

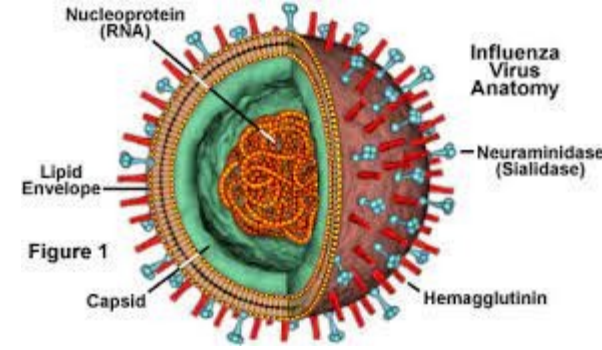
İNFLUENZA

Dr. Öğretim Üyesi Derya Yapar
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Influenza virüsü

- Orthomyxoviridae ailesi
- Sekiz segmentli negatif kutuplu RNA



- Matris proteini (M1)
- Nükleoprotein (NP)

} dahil olmak üzere çekirdek proteinlerindeki antijenik farklılıklar ile dört tipe (A, B, C ve D) ayrılır

- Viral integral membran proteini: 3 tip
- Hemagglutinin (HA): 18 tip
- Nöraminidaz (NA): 11 tip
- Matris 2 (M2)

