **H1N1, H2N2, H3N2 gibi**) insanlarda enfeksiyon nedeni olduğu; diğer alt tiplerin ise hayvanlarda görüldüğü düşünülmekteydi (Ör: H7N7, H3N8 atlarda, H5N1 kümes hayvanlarında vb.)
  - Doksanlı yıllarda Hong Kong'da **kuşlarda etken olan H5N1** alt tipinin insanlara bulaşması (Kuş gribi) ve bunu diğerlerinin (**H9N2, H7N9 vb.**) izlemesi sonucunda bu bilgiler değişmiştir.

- İnf A virüsünün tüm alt tiplerinin (H1-16, N1-9) insanlarda da etken olabileceği kabul edilmiştir
- **Şu anda iki İnf A alt tipi (yani H1N1 ve H3N2) ağırlıklı olarak toplumda dolaşmaktadır**

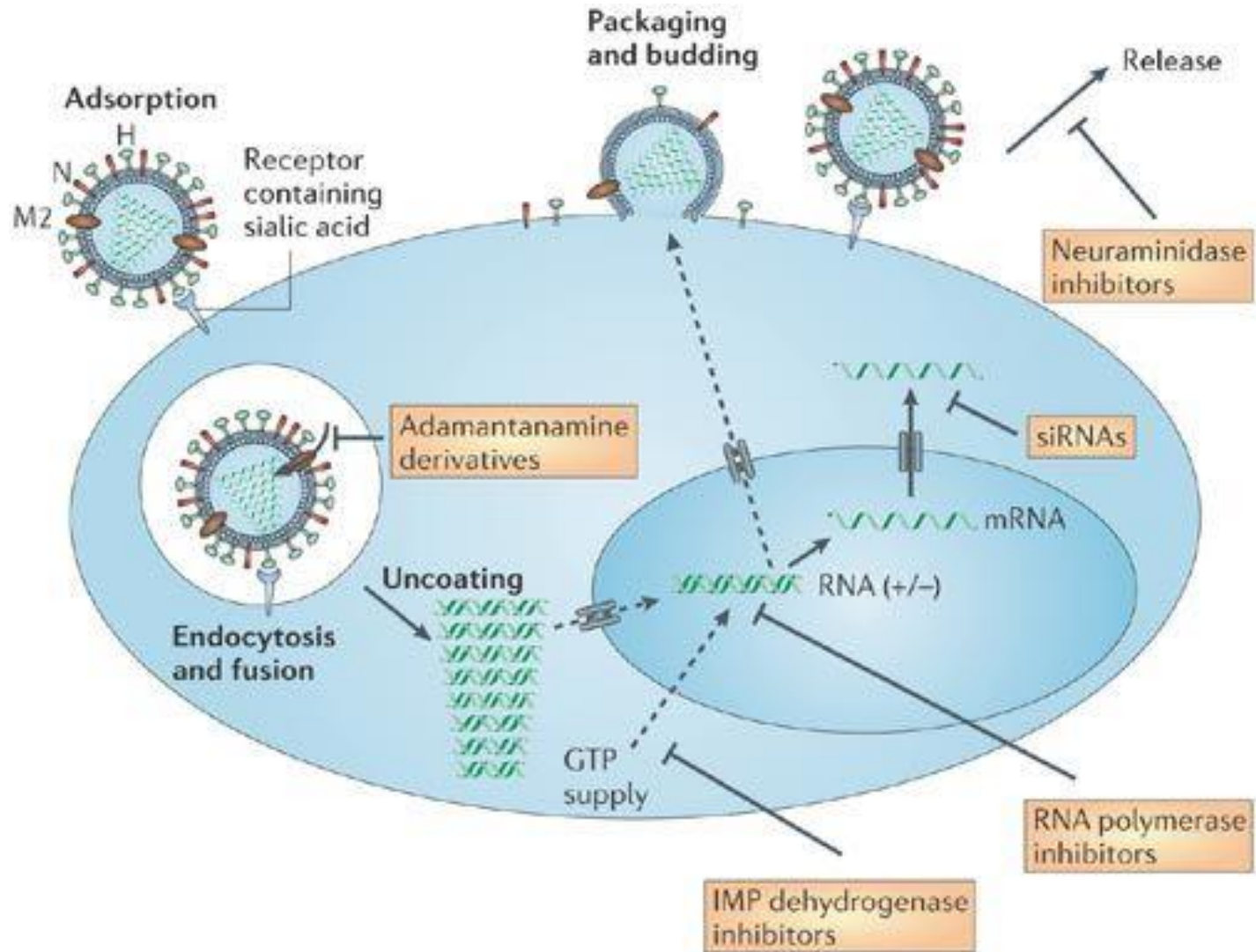
# World Health Organization (WHO) Influenza Nomenclature

---

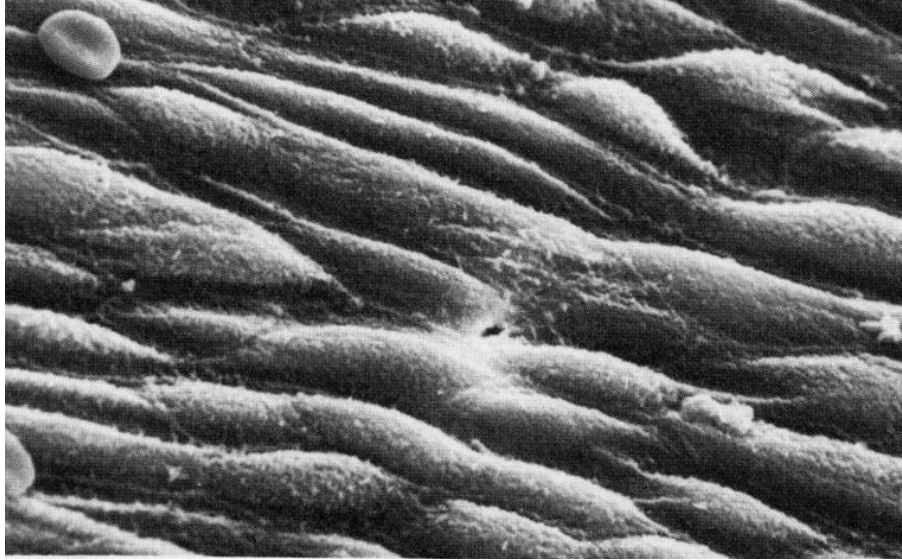
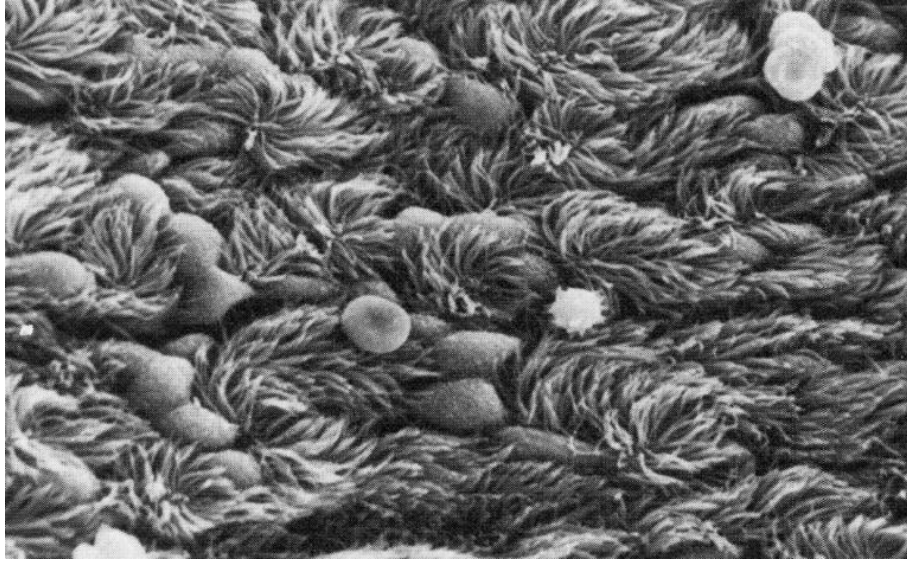


Influenza type B does not occur as subtypes.