} Influenza A virüsünün toplanması ve tomurcuklanması için önemli



İnfluenza-Pandemisi



H1N1 1918'de "İspanyol" H1N1



1957'de "Asya" H2N2



1968'de "Hong Kong" H3N2

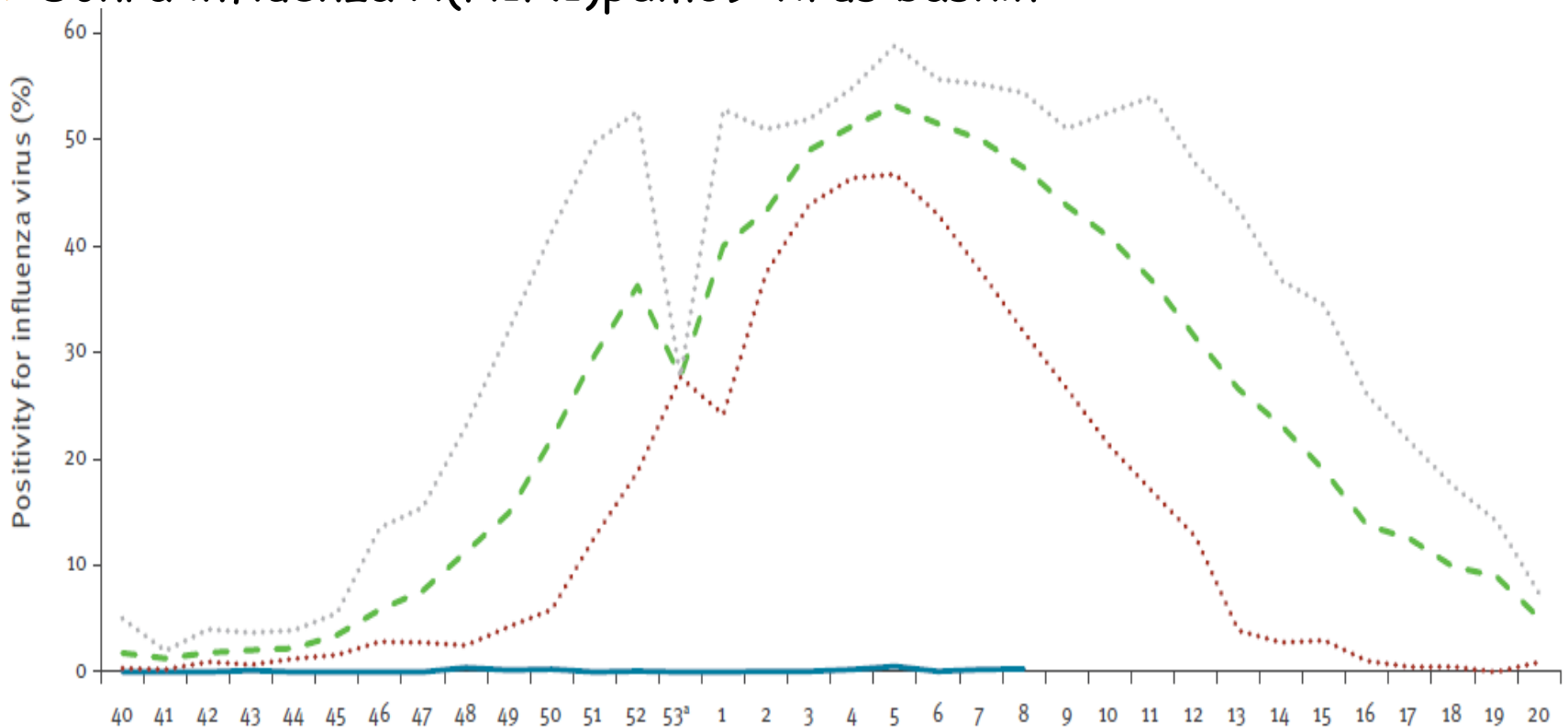


2009'da "Domuz gribi"
pandemisi H1N1



COVID-19 Pandemisi Sırasında Grip ve Diğer Solunum Yolu Virüsü Aktivitesindeki Değişiklikler — ABD, 2020-2021

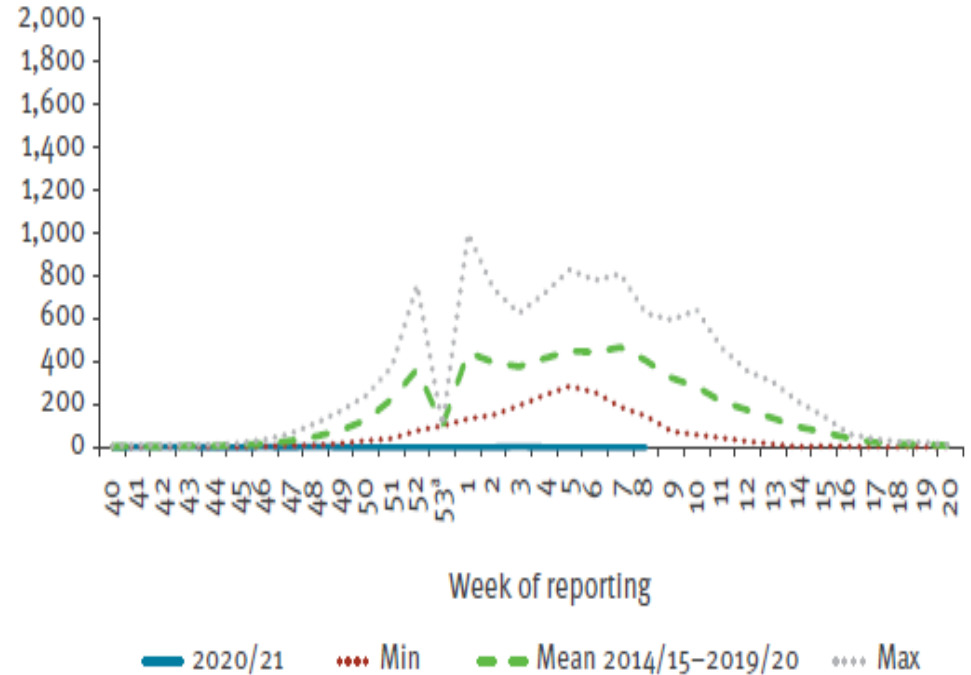
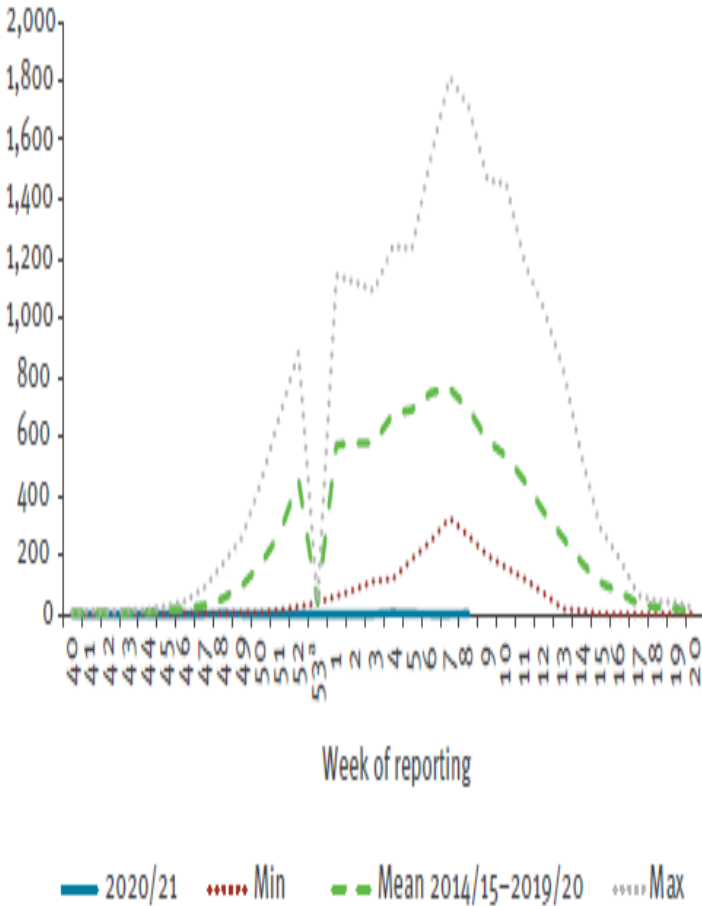
- 2019-2020 ABD influenza mevsiminde
- Önce influenza B/Victoria virüsleri
- Sonra influenza A(H1N1)pdm09 virüs baskın



Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic-USA 2020-2021

2020 40. hafta-2021 ilk 8 hafta

İnfluenza yatan ve ybü hasta sayıları belirgin azalmış



Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic-USA 2020-2021

Influenza-Epidemiyoloji

- 2016
- Küresel olarak 32,1 milyon alt solunum yolu enfeksiyonu



5,7 milyon influenza ile ilişkili yatış

Lafond KE. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis. 2021

Influenza'nın yıllık maliyeti

- ABD'de 11,2 milyar \$(6,3-25,3 milyar \$)
- Avrupa'da 6-14 milyar €

S K Ofori. Economic evaluations of interventions against influenza at workplaces: systematic review, *Occupational Med.* 2022.

RESEARCH ARTICLE

Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis

İnfluenza ile ilişkili hospitalizasyon oranı

- Yaşlılarda 5 kat yüksek
- Ama hastaneye yatış ve atakların çoğu genç yetişkinler arasında

Epizodlar

- %75 (24 milyon) herhangi bir alt tipteki influenza A
- %25 (8 milyon) influenza B virüsleriyle ilişkili

Influenza ve iklim

- Ilıman bölgelerde, grip salgınları kış aylarında
- Subtropikal ve tropik bölgelerde influenza mevsimselliği daha zayıf; yılın çeşitli zamanlarında ve hatta yıl boyunca dolaşımında

1. Melatonin/Vitamin D seviyelerindeki mevsimsel değişikliklerin bulaşıcı ajanlara karşı konak bağışıklığını etkilenmesi
2. Kış aylarında daha fazla kapalı alanda vakit geçirilmesi, okulların yaz aylarında tatil olması gibi davranışsal değişiklikler
3. Nem gibi farklı çevresel koşullar altında influenza virüsünün hayatta kalmasındaki değişiklikler

Bulaş yolları



Direkt:

- Büyük damlacıklar (≥ 100 mikron) (1,83 m)
- Aerosoller (< 100 mikron)

İndirekt: Kontamine yüzey aracılığı ile



İnfluenza'da öncelikli risk grupları

Birinci Derecede Öncelikli Gruplar

- 65 yaş ve üzerindeki kişiler
- Gebeler ve lohusalar
- 6 ay-18 yaş arasında olup uzun süre aspirin kullananlar
- Diyabet hastalığı dâhil herhangi bir metabolik hastalığı olanlar
- Astım dâhil kronik solunum yolu hastalığı olanlar
- Kronik böbrek hastalığı olanlar
- Kronik kalp ve damar sistemi hastalığı olanlar
- İmmünsüprese kişiler (kronik kan hastalığı, immünsupresif ilaç kullanımı, kanser hastaları, HIV/AIDS hastaları)
- Huzurevi, bakımevi vb. ortamlarda yaşayanlar
- Morbid obez olanlar ($VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$)