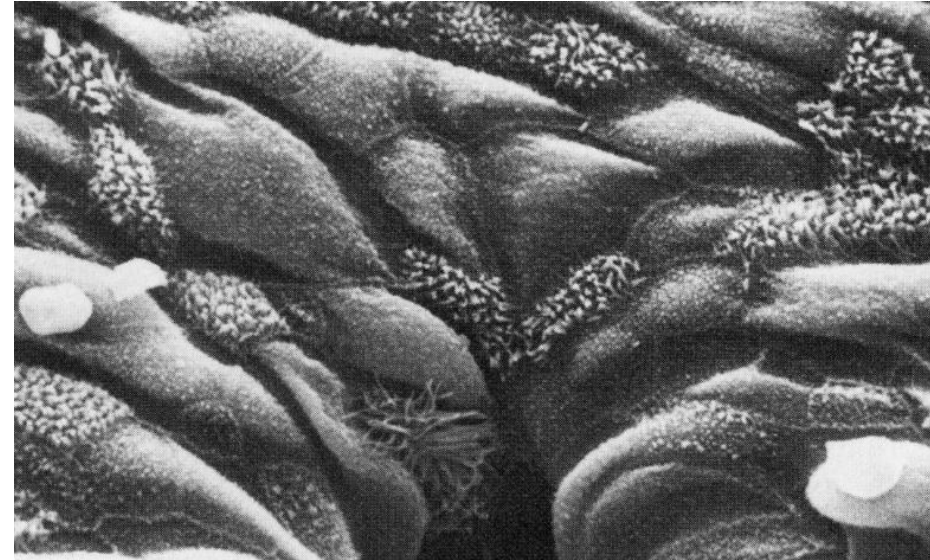
# Replikasyonu







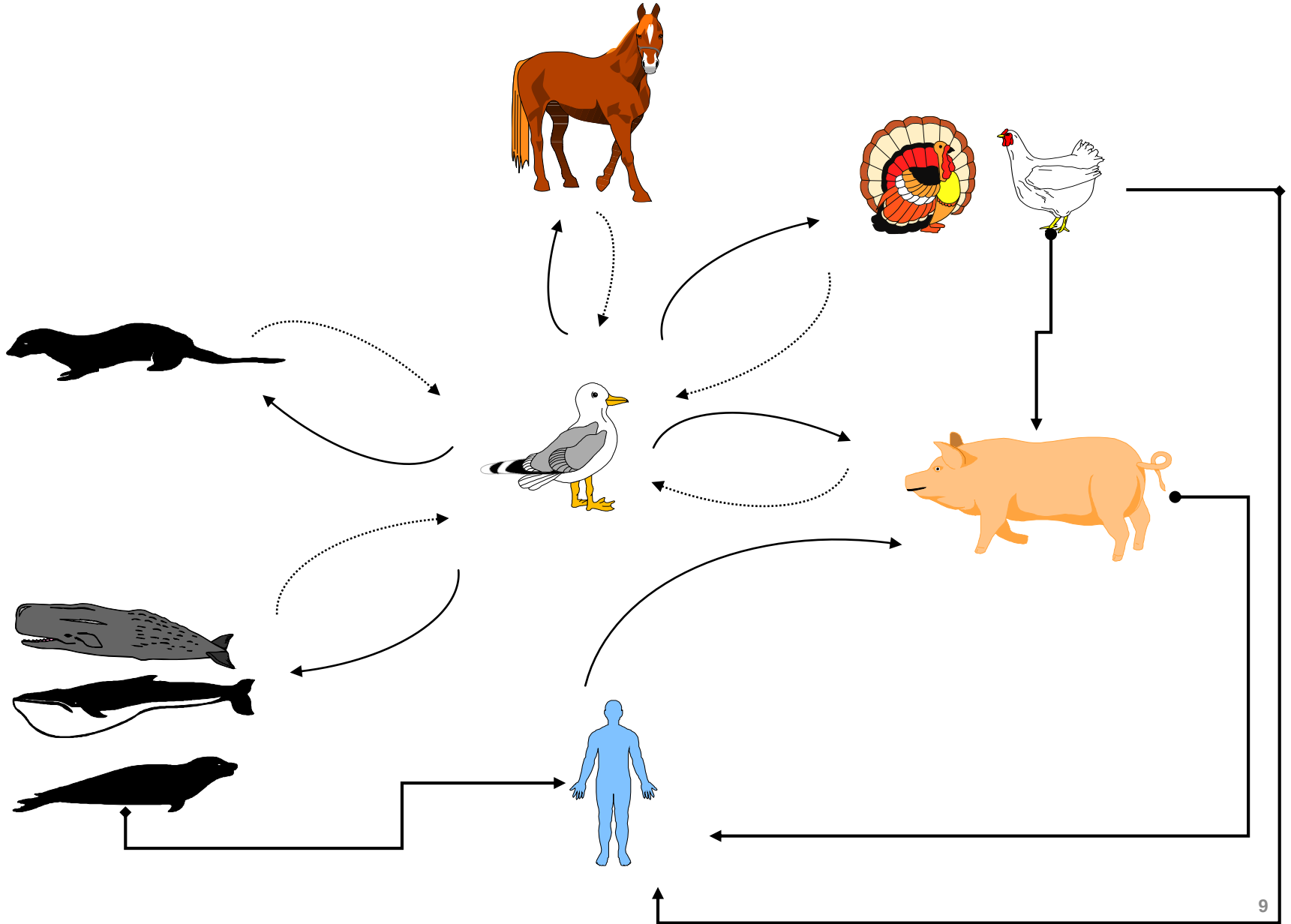
İnfeksiyon sonrası 3. gün



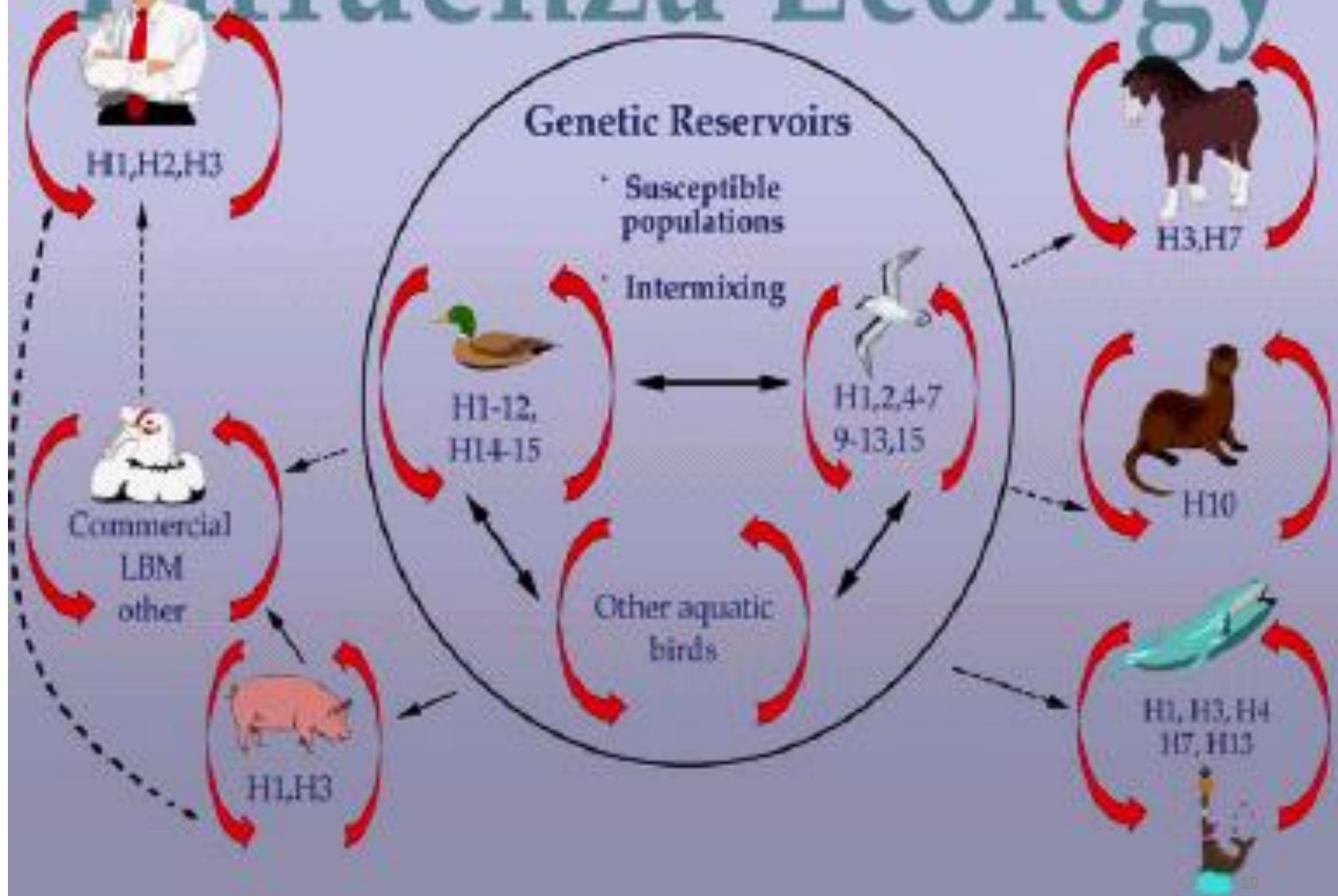
İnfeksiyon sonrası 7. gün



# Epidemik ve Pandemik virüs nasıl oluşur?

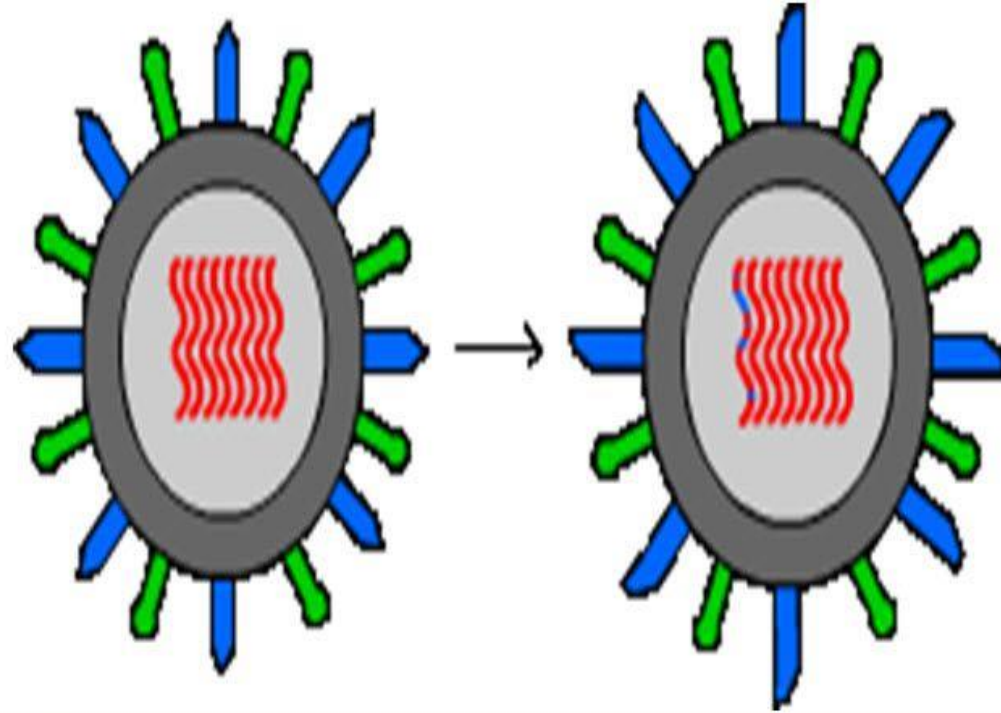


# Influenza Ecology



# Antijenik drift

- İnf A ve B virüs
- RNA polimerazın proofreading özelliği yok
- Her yıl veya bir-iki yıl da bir - amino asitlerini etkileyen mutasyonlar
- Yeni bir sub tip oluşturmaz
- Epidemilere yol açabilir



Meds

A/H3N2

A/H3N2 viral  
popölasyon içinde  
sirküle olur

# RNA Genomunun Segmentli Olması

Bir hücrenin iki farklı virüs tipiyle enfekte olması;

- her iki RNA nükleusta kopyalanır.

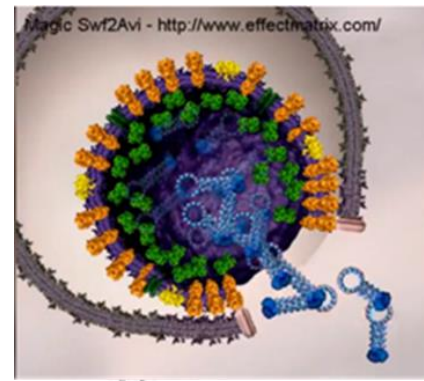
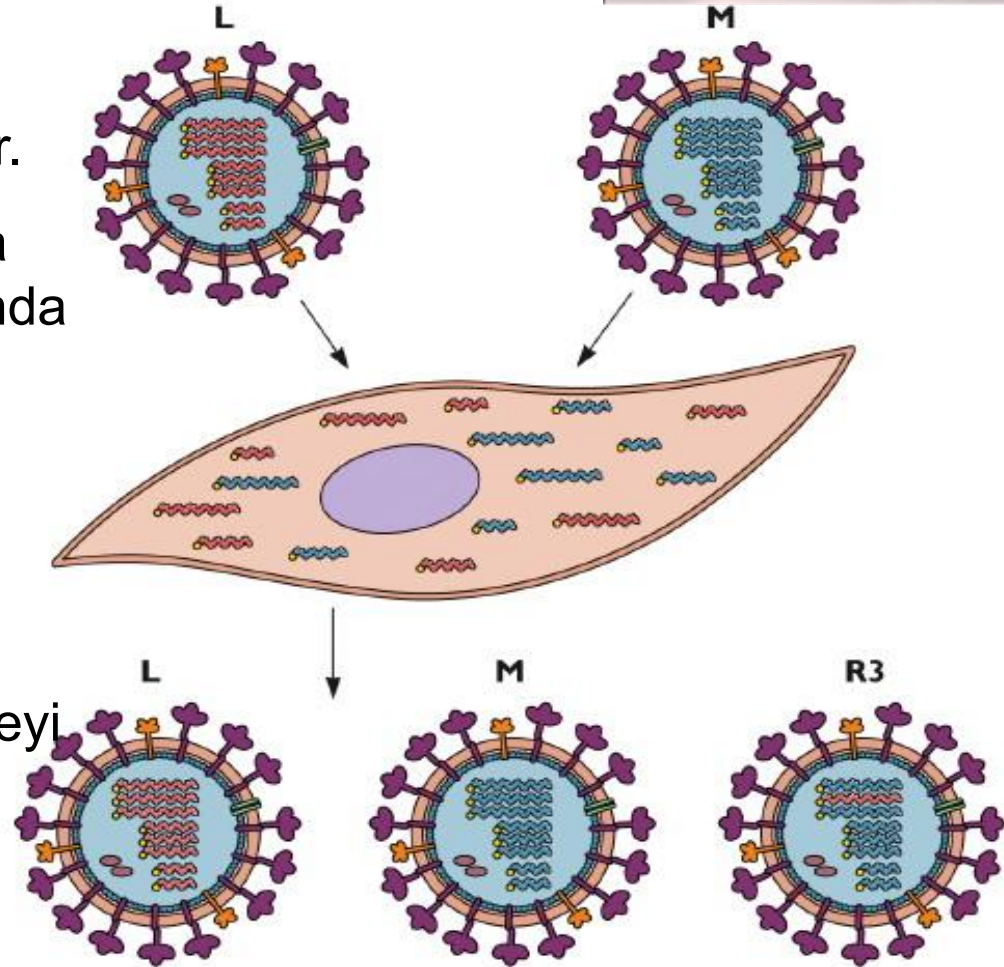
RNA'lar kopyalanır ve stoplazmada yeni virion içine paketlenme sırasında farklı RNA parçaları birleşerek **reassortant virüsler** oluşabilir.

Örneğin:

L ve M iki farklı inf virüsü aynı hücreyi enfekte ettiğinde;

**R3 reassortant bir virus;**

- bir RNA segmenti L virusundan gelmekte



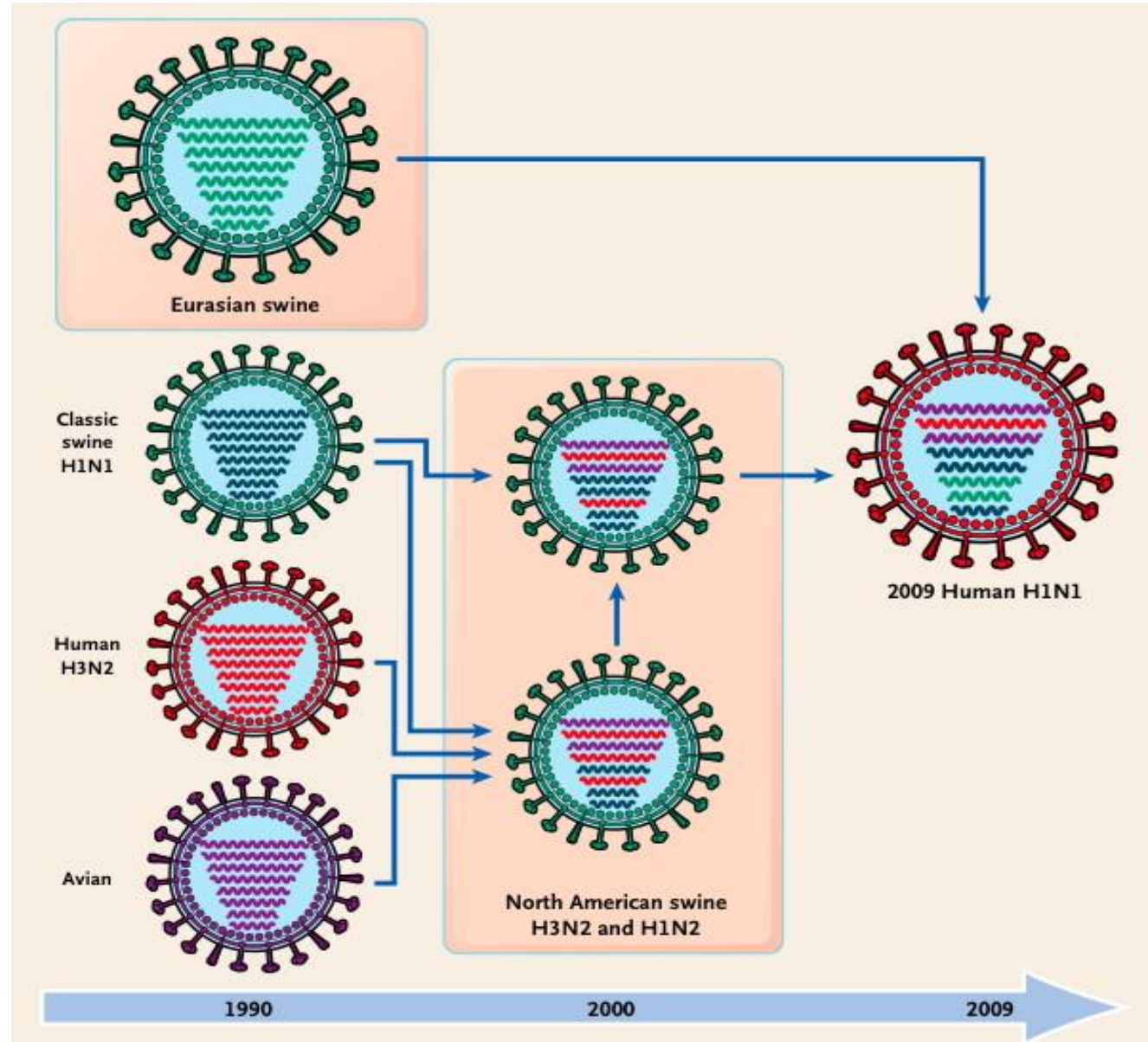


# Antijenik şift

- Sadece inf A
- 10-40 yılda bir
- HA ve/veya NA' da büyük ve ani genetik varyasyonlar  
"genetik reassortment"
- Toplumda kazanılmış immünite yok, farklı antijen yapısına sahip virüsler