İnfluenza'da öncelikli risk grupları

İkinci Derecede Öncelikli Gruplar

- 6-59 ay arası çocuklar
- Huzurevi, bakımevi vb. ortamlarda çalışanlar
- Sağlık personeli ve sağlık kurumlarında çalışanlar
- Kronik bakım gerektiren nörolojik hastalığı olanlar



Klinik

Hastalık şiddeti ve klinik belirtiler

Yaş

Konakçı

Virüs tipi/alt tipine göre

- Asemptomatik enfeksiyon
- Üst solunum yolu hastalığı: Çocuklarda AOM, sinüzit



Klinik

Hastalık şiddeti ve klinik belirtiler yaş, konakçı, virüs tipi/alt tipine göre

Nonkomplike influenza

- Ani başlayan ateş, öksürük, titreme, kas ağrıları, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı
- GIS semptomları (çocuklarda daha sık)
- Bebeklerde tek başına ateş, irritabilite, solunum yetmezliği
- Ateş her zaman olmayabilir (yaşlılar, immünsüprese hastalar veya nonkomplike influenza)



Klinik

Hastalık şiddeti ve klinik belirtiler yaş, konakçı, virüs tipi/alt tipine göre

- Krup, bronşiolit, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
- **Akciğer dışı:** Böbrek yetmezliği, miyokardit, perikardit, miyozit/rabdomiyoliz, ensefalopati ve ensefalit, Guillain-Barre sendromu, akut dissemine ensefalomiyelit, sepsis, çoklu organ yetmezliği
- **Sepsis:** Pediatrik otopsi raporlarında %30



Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings

Summary

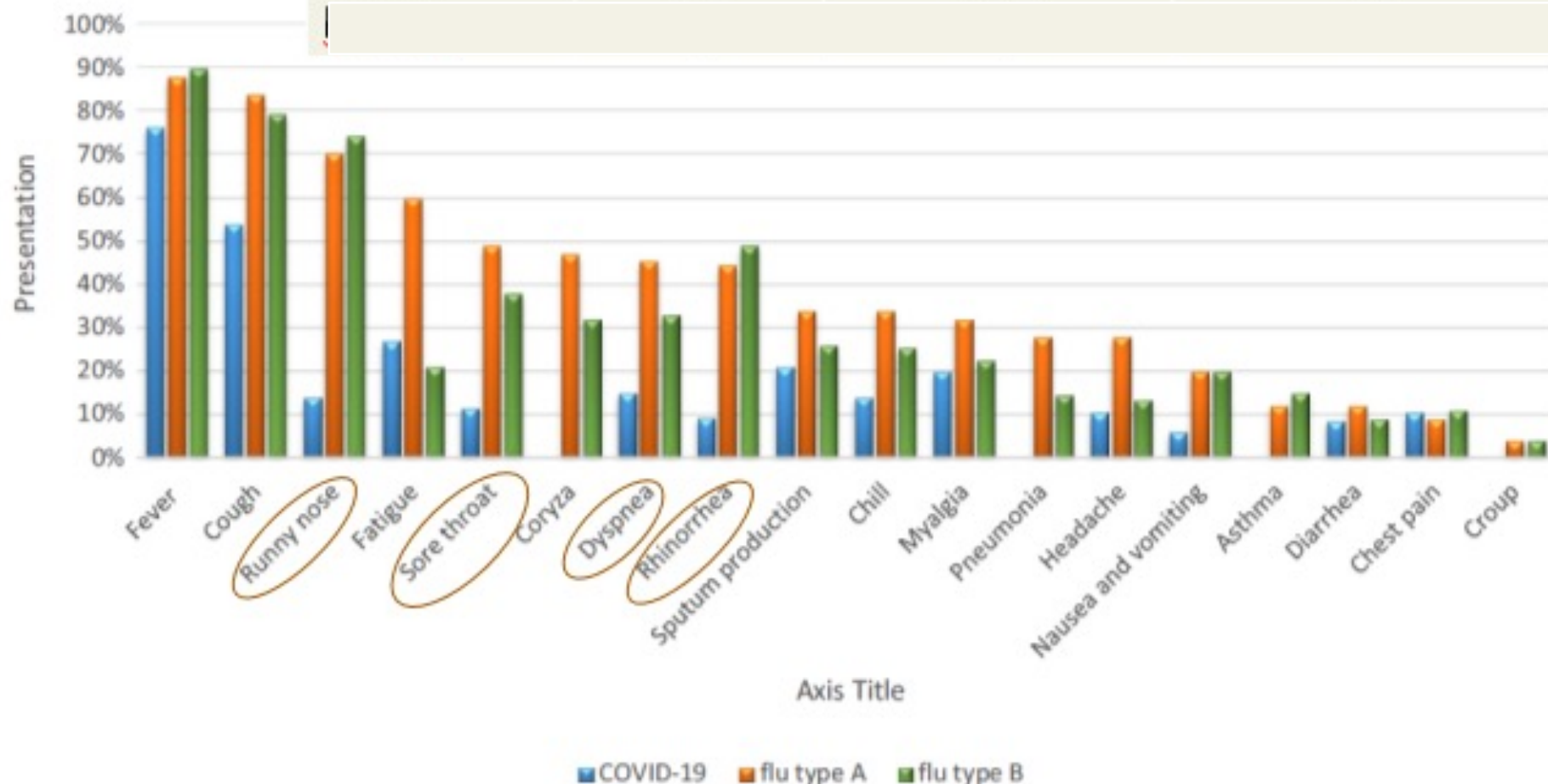
We compared clinical symptoms, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of COVID-19 and influenza to identify unique features. Depending on the heterogeneity test, we used either random or fixed-effect models to analyse the appropriateness of the pooled results. Overall, 540 articles included in this study; 75,164 cases of COVID-19 (157 studies), 113,818 influenza type A (251 studies) and 9266 influenza type B patients (47 studies) were included. Diagnostic data