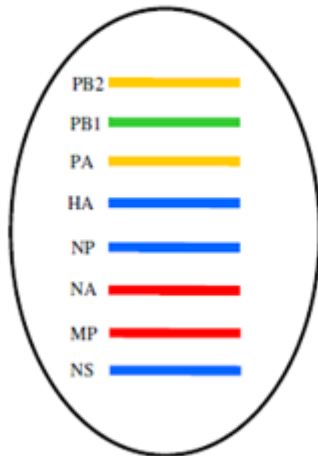


2009 H1N1  
pandemik  
suşu avian,  
insan ve  
domuz  
influenza  
viruslarının bir  
reassortant  
virusudur.



# H1N1v - genetik yapı

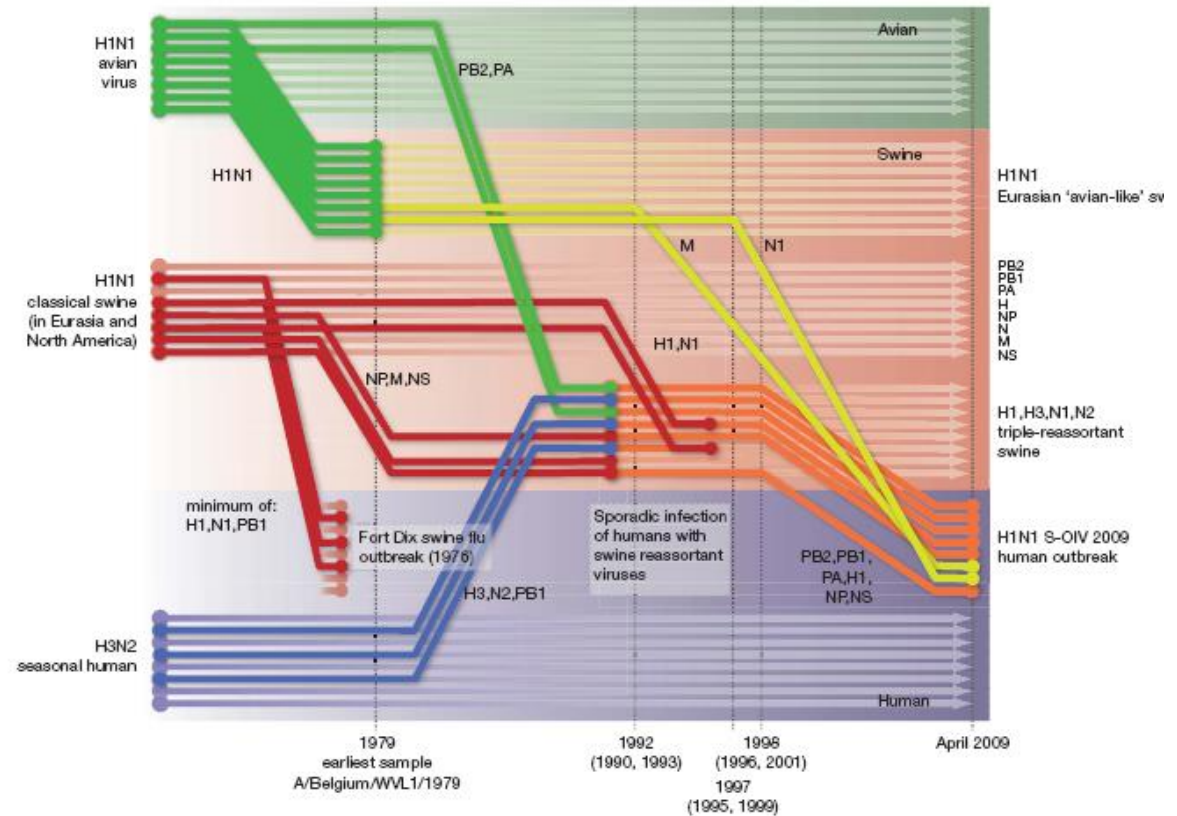
California Human  
H1N1 Cases



- Classical Swine –
- Avian – North Ame
- Seasonal H3N2
- Eurasian Swine Lineage

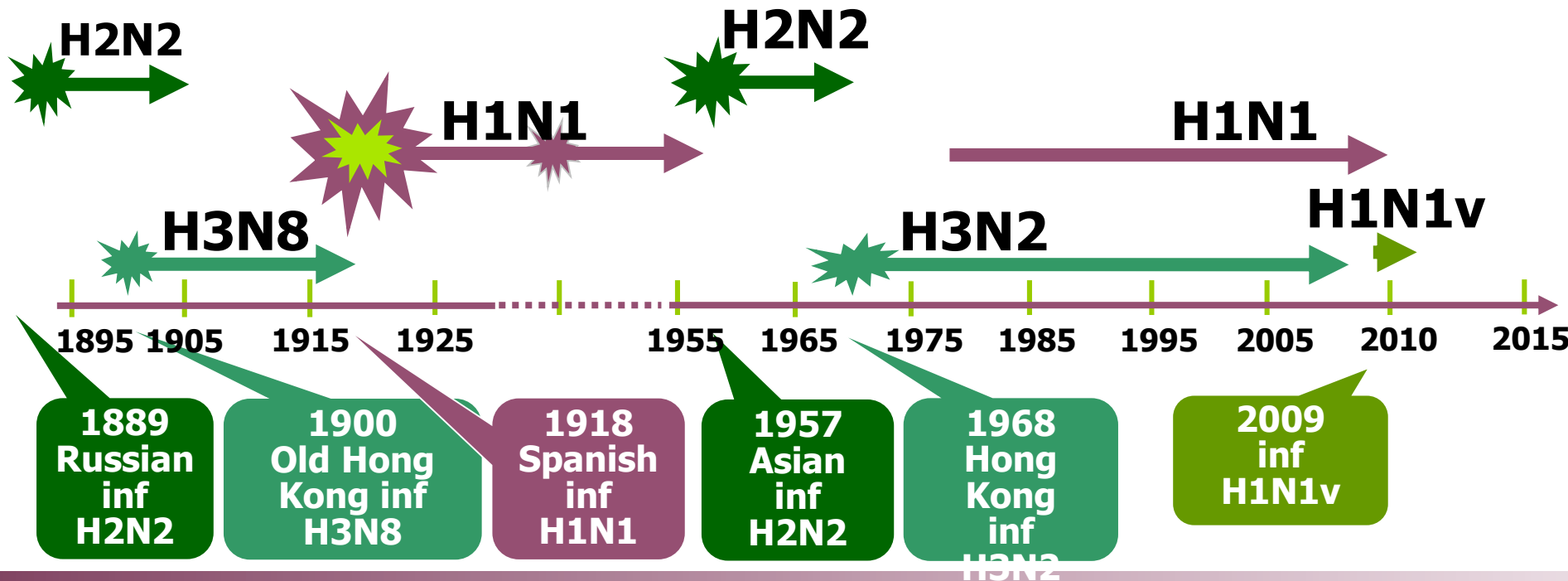
NATURE|Vol 459|25 June 2009

LETI

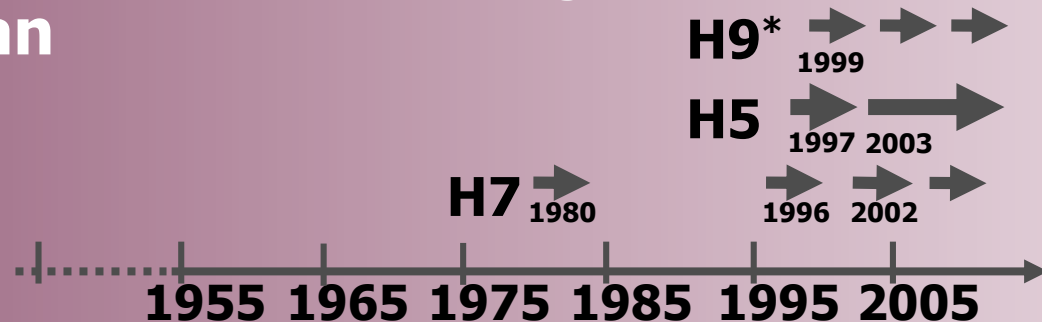




# Influenza Pandemileri



## Recorded new avian influenzas



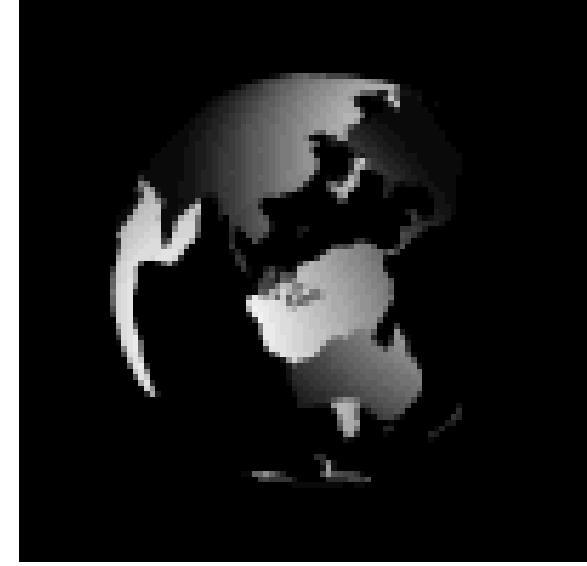
## Pandemi özellikleri

- Hastalığın paterni mevsimsel influenzadan farklı olabilir
- Normal influenza sezonu dışında da görülebilir; birden fazla dalga olabilir.
  - 12-18 hafta arasında sürebilir.
- Yeni pandemik virüs dolaşımdaki diğer influenza suşlarının yerini alır.
- Mevsimsel influenzada hastaneye yatış ve ölümlerin çoğu yaşlılarda ve altta yatan sağlık problemi olan kişilerde görülürken, pandemide **gençlerde ve sağlıklı kişilerde de** görülebilir.
  - Sonrasında pandemik suş, mevsimsel influenza A virüslerinin bir parçası olur ve baskın suş olabilir.
  - **Tipik mevsimsel influenza morbidite ve mortalite oranlarına pandemiye takip eden on yıl içerisinde kademeli olarak geri döner.**

# influenza pandemileri

- 1918-1919 İspanya gribi (kuş kaynaklı) A(H1N1)

- Bir- iki ay içinde 20-50 milyon ölüm
- Fetalite (öldürücülük) oranı: %2-3 (normal sezonal virüste < %0.1)
- 1. Dünya savaşı nedeniyle önce askerleri etkiledi, immün sistemleri zayıflamıştı
- Aşı geliştirilemedi



# influenza pandemileri

## 1957 Asya gribi (kuş kaynaklı) A H2N2

➤ Avian HA ve NA' larına sahipken her ikisi de insan reseptörlerine spesifite kazandı

➤ İlk vaka şubat ayında

➤ Mart: Tüm Çin

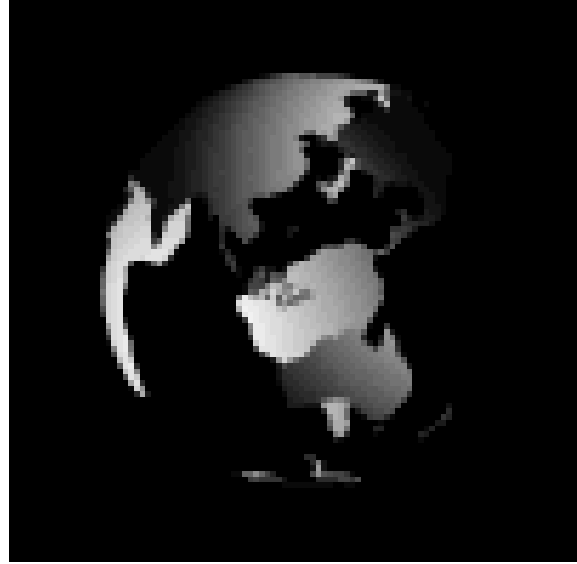
➤ Nisan: Hong Kong, Taiwan, Singapore, Borneo.

➤ Mayıs: Tüm Asya ve Avusturalya

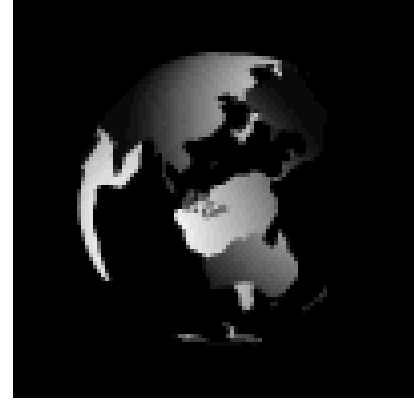
➤ Haziran: Afrika, Amerika ve Avrupa

• Virüs 6 haftada tüm Çin'e, 6 ay içinde tüm dünyaya yayıldı

- ( $R_0$  değeri: 1.5)
- 1-4 milyon ölüm
  - (fatalite hızı  $< 0.2$ )



# İnfluenza pandemileri



## 1968 Hong Kong gribi H2N2'ün yerini H3N2 aldı

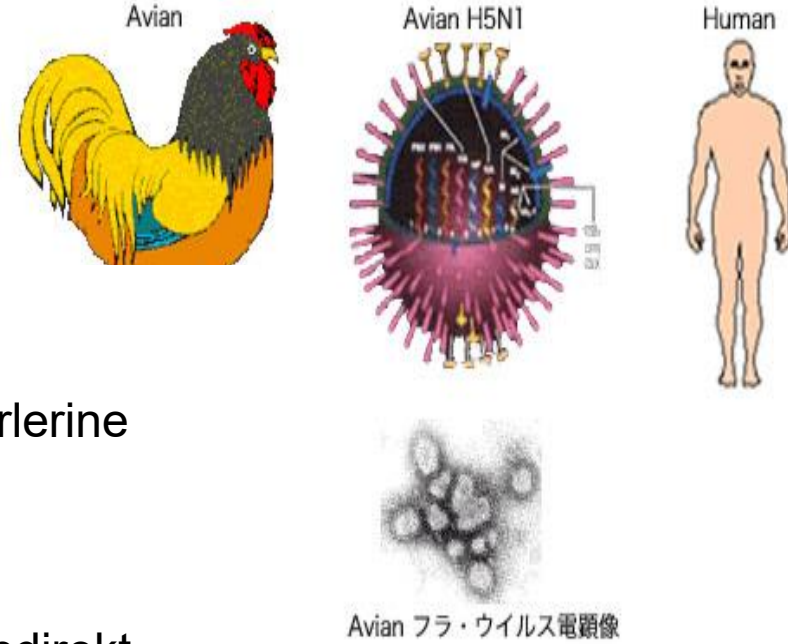
- H2N2(insan) x H3N2(avian)
- Tamamen yeni bir suş ortaya çıkmadı (**NA aynı kaldı**)  
(**yumuşak bir pandemi**)
- Başladığı güney Asya'da hızlı (Hong Kong'da yılın ilk aylarında), Avrupa'da yavaş yayılım
- **Mevcut aşı kısmi korunma sağladı (NA antikorları)**
- 1-4 milyon ölüm



## 2003-2010 Kuş (avian) gribi: H5N1

- Avian virüste mutasyon sonucu insan reseptörlerine uyum
- veya avian-insan reassortment
- Yayılım yabani göçmen kuşlarla direkt veya indirekt temasla kümes hayvanlarına

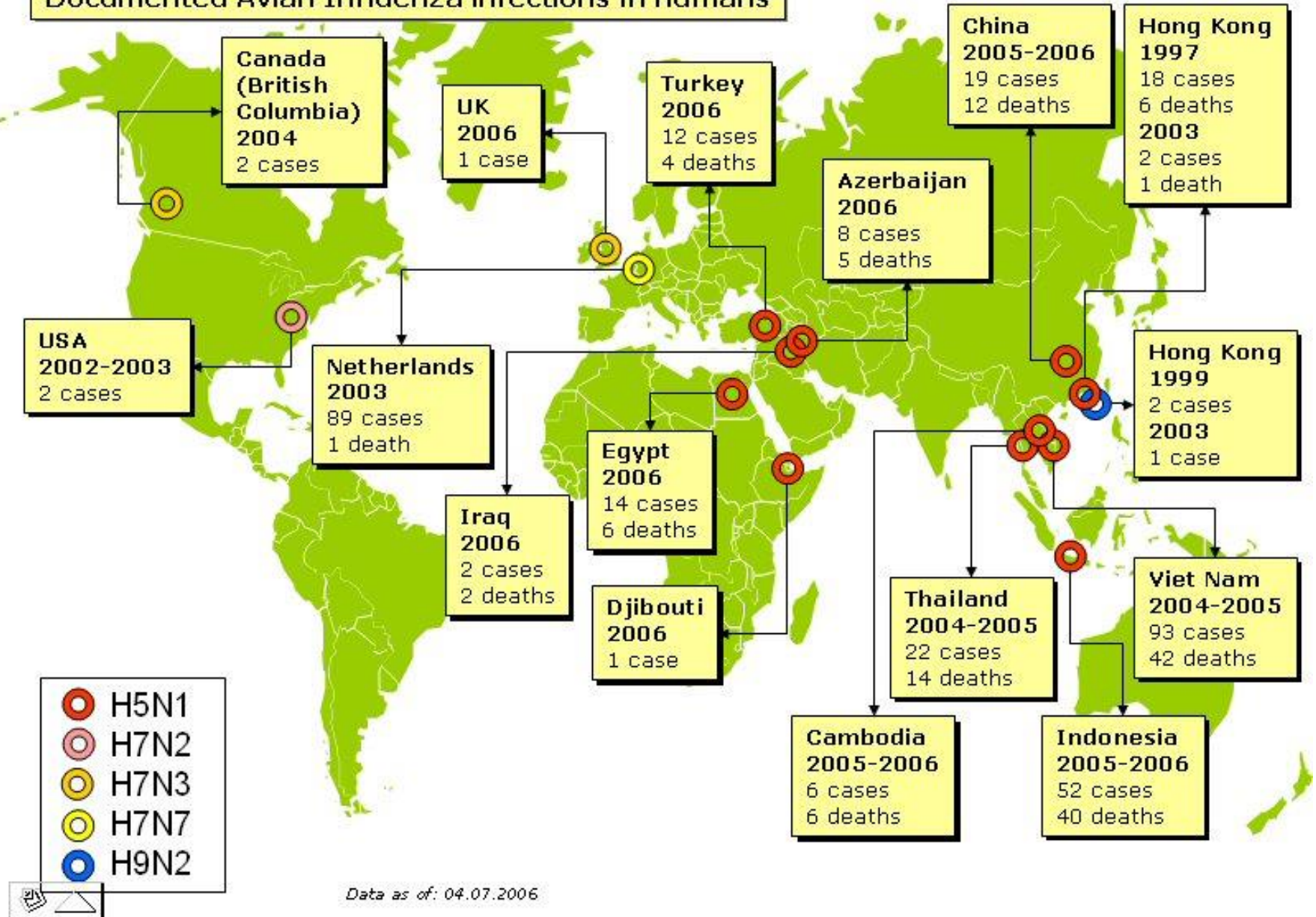
**insan-insan yayılımı görülmedi!!!  
sağlık çalışanları, tavukçuluk yapanlar  
tavuk imha ekiplerinde seropozitiflik**



Tavukçuluk yapanların %17'sinde, tavuk imha edenlerin %3'ünde, temaslı sağlık çalışanlarının %3.7'sinde, temas etmemiş sağlık çalışanlarının ise %0.7'sinde antikor saptanmıştır



## Documented Avian Influenza infections in humans



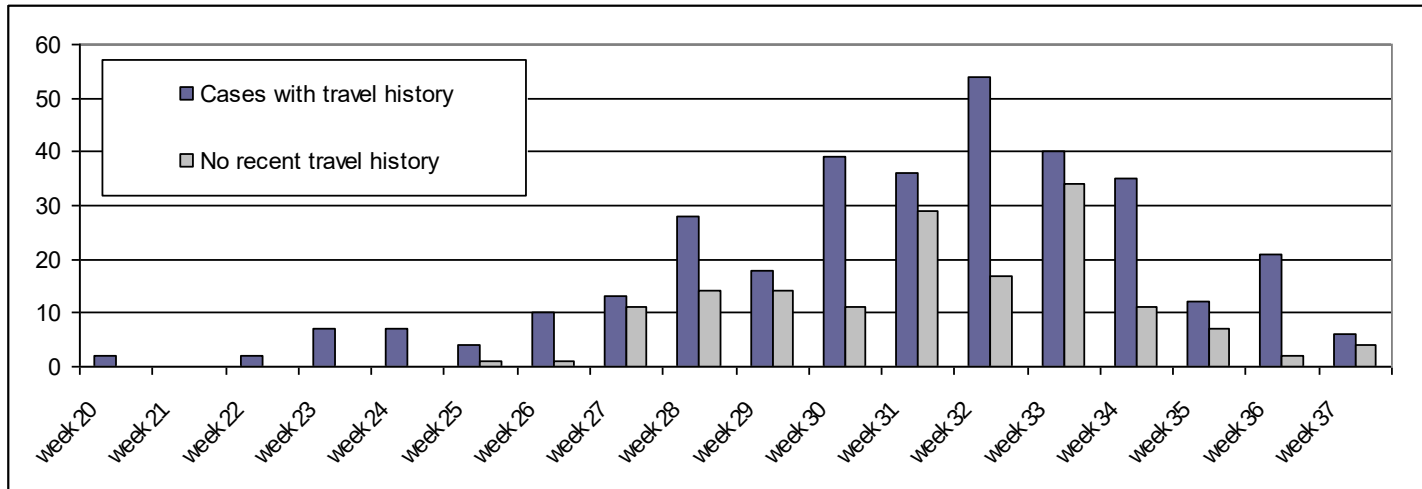
# influenza pandemileri

- **İnf A H1N1 pandemisi: 2009 Domuz gribi (A/California/7/2009)**
- Domuzlar insan ve kuş gribi virüsleriyle infekte olabilirler  
Dört ana subtip infeksiyon (**H1N1**, H1N2, H3N2 ve H3N1)
- 2005-2009 arası ABD’de 12 insanda enfeksiyon saptanmış,
- **2009 Domuz gribi:H1N1**
- Fetalite %0.02  
(sezonal mortalitede ılımlı bir artış; 1918’deki A(H1N1)’den daha düşük)



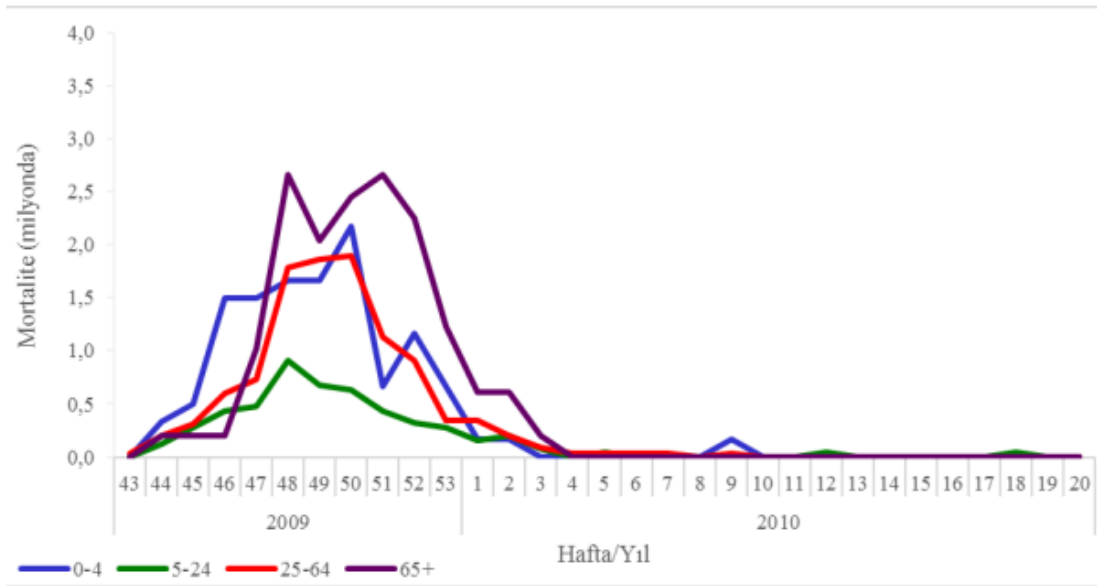
# İnfluenza pandemileri

- Ülkemizde İnf A H1N1 pandemisi: 2009 Domuz gribi
- 12 Nisan 2009 tarihinde virüsün tespiti ve DSÖ'nün pandemi ilanı
- 18 Mayıs 2009: Türkiye'de ilk vaka
- 18 Haziran 2009: ilk yerli vaka tespit edilmiştir

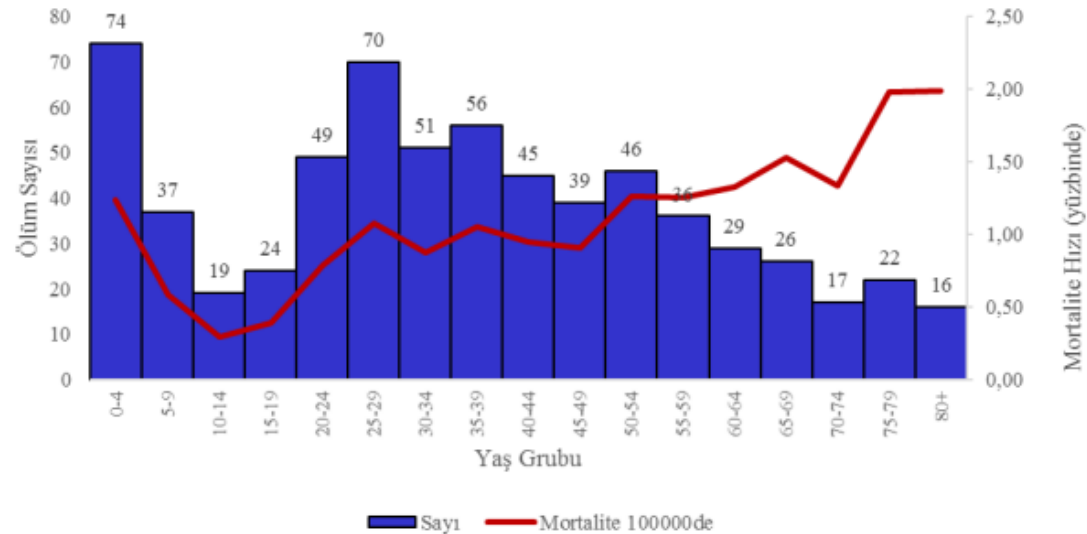


## İnf A H1N1 pandemisi: 2009 Domuz gribi

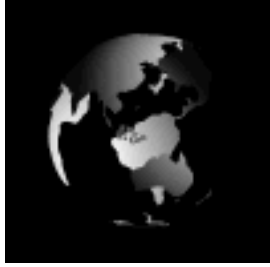
- Ölüm her yaş grubunda görülmekle birlikte, en fazla 65 yaş üstü grupta görülmüş,
- Bunu 0-4 yaş grubu takip etmiştir.
- En az 5-24 yaş grubu etkilenmiştir



Şekil 4. Yaş Gruplarına Göre Haftalık Mortalite Hızı, İnfluenza A(H1N1) Pandemisi, Türkiye 2009-2010







# Influenza pandemileri

- Onaltıncı yüzyıldan beri 10-50 yıl arasında değişen aralıklarla şiddeti ve etkileri farklı

Tablo 1. Yirminci ve Yirmibirinci Yüzyılda Yaşanan Dört Pandeminin Özellikleri

|                                                                                 | <b>İspanyol Gribi</b> | <b>Asya Gribi</b> | <b>Hong Kong Gribi</b> | <b>İnfluenza A(H1N1) 2009</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Yıl</b>                                                                      | 1918                  | 1957-1958         | 1968-1969              | 2009-2010                     |
| <b>Çıkış bölgesi</b>                                                            | Belirsiz              | Güney Çin         | Güney Çin              | Kuzey Amerika                 |
| <b>İnfluenza A virüs alt tipi (hayvan genetik girişi / rekombinasyon olayı)</b> | H1N1 (bilinmiyor)     | H2N2 (kuş)        | H3N2 (kuş)             | H1N1 (domuz)                  |
| → <b>Temel vaka üreme sayısı (<math>R_0</math>)</b>                             | 1,2-3,0               | 1,5               | 1,3-1,6                | 1,1-1,8                       |
| → <b>Tahmini vaka fatalite hızı</b>                                             | %2-3                  | <%0,2             | <%0,2                  | %0,02                         |
| <b>Dünya çapında atfedilen tahmini mortalite</b>                                | 20-50 milyon          | 1-4 milyon        | 1-4 milyon             | 100-400 bin                   |
| <b>Etkilenen yaş grupları</b>                                                   | Genç erişkinler       | Tüm yaş grupları  | Tüm yaş grupları       | Çocuklar ve genç erişkinler   |



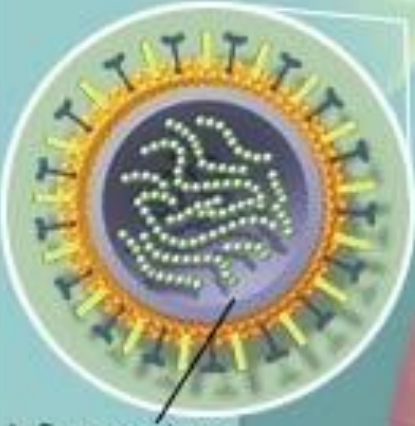
# Pandemilerde Laboratuvar

- Yoğun numune akışı nedeniyle, laboratuvarların sayı ve kapasiteleri yetersiz kalabilir
- Mevcut tanı testleri tanıda yararlı olmayabilir !
  - Yeni bir pandemi olduğunda, yeni bir virüs alt tipi ortaya çıkacağı için tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri net olamayacaktır.
- Bu nedenle Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan algoritmalara uygun, yeni suş için belirlenmiş kriterlere sahip güncel tanı yöntemleri kullanılmalıdır.

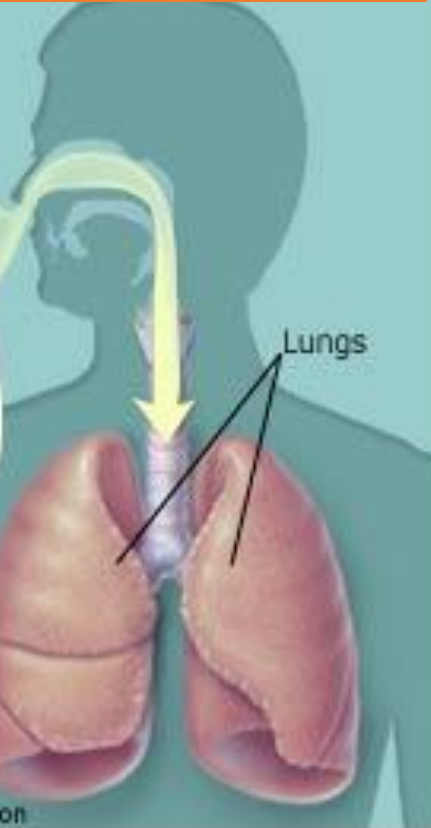
# Bulaş

Direkt damlacıkla veya kontamine olmuş el ve/veya hayvanların ürünleri ile ağız ve burun teması

Influenza enters through the nose and settles in the respiratory tract.



Influenza virus



Semptomlar başlamadan 1 gün önce ve 7 gün sonrası ( yaklaşık 8 gün)

Cansız yüzeylerde 2-8 saat infektif kalabilir



Aseptomatik kişiler ?

Kapalı alanlar (Okul, kışla, toplu taşıma vb.

İmmün düşük hastalarda ve çocuklarda; viral yük yüksek, saçılım daha uzun !

# Dikkat

- İmmün düşkün hastalarda
  - Viral saçılım **daha uzun** viral yük **daha fazla**
    - ➡ İnfluenza sezonu dışında enfeksiyonlar !
    - ➡ Dirençli virüs!
- Yoğun bakım ve pediatri kliniklerinde;
  - Nozokomiyal enfeksiyonlar

# İnaktivasyon

- 0°C'de 1 ay, 22°C'de 4 gün, 60°C'de 30 dakikada, **kaynatma ısısında 1-2 dakikada canlılıklarını kaybederler**
- Kimyasal ajanlara duyarlı  
Hidrojen peroksit, deterjanlar (sabun), iyot bazlı antiseptikler, alkol
- **Alkollü ıslak mendiller iyice ovuşturulursa etkilidir**
- İçme sularının klor düzeyi yeterli

# Epidemiyoloji

- Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından influenza surveyansı yapılmaktadır
- Olgu izlemi
  - Sentinel influenza surveyans sistemi
    - Her ilde belirlenen hekimler ve sağlık ocakları
      - Haftalık influenza benzeri hastalık sayısı
      - Haftada bir olgudan alınan örnek
  - Olgu bazlı raporlama
- Referans laboratuvarlara gönderilen örneklerin sonuçları haftalık olarak yayınlanmaktadır

# Ülkemizde Dolaşan Suşlar

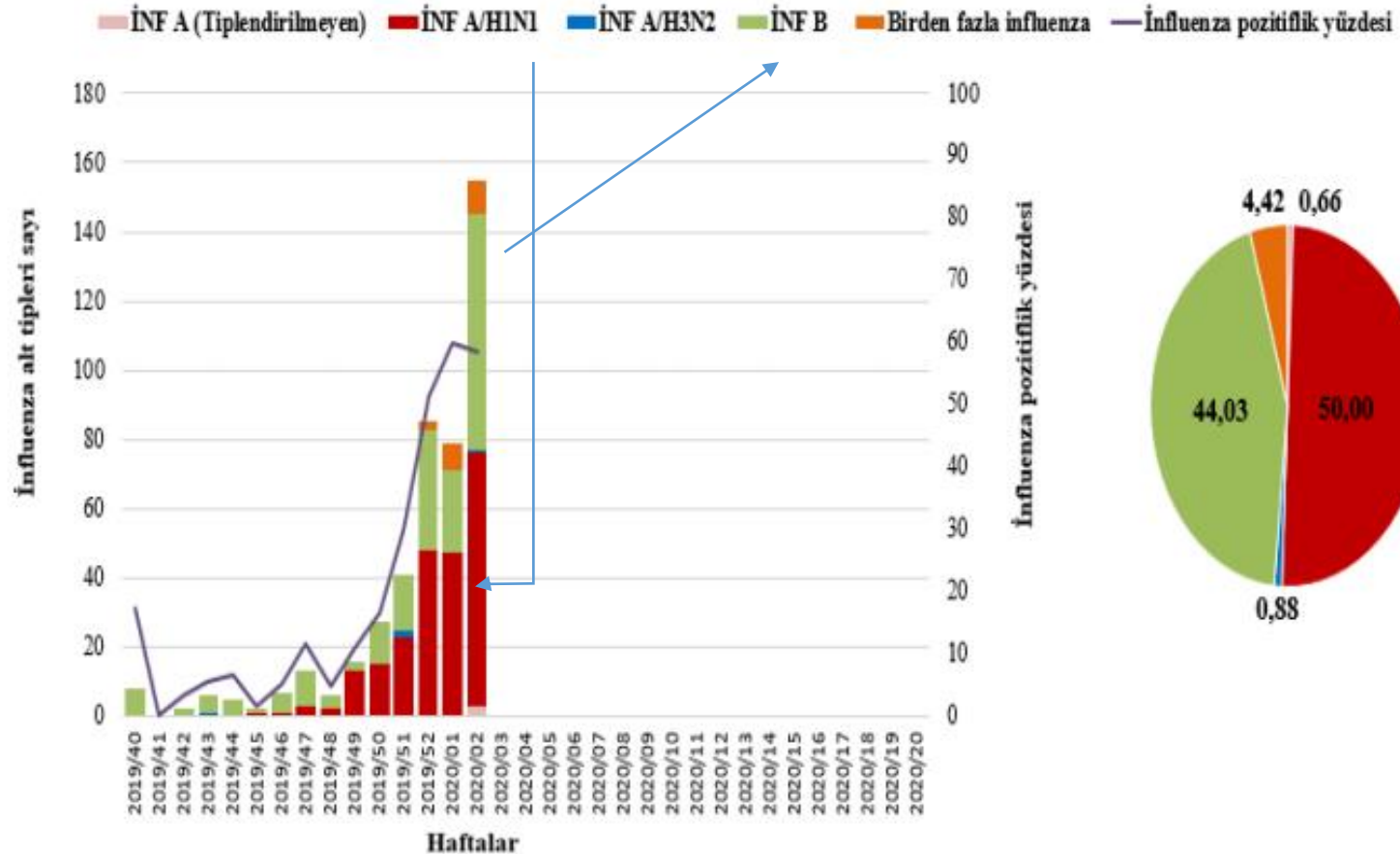
## 2019/20 Sezonu

- 2019/49. haftası(Kasımın son haftası): inf sezonu başlamıştır.  
(influenza pozitiflik hızının % 10 üzerine çıktığı hafta; Avrupa'ya göre iki hafta geç)
- 2019/45. başlangıçta inf B virüsü
- 2019/45. haftasından itibaren inf A(H1N1) virüsünün dolaşımda olduğu ve 2019/49. haftasından itibaren inf A(H1N1) virüslerinde artış
- İnf A(H1N1) ve inf B virüsleri birlikte
- baskın virüsler açısından bölgeler arasında farklılıklar:
  - Ege, Akdeniz, Güneydoğu Anadolu bölgelerinde inf B
  - Marmara ve İç Anadolu bölgesinde inf A (H1N1)
  - Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgesinde inf B ve A (H1N1) virüsleri birlikte
- yatan hastalar arasında influenza A(H1N1)'in daha baskın
  - İnfluenza A(H1N1) virüsü, influenza B'ye göre daha fazla yatışa neden olmaktadır.



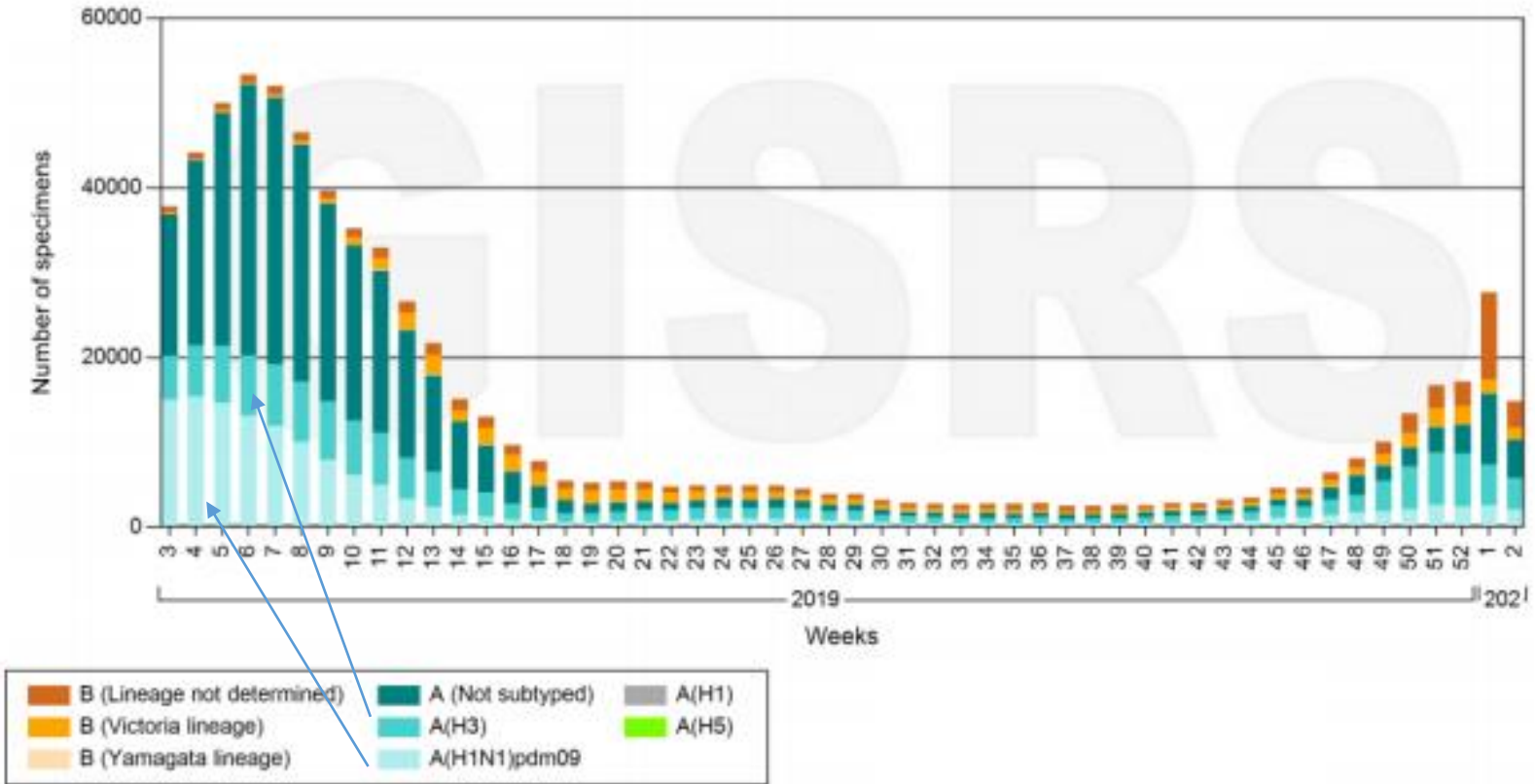
# Ülkemizde Dolaşan Suşlar

Sentinel ILI numunelerindeki influenza pozitiflik yüzdesi, influenza alt tipleri sayısı ve pozitif numunelerin alt tipinin yüzde dağılımı, 2019-2020 influenza sezonu.



# Dünyada Dolaşan Suşlar

Dünya'da influenza alt tiplerine göre pozitif numune sayısı, 2019/20 influenza sezonu.



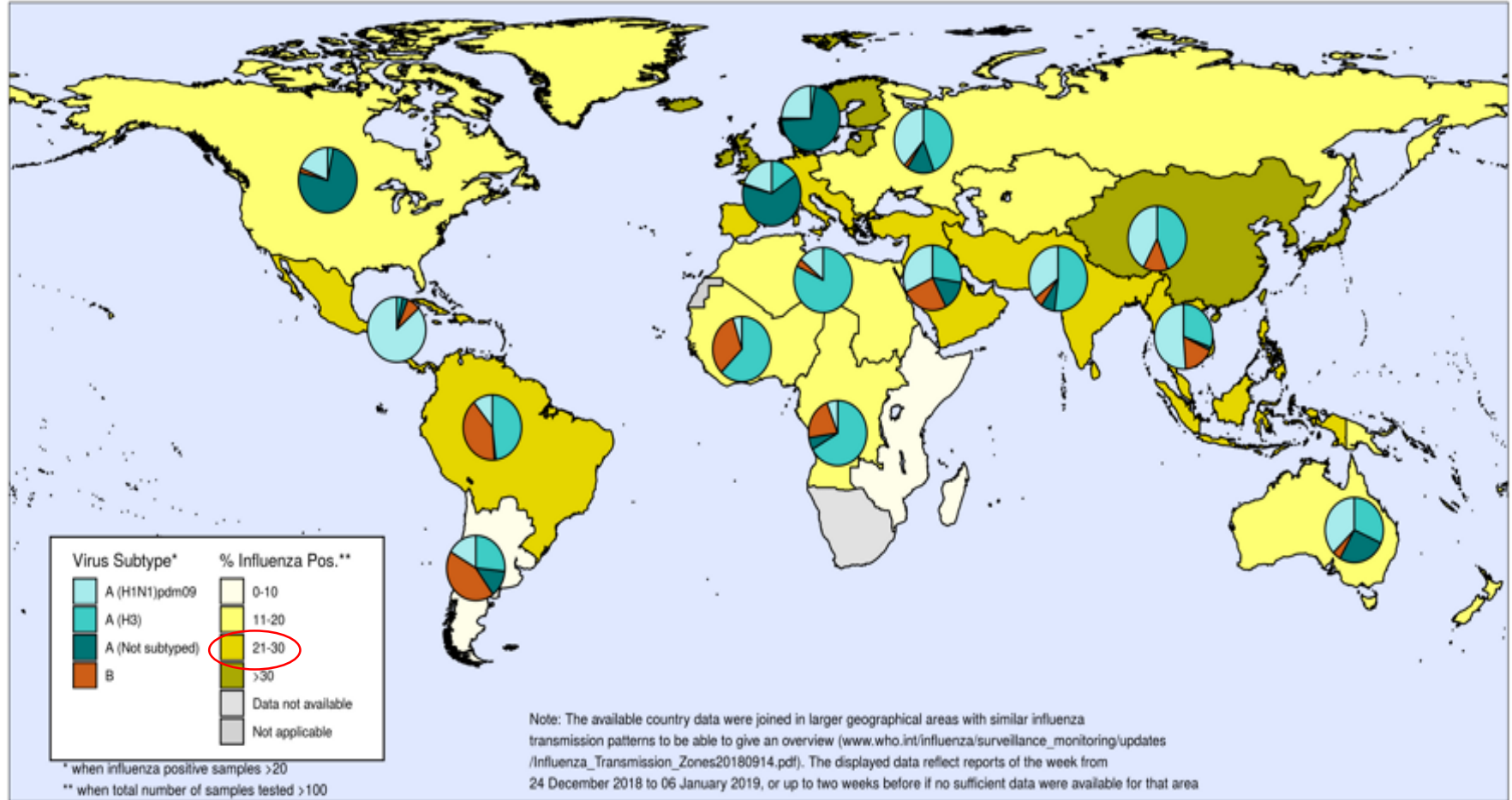
Data source: FluNet ( [www.who.int/flu-net](http://www.who.int/flu-net) ), GISRS

© World Health Organization 2020

# Dünyada Dolaşan Suşlar

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza  
By influenza transmission zone

Map generated on 17 January 2020



The boundaries and names shown and the designations used on this map 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 yet be full agreement.

Data source: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), FluNet ([www.who.int/flu-net](http://www.who.int/flu-net))  
Copyright WHO 2019. All rights reserved.

# Dünyada Dolaşan Suşlar

- 23 Aralık 2019 - 05 Ocak 2020, DSÖ
  - % 62.3 inf A ve % 37.7 influenza B
- Alt tip inf A
  - % 68.4 inf A (H3N2)
  - % 31.6 inf A (H1N1) pdm09
- B virüslerinden
  - % 99.4 B-Victoria soyuna
  - % 0.6 B-Yamagata soyuna aitti.

# VIRAL AND ATYPICAL BACTERIAL RESPIRATORY INFECTIONS OF INPATIENTS IN A UNIVERSITY HOSPITAL

Harun Ağca, Beyza Ener

Department of Medical Microbiology, Bursa Uludağ University, Bursa, Turkey

**Aim:** Respiratory viral and atypical bacterial agents lead to infections in a large spectrum, from mild symptoms to pneumoniae and respiratory failure. Mortality and morbidity rates increase in patients with malignancy, underlying chronic diseases and immunosuppression. In this study, it was aimed to detect multiple viral and bacterial agents in the respiratory samples of inpatients by real-time PCR (RT-PCR).

**Method:** Nasopharyngeal swab samples were taken by FLOQ Swabs (Copan, Italy) and transported to the laboratory by a special transport medium (UTM-RT, Copan, Italy), from the inpatients with respiratory infection symptoms at the Uludağ University Hospital between 01.12.2015 and 31.03.2018. Samples were extracted by EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Belgium) in EZ1 (Qiagen, Belgium) device. R-GENE® Real-Time PCR (Biomérieux, France) kit was used to detect Influenza A, Influenza B, RSV, human Meta-pneumo virus (hMPV), Rhino/Enterovirus, Adenovirus (AdV), human Bocavirus (hBoV), Corona virus (CoV), Parainfluenza virus (PIV), Chlamydia pneumoniae/Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila in Rotor-Gene Q (Qiagen, Belçika) Real-Time PCR device.

**Result:** Patients' ages were between 0-90 years. Patients' 177 (56.9%) were male and 134 (43.1%) were female. There were total 311 samples of which 214 (68.8%) were positive. In 93 (29.9%) samples more than one agents were detected. We detected a total of 360 agents including 338 viruses and 22 bacteria. Most frequent agents were; hBoV (n=64, 17.8%), Rhino/Enterovirus (n=56, 15.6%), Influenza A (n=48, 13.3%), RSV (n=47, 13.1%), ve AdV (n=40, 11.1%) (Table 1). These results show that causative agents which have antiviral or antibiotic treatment or prophylaxis like Influenza A, Influenza B, RSV, M. pneumoniae, C. pneumoniae and L. pneumophila are frequently seen. Rapid diagnosis of respiratory infections are important for the convenient treatment of inpatients with respiratory infections.

**Keywords:** Respiratory, infection, virus

## Causative agents of respiratory infections

| hBoV  | Rhino/<br>EV | Inf A | RSV   | AdV   | hCoV | PIV  | Inf B | hMPV | Ch/<br>My. | Leg. |
|-------|--------------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|------------|------|
| n=64  | n=56         | n=48  | n=47  | n=40  | n=35 | n=18 | n=17  | n=13 | n=17       | n=5  |
| 17.8% | 15.6%        | 13.3% | 13.1% | 11.1% | 9.7% | 5.0% | 4.7%  | 3.6% | 4.7%       | 1.4% |

Abbreviations: Inf A; Influenza A, Inf B; Influenza B, RSV; Respiratory syncytial virus, hMPV; human Meta-pneumo virus, Rhino/EV; Rhino/En-

Bursa Uludağ Üniversitesi'nde  
01.12.2015-31.03.2018 yıllarında;

311 örnek (%57 erkek, %43 kadın)

- Inf A oranı % 13
- Inf B oranı % 5

## Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı 2019-2020 Sezonu İnfluenza Virüs Dağılımı

|            | Eylül<br>(n=38) | Ekim<br>(n=59) | Kasım<br>(n=60) | Aralık<br>(n=66) | Ocak<br>(n=197) | Toplam<br>(n=420) |
|------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|
| İnf A*     | 0               | 0              | 0               | 0                | 33 (% 16.7)     | 33 (% 7.8)        |
| İnf A H1N1 | 0               | 0              | 2 (% 3.3)       | 4 (% 6.1)        | 41 (%20.8)      | 47 (% 11.1)       |
| İnf B      | 0               | 0              |                 | 1 (% 1.5)        | 11 (% 5.6)      | 12 (% 2.8)        |
| Toplam     | 0               | 0              | 2 (% 3.3)       | 5 (% 7.6)        | 85 (% 43.1)     | 92 (% 21.9)       |

Test sonucu İnf A olarak verilen tiplendirilemeyen örnek sayısı



# Spesifik Laboratuvar Tanı (Virolojik Tanı)





# Virolojik Tanı - Amaç

- Kesin tanı = tedavi şansı
- İzolasyon ve korunma önlemlerinin alınması
- Sürveyans
  - Enfeksiyonun yayılımını ve şiddetini izlemek
  - Klinik tablolar ve ölüm ilişkisini belirlemek
  - Toplumda sirkülasyondaki virüsleri belirlemek ve
  - Virolojik değişiklikleri izlemek
    - Patojeniteyi etkileyecek değişikliklerin saptanması
    - İlaç direncinin belirlenmesi
    - Aşı çalışmalarının yönlendirilmesi
    - Tanı testlerinin güvenilirliğinin belirlenmesi, gerekli ise değişikliklerin yapılması

# Tanı:

## Klinik Semptomlar varsa

- Ateş ( $>39^{\circ}\text{C}$ )
- Kas ve eklem ağrıları
- Halsizlik, bitkinlik
- Üşüme, titreme
- Baş ağrısı
- Kuru öksürük
- Boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşıрма, gözlerde kızarma ve akma
- Bazı hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal

- 
- Çeşitli spesifik tanı testleri mevcut

# Virolojik tanı yöntemleri

- Kültür – virüs izolasyonu
- Hızlı testler – Ag testleri
- NAT (RT-PCR)
- Serolojik tanı (Özgül antikor titresinde 4 katlık artış)
- ELISA

## Yaygın olarak kullanılan

### • Hızlı testler

PCR ile kıyaslandığında duyarlılık % 30-90

- DFA

### • RT-PCR

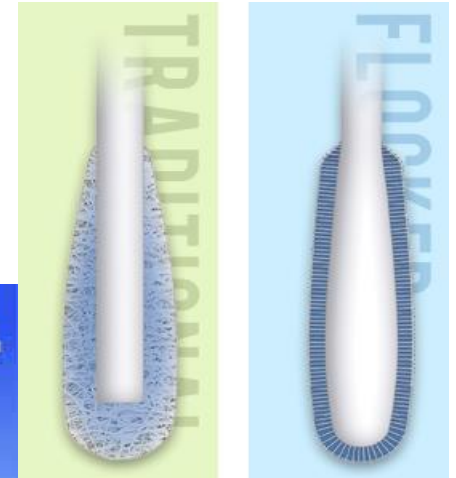
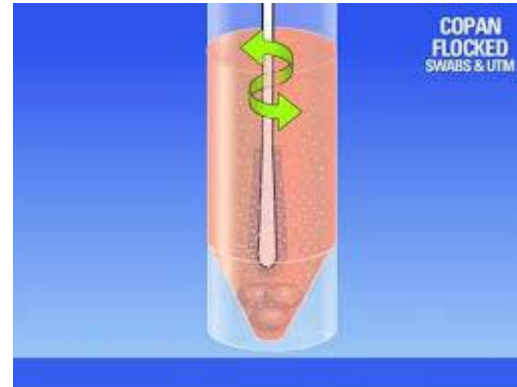


Önerilen rutin tanı yöntemi

- İnf A ve B
- H1N1v – kısmen tür spesifik

# Tanı testlerinin sonuçlarını etkileyen faktörler

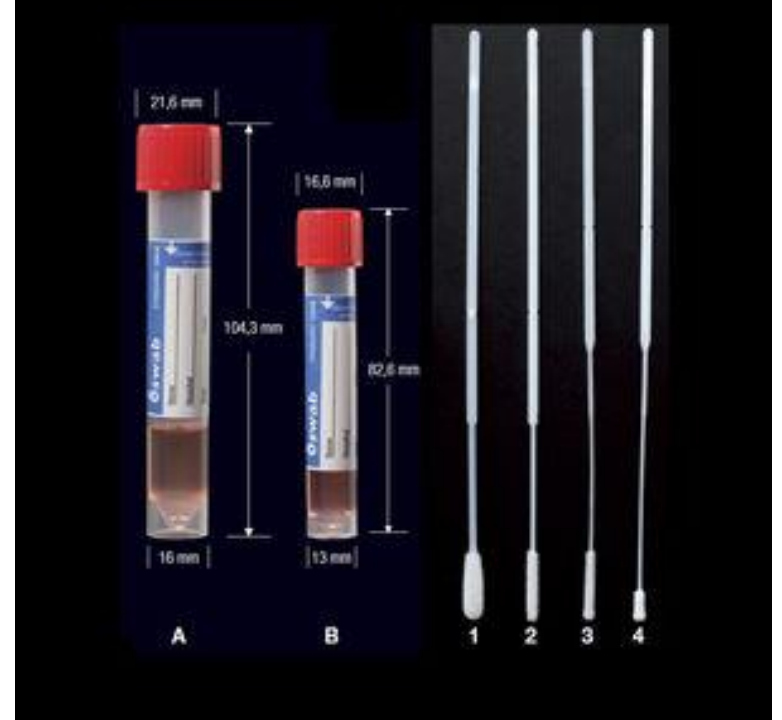
- Örneğin tipi, kalitesi
  - Nazofarenjial örnekler
  - Fırçamsı uçlu eküvyon
- Örneğin alım zamanı
  - Semptomların ilk 3-5 günü
- Örneğin transportu ve saklama koşulları
- Hastanın yaşı



# Tanı: hangi örnek ?



- ✓ Nazofaringeal sürüntü ideal,
- ✓ Nazal aspirat, nazal sürüntü ve orofaringeal sürüntü tercih edilmemekle birlikte kullanılabilir
- ✓ Balgam, bronkoalveolar lavaj ve endotrekeal aspirat kabul edilebilir örneklerdir.



Nazofarinkse kadar (yaklaşık 3-4 cm) ilerletilen swab bir-iki tur döndürülerek nazikçe çıkarılır, kırılma noktasından kırılır, taşıma besiyeri içeren tüpün içine yerleştirilerek kapağı kapatılır ve laboratuvara gönderilir

# Kimlere test yapılmalı?

**İnfluenza komplikasyonları için risk altında bulunan kişilere,  
hastaneye yatırılanlara ve salgın kontrolü gereken durumlarda  
tanı amaçlı testler uygulanmalıdır**

- Tanı ile
  - İzlem ve tedavi, enfeksiyon kontrolü değişecek ise
  - Yakın temaslıların durumunu değerlendirmede gerekli ise
    - Gebe
    - İmmün düşkün hasta
- Tedavi gerekiyorsa, test sonucu beklenmemelidir.

**Değişebilir !**



# Tanı testleri ne zaman yapılmalı?

- Hastalığın **ilk dört** gününde  
(antiviral almayanlarda semptomların başlamasından itibaren 9-10 gün kadar saptanabilir)
- **Küçük çocuklar ve immün düşkün kişiler (haftalar ile aylar) uzun süre test pozitif olabilir** (Viral saçılım uzun: İzolasyon ??)
- **klirik bulgulara göre tanı:** klasik bilgi olarak salgın anında erişkinlerde klinik influenza tanısı koymanın duyarlılığının %80-90 olduğu bildirilse de bazı kaynaklarda bu oran %34-79 arasında bildirilmiştir.

# Tanı testleri

## Virüs kültürü

- Orta duyarlılık ve en yüksek özgüllük;
- Zaman gerektirir; klinik yararı?
- Donanımlı laboratuvar ve deneyimli personel
- Test sonuçlarının doğrulanması veya sürveyans için
- Örneğin transport şartları !!!

# Tanı testleri

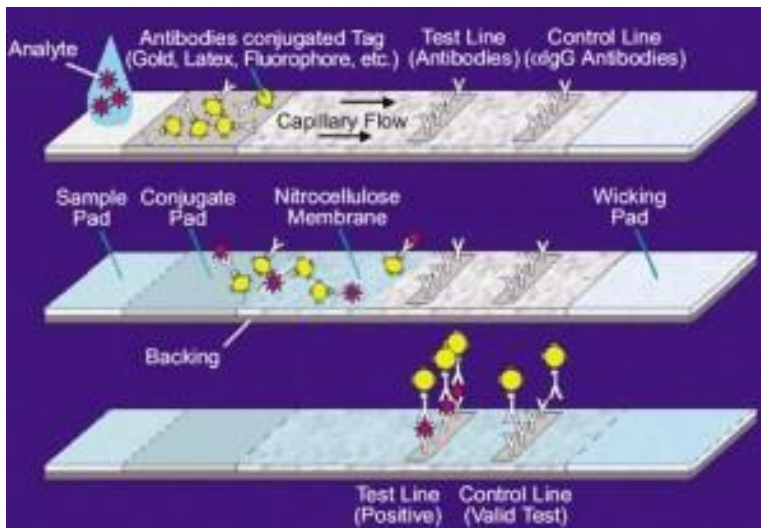
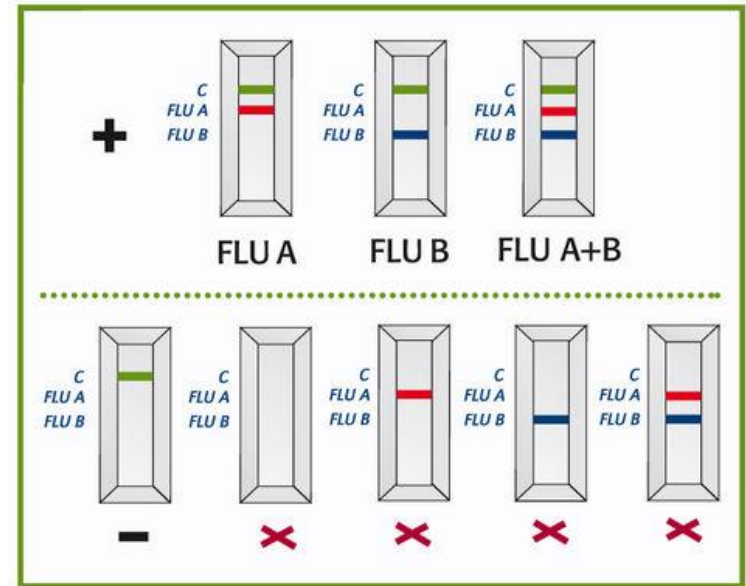
“rapid influenza diagnostic tests (RIDTs)”

## Hızlı antijen testleri:

(Duyarlılık: % 60-80; Özgüllük % 95 )

- Bağışık yanıtı uyaran viral antijenleri tespit eder
- İnfl A ve B virüslerini ayırt eder, ancak infl A alt tiplerini ayırt edemez
- Yaklaşık 10-15 dk içinde sonuç
- Test türüne ve dolaşan virüslerin türüne bağlı olarak duyarlılık ve özgüllükleri değişebilir
- *Çocuklarda yetişkinlerden* daha duyarlı
- Hasta başında uygulanabilir

# Hızlı antijen testleri : Lateral akım immünokromatografi (IC) yöntemi



# Hızlı antijen testleri :

| Influenza activity         | Positive predictive value <sup>a,b</sup> | Negative predictive value <sup>b,c</sup> |
|----------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Very low (summer)          | <u>Very low</u>                          | Very high                                |
| Low (early or late season) | Low to moderate                          | High                                     |
| High (community outbreaks) | High                                     | Low to moderate                          |
| Peak activity              | <u>Very high</u>                         | Low                                      |

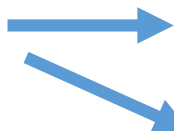
<sup>a</sup> Proportion of persons with positive test results who have influenza.

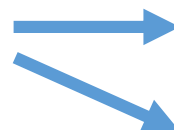
<sup>b</sup> Influenced by screening test sensitivity, specificity, and prevalence of influenza.

# Tanı testleri

## Hızlı antijen testleri:

### “rapid influenza diagnostic tests (RIDTs)”

- İnfluenza şüphesi olan hastanede yatan hastalarda önerilmez
- İnfluenza sezonu  pozitif : influenza enfeksiyonu  
negatif ise ve klinik şüphe varsa daha duyarlı yöntemlerle test tekrarı ve/veya klinik tanıya dayanarak tanı

İnfluenza sezonu dışında  pozitif : olası enfeksiyon ?? Tekrarla!  
negatif enfeksiyon yoktur

# Tanı testleri

## Moleküler testler;

- Viral genetik materyali tespit eden
- 1-2 saat içinde sonuç verir
- Yüksek duyarlılık ve özgüllük
- Hastaneye yatırılan hastaların tanısı için önerilmekte
- Maliyet nedeniyle her merkezde uygulanması zor
- Son yıllarda multipleks yöntemler : Sendromik yaklaşım  
“hızlı moleküler analizler”
  - Tüm solunum yolu viral hatta bakteriyel etkenlerine yönelik
  - Tek örnek çalışabilme; aynı gün sonuç
  - Çoklu etkenleri saptayabilir
  - İnf A alt türlerinin ayrımını kısmen sağlayabilir



# Multipleks Moleküler test sistemleri

**fast-track**   
DIAGNOSTICS  
TRUE POSITIVES. TRUE NEGATIVES.

**Gen***expert*

CLART by  
**GENOMICA**  
Zettia

**xTAG**

  
**GenMark** Dx

  
Patho**Finder**



**FilmArray**<sup>®</sup>  
The fastest way to better results.



**Seegene**

# FTD Respiratory pathogens 21



İnf A için iki test içerir:

- İnf A'nın tüm alt tiplerini tanımlayan (genel bir test)
- 2009 pandemik İnf A virüs (domuz kökenli) (spesifik olarak) **alt tipi H1N1'in NA genini hedef alan (ikinci bir test)**
- İnfluenza B: alt tiplere ayrılmaz, suşlarla (soylarla) sınıflandırılır.
  - Şu anda dolaşımdaki inf B virüsleri iki suştan (soydan) birine aittir: B/Yamagata ve B/Victoria

# Film array system



# Film array Solunum Paneli





# Film array RVP

## Viral Targets

|                              |   |                             |
|------------------------------|---|-----------------------------|
| Adenovirus                   | 2 | Influenza A/H1              |
| Coronavirus HKU1             | 3 | Influenza A/H3              |
| Coronavirus NL63             | 4 | Influenza A/H1-2009         |
| Coronavirus 229E             | 5 | Influenza B                 |
| Coronavirus OC43             |   | Parainfluenza Virus 1       |
| Human Metapneumovirus        |   | Parainfluenza Virus 2       |
| Human Rhinovirus/Enterovirus |   | Parainfluenza Virus 3       |
|                              |   | Parainfluenza Virus 4       |
| 1 Influenza A                |   | Respiratory Syncytial Virus |

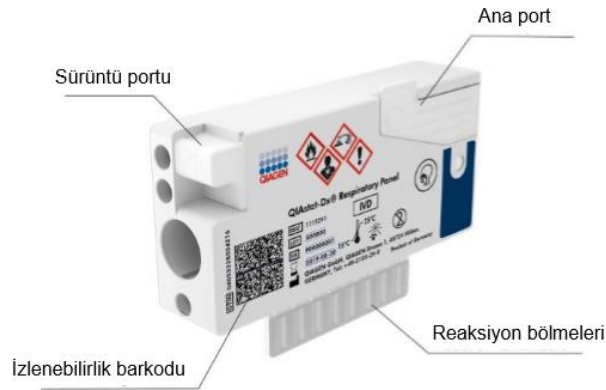
## Bacterial Targets

*Bordetella pertussis*  
*Chlamydia pneumoniae*  
*Mycoplasma pneumoniae*

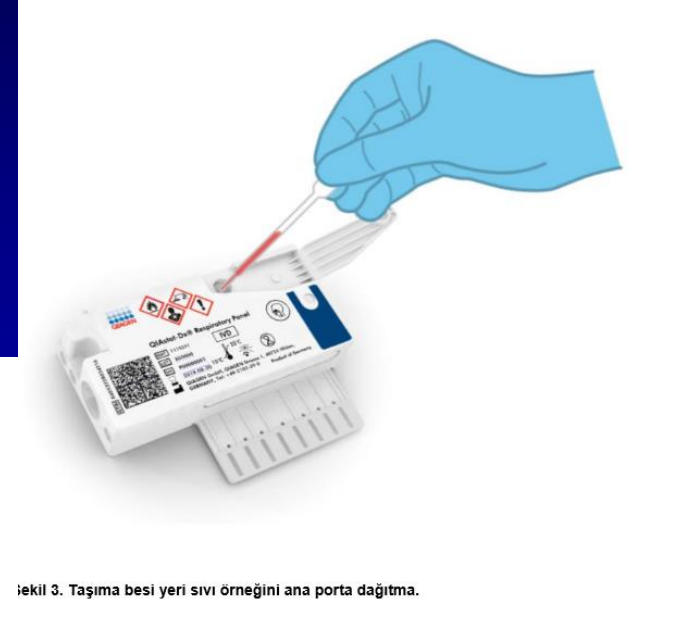
**17 Virüs**

**3 Bakteri**

# QIAstat Dx Respiratory Panel



QIAstat-Dx Respiratory Panel Cartridge'in düzeni ve özellik



Şekil 3. Taşıma besiyeri sıvı örneğini ana porta dağıtma.



**Tablo 1. QIAstat-Dx Respiratory Panel tarafından saptanan patojenler**

| Patojen                          | Sınıflandırma (genom tipi) |
|----------------------------------|----------------------------|
| İnfluenza A                      | Ortomiksovirüs (RNA)       |
| İnfluenza A, alt tip H1N1/2009   | Ortomiksovirüs (RNA)       |
| İnfluenza A alt tip H1           | Ortomiksovirüs (RNA)       |
| İnfluenza A alt tip H3           | Ortomiksovirüs (RNA)       |
| İnfluenza B                      | Ortomiksovirüs (RNA)       |
| Koronavirüs 229E                 | Koronavirüs (RNA)          |
| Koronavirüs HKU1                 | Koronavirüs (RNA)          |
| Koronavirüs NL63                 | Koronavirüs (RNA)          |
| Koronavirüs OC43                 | Koronavirüs (RNA)          |
| Parainfluenza Virüs 1            | Paramiksovirüs (RNA)       |
| Parainfluenza Virüs 2            | Paramiksovirüs (RNA)       |
| Parainfluenza Virüs 3            | Paramiksovirüs (RNA)       |
| Parainfluenza Virüs 4            | Paramiksovirüs (RNA)       |
| Respiratuvar Sinsityal Virüs A/B | Paramiksovirüs (RNA)       |
| İnsan Metapnömovirüs A/B         | Paramiksovirüs (RNA)       |
| Adenovirüs                       | Adenovirüs (DNA)           |
| Bocavirüs                        | Parvovirüs (DNA)           |
| Rhinovirus/Enterovirus           | Pikornavirüs (RNA)         |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>     | Bakteri (DNA)              |
| <i>Legionella pneumophila</i>    | Bakteri (DNA)              |
| <i>Bordetella pertussis</i>      | Bakteri (DNA)              |

**Not:** Enterovirüs ve Rinovirüs, QIAstat-Dx Respiratory Panel ile saptanır ancak ayırt edilmez.

Tablo 4. QIAstat-Dx Respiratory Panel performans verileri

|                                        | TP/(TP+FN) | Duyarlılık/PPA | %95 CI          | TN/(TN+FP) | Özgüllük/NPA | %95 CI          |
|----------------------------------------|------------|----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|
| <b>Toplam</b>                          | 462/475    | %97,3          | %95,4-<br>%98,4 | 187/190    | %98,4        | %95,5-<br>%99,5 |
| <b>Virüsler</b>                        |            |                |                 |            |              |                 |
| Adenovirüs                             | 35/36      | %97,2          | %85,8-<br>%99,5 | 659/662    | %99,5        | %98,7-<br>%99,8 |
| Bocavirüs                              | 4/4        | %100           | %51,0-<br>%100  | 693/694    | %99,9        | %99,2-<br>%100  |
| Koronavirüs 229E                       | 4/5        | %80,0          | %37,6-<br>%96,4 | 693/693    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| Koronavirüs HKU1                       | 8/8        | %100           | %67,6-<br>%100  | 690/690    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| Koronavirüs OC43                       | 10/10      | %100           | %72,2-<br>%100  | 688/688    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| Koronavirüs NL63                       | 22/24      | %91,7          | %74,2-<br>%97,7 | 674/674    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| İnsan<br>Rinovirüs/Enterovirüs         | 56/59      | %94,9          | %86,1-<br>%98,3 | 629/639    | %98,4        | %97,1-<br>%99,1 |
| İnsan<br>Metapnömovirüs                | 22/22      | %100           | %85,1-<br>%100  | 676/676    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| İnfluenza A H3N2                       | 36/36      | %100           | %90,4-<br>%100  | 662/662    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| İnfluenza A H1N1                       | 29/29      | %100           | %88,3-<br>%100  | 669/669    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| İnfluenza A H1-2009<br>suşu (pandemik) | 11/12      | %91,7          | %64,5-<br>%98,5 | 688/688    | %100         | %99,4-<br>%100  |
| İnfluenza B                            | 55/56      | %98,2          | %90,6-<br>%99,7 | 642/642    | %100         | %99,4-<br>%100  |



**Tablo 6. QIAstat-Dx Respiratory Panel ile test edilen farklı respiratuvar hedef suşları için elde edilen LoD değerleri**

| Patojen                        | Suş                    | Kaynak                   | Konsantrasyon                | Saptama oranı |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------|
| İnfluenza A H1N1               | A/New Jersey/8/76      | ATCC® VR-897             | 28,1 CEID <sub>50</sub> /ml  | 20/20         |
|                                | A/Brisbane/59/07       | ZeptoMetrix® 0810244CFHI | 0,04 TCID <sub>50</sub> /ml  | 19/20         |
|                                | A/Yeni Kaledonya/20/99 | ZeptoMetrix 0810036CFHI  | 4,6 TCID <sub>50</sub> /ml   | 19/20         |
| İnfluenza A H3N2               | A/Virginia/ATCC6/2012  | ATCC VR-1811             | 0,4 PFU/ml                   | 19/20         |
|                                | A/Wisconsin/67/2005    | ZeptoMetrix 0810252CFHI  | 2,5 TCID <sub>50</sub> /ml   | 20/20         |
|                                | A/Port Chalmers/1/73   | ATCC VR-810              | 791,1 CEID <sub>50</sub> /ml | 20/20         |
| İnfluenza A, alt tip H1N1/2009 | A/Virginia/ATCC1/2009  | ATCC VR-1736             | 2,6 PFU/ml                   | 20/20         |
|                                | A/SwineNY/03/2009      | ZeptoMetrix 0810249CFHI  | 14,1 TCID <sub>50</sub> /ml  | 20/20         |
| İnfluenza B                    | B/Virginia/ATCC5/2012  | ATCC VR-1807             | 0,08 PFU/ml                  | 20/20         |
|                                | B/FL/04/06             | ATCC VR-1804             | 34,8 CEID <sub>50</sub> /ml  | 19/20         |
|                                | B/Tayvan/2/62          | ATCC VR-295              | 28,1 CEID <sub>50</sub> /ml  | 20/20         |

# Sorunlar

- Yalancı pozitiflik?
- Gerçek etken mi?
- Kantitasyon gerekli mi?
- CT değerleri yol gösterici mi?
- Çoklu pozitif etkenleri nasıl yorumlayalım?
- Maliyet
- 7/24 ? Gece ve hafta sonu testlerin çalışılması?? deneyimli personel !

# Komplikasyonlar

- Altta yatan hastalığın alevlenmesi  
Astım, KOAH alevlenmesi
- Bronşit, sinüzit, otit
- İkincil bakteriyel pnömoni
- **Miyokardit, perikardit, ensefalit, ensefalopati**

# Respiratory viruses in patients with acute respiratory infections in the pediatric and adults intensive care units

Imran Saglik<sup>1</sup>, R. Can Sarinoglu<sup>1</sup>, D. Mutlu<sup>1</sup>, M. Cengiz<sup>2</sup>, O. Dursun<sup>3</sup>, N. Oygur<sup>3</sup>, A. Ramazanoglu<sup>2</sup>, D. Colak<sup>1</sup>

Show more

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.08.251>

[Get rights and content](#)

**Demographic and clinical characteristics of 42 ICU patients with ARI and positive for viral pathogen.**

| Characteristics          | Children<br>(n = 28) (%)      | Adult (n = 14)<br>(%)     | Total (n = 42)<br>(%)        |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Male                     | 13 (46.4)                     | 10 (71.4)                 | 23 (54.8)                    |
| Female                   | 15 (53.6)                     | 4 (28.6)                  | 19 (45.2)                    |
| Age, median (range)      | 49.5 day (4<br>day–15.4 year) | 52.7 year<br>(23–84 year) | 1.33 year (4<br>day–84 year) |
| Pneumonia                | 7 (25.0)                      | 5 (35.7)                  | 12 (28.6)                    |
| Respiratory failure      | 12 (42.8)                     | 8 (57.1)                  | 20 (47.6)                    |
| Bronchiolitis            | 5 (17.8)                      | 0 <sup>a</sup>            | 5 (11.9)                     |
| Other                    | 4 (14.3)                      | 1 <sup>a</sup>            | 5 (11.9)                     |
| Oxygen support           | 15 (53.6)                     | 12 (85.7)                 | 27 (64.3)                    |
| Mechanical ventilation   | 4 (14.3)                      | 9 (64.3)                  | 13 (30.9)                    |
| Mortality rates          | 2 (7.1)                       | 4 (28.6)                  | 6 (35.7)                     |
| INF viruses              | 9 (32.1)                      | 12 (85.7)                 | 21 (50.0)                    |
| INF A/H1                 | 3 (10.7)                      | 8 (57.1)                  | 11 (26.2)                    |
| INF A/H3                 | 2 (7.1)                       | 1 <sup>a</sup>            | 4 (9.5)                      |
| INF A                    | 1 <sup>a</sup>                | 1 <sup>a</sup>            | 2 (4.8)                      |
| INF B                    | 3 (10.7)                      | 2 (14.3)                  | 7 (16.6)                     |
| Rhinovirus               | 9 (32.1)                      | 5 (35.7)                  | 14 (33.3)                    |
| RSV                      | 9 (32.1)                      | 4 (28.6)                  | 13 (30.9)                    |
| Parainfluenza virus 1, 3 | 3 (10.7)                      | 1 <sup>a</sup>            | 4 (9.5)                      |
| Adenovirus               | 2 (7.1)                       | 1 <sup>a</sup>            | 3 (7.1)                      |
| Metapneumovirus          | 1 <sup>a</sup>                | 0                         | 1 <sup>a</sup>               |
| Viral coinfections       | 5 (17.8)                      | 6 (42.8)                  | 11 (26.2)                    |

<sup>a</sup> Not calculated.

## P-319 RENAL COMPLICATIONS OF SEASONAL INFLUENZA VIRUS INFECTIONS

Özlem Sert<sup>1</sup>, Elif Çomak<sup>2</sup>, Nilgün Erkek<sup>3</sup>, İmran Saçılık<sup>4</sup>, Dilek Çolak<sup>4</sup>, Derya Mutlu<sup>4</sup>, Gülşah Kaya Aksoy<sup>2</sup>, Mustafa Koyun<sup>2</sup>, Sema Akman<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Akdeniz University School Of Medicine Department Of Pediatrics, Turkey; <sup>2</sup> Akdeniz University School Of Medicine Department Of Pediatric Nephrology, Turkey; <sup>3</sup> Akdeniz University School Of Medicine Department Of Pediatric Emergency Care, Turkey; <sup>4</sup> Akdeniz University School Of Medicine Department Of Medical Microbiology, Turkey

**Introduction:** Renal complications of seasonal influenza A virus are uncommon and have been reported primarily as single cases or small series of patients. The aim of this study was to determine the incidence of renal complications of seasonal influenza infections in children.

**Material and methods:** Influenza test findings in nasopharyngeal swabs, which were performed between September 2015 and March 2016 at the virology laboratory of our institution, by determining influenza antigens or using PCR method, were interpreted. The children having positive influenza test results were included in the study. The medical records of these children were evaluated retrospectively.

**Results:** A total of 568 patients with positive influenza test results have been included in the study. Median age was 54.5 (1–216) months. One hundred fifty-nine patients (%28.0) had an underlying chronic disease (renal, cardiac, pulmonary, haematological, oncological, endocrine, neurological, rheumatological, immunological, metabolic or genetic disease). 41 (7.2%) of them had renal complications. 3 patients had acute renal

---

failure, 2 had acute glomerulonephritis. Thirty had proteinuria, 2 had isolated hematuria, and 4 had both hematuria and proteinuria. Median age of the patients with renal complications were 83.9 (7–216) months. Renal complication rate of children with underlying chronic medical condition was higher than that of patients without underlying chronic medical condition (13.8% vs 4.6%,  $p = 0.000$ , OR: 3.29). 9 patients have been followed up in intensive care unit; 2 of them had proteinuria as renal complication; one died following sepsis.

**Conclusions:** Although most of influenza infections are self-limited, especially patients with underlying diseases are at increased risk for renal complications, which should be considered during seasonal epidemics of influenza infections.

**İnf virüs pozitif 568 çocuk hasta renal komplikasyon gelişme sıklığı;**

- **%28 altta yatan hastalığı var, bunların; %7.2'sinde renal komplikasyon gelişti**
- **Altta yatan hastalığı olanlarda renal komplikasyon gelişme oranı anlamlı olarak yüksek (p=0.0001)**

# Re-infeksiyonlar

- Re-infeksiyondan korunma: IgG ve IgA
  - IgG uzun süreli
  - IgA daha etkin koruma
- HA ve NA karşı oluşan antikorlar korunmada önemli
- HA : tutunma ve penetrasyon (daha önemli)
- NA: Dokulardaki siyalik asit ve N-asetil nöroaminik asit bağlarını parçalayarak virüsün hücreye tutunması, olgunlaşan virionların yayılması

# Pandemik stratejiler, direkt kontrol önlemleri

## AŞI

- Koruyucu
- Epidemiyolojik verilerle uyumlu
- Sezondan önce
- Yüksek risk politikası

## ANTİVİRALLER

- Tedavi edici (ve profilaktik)
- Spesifik tanı gerekli
- Mümkün olan en kısa sürede
- Direnç oranları



# Antiviral Tedavi

- **Amantadine (Symmetrel)**
- **Rimantadine (Flumadine)**
- **Zanamivir (Relenza)**
- **Oseltamivir (Tamiflu)**

# Amantadine-Rimantadin

- İnfluenza A'ya etkili (H5N1 genelde her iki antivirale dirençli)
- M2 inhibisyonu

## Etki Mekanizması

- M2 İnfluenza A'nın lipid tabakası altında
- Virüsün hücre içine girişini ve hücre içine giren virüsün protein kılıftan soyunmasını engellerler
- M2 inhibisyonu ile **erken viral replikasyon engellenir**
- Tedavide etkinlikleri % 70-90
- Profilaksi etkinlikleri %30

# Nöraminidaz İnhibitörleri

## Oseltamivir, Zanamivir

- İnfluenza A ve İnfluenza B'ye etkilidir
- Nöraminidaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler
- Hücre dışındaki virüs mün tabakayı eritemeyeceği için solunum sistemi hücrelerine adsorbe olamaz
- Nöroaminidazın bloke olması hücre içinde çoğalan virüsün konak hücreden salınımını engeller
- Yeni oluşan ve hücre dışına salınan virüslerin aggregasyonuna neden olurlar

# Influenza A'da nöraminidaz inhibitörlerine direnç mutasyonları

R152K –  
Catalytic mutation

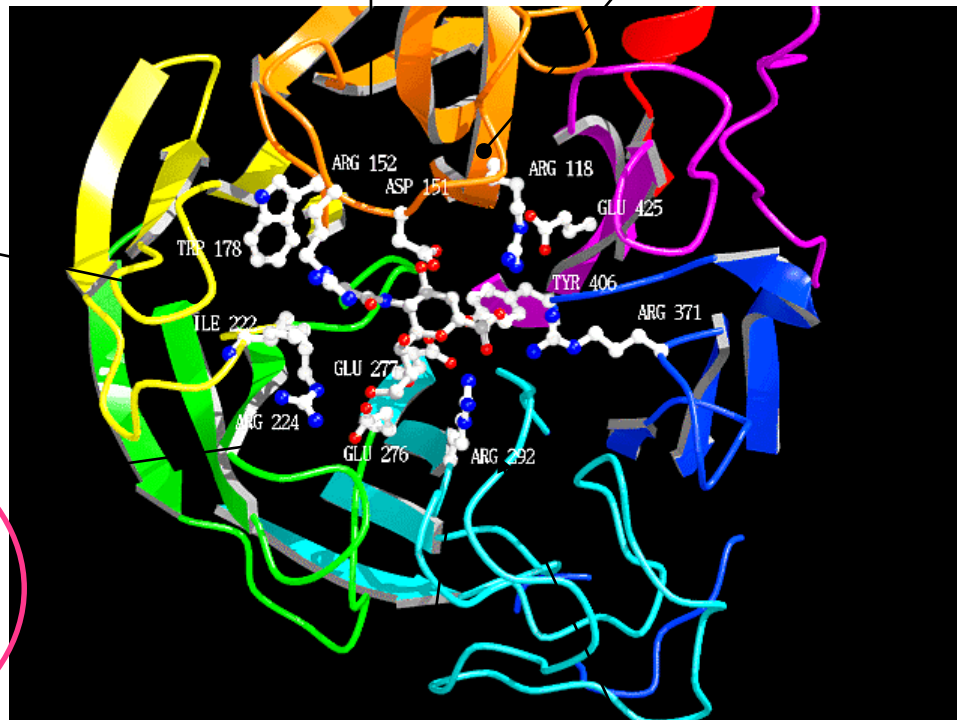
E119V –  
Framework mutation

D198N-  
Framework mutation

H274Y (N2)  
H275Y (N1)  
Framework mutation

Asn294Ser-  
Framework mutation ?

R292K-  
Catalytic mutation

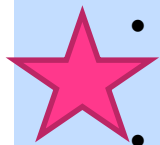


# H1N1v - Oseltamivir Direnci

- Nadir
- Oluşturduğu hastalık, duyarlı suş ile aynı
- Zanamivir duyarlı

## Direnç saptanan olgular:

- temas sonrası kullanım
  - immün düşkün hasta
  - oseltamivir tedavisi normal hasta
  - oseltamivir almamış kişi
- } Nadir



- İmmün düşkün hasta ve oseltamivir almasına rağmen virüs saçılımı devam ediyorsa
- Temas sonrası oseltamivir almasına rağmen hastalık gelişmişse

## Ülkemizde Direnç 2019-2020

İnfluenza surveyansı:

- Sezonun başından bu yana 91 virüs test edilmiş (52 A(H3N2), 27 A(H1N1), 12 B virüsü).
- tümü oseltamivire duyarlı