- 540 makale;
- 75.164 COVID-19 vakası (157 çalışma)
- 113.818 influenza tip A (251 çalışma)
- 9266 influenza tip B hastası (47 çalışma)

tions and radiographic findings. Due to the lack of effective medication or vaccine for COVID-19, timely detection of this viral infection and distinguishing from influenza are very important.



	COVID-19	<u>İnfluenza tip A</u>	<u>İnfluenza tip B</u>
<u>Rinore</u>	14	70	74
<u>Dispne</u>	15	45,5	33
Boğaz ağrısı	11,5	49	38



Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study



COVID-19

- 89 530 hasta
- Medyan yaş: 68 yaş
- Obezite, DM, HT ve dislipidemi
- Akut solunum yetmezliği, PTE, septik şok, hemorajik SVO
- YBÜ desteği
- Hastane içi ölüm
- Adölesanlarda (11-17 yaş) hastane içi ölüm

İnfluenza

- 45 819 hasta
- Medyan yaş: 71 yaş
- Kalp yetmezliği, kronik solunum hastalığı, siroz, anemi
- MI, AF
- <18 yaş



REVIEW

WILEY

Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings

COVID-19					Influenza type A					Influenza type B				
Clinical presentation* (CI 95%)	Included studies number	Included patients number	I-squared**	p-value**	Clinical presentation* (CI 95%)	Included studies number	Included patients number	I-squared**	p-value**	Clinical presentation* (CI 95%)	Included studies number	Included patients number	I-squared**	p-value**

Incubation period (mean) (day) 6.4 (5.8-7) 53 12,609 98 <0.001 3.4 (2.25-4.5) 8 784 97 <0.001 NA NA NA NA NA

Discharged	57.5 (49.5-65.5)	COVID-19	Influenza A	Influenza B
		İnkübasyon süresi (gün)	6,4	3,4
		Hospitalizasyon süresi (gün)	14	6,5
		Mortalite (%)	6,5	3

Duration of hospitalization (mean) (day) 14 (12-16)

Mortality 6.2 (6-6.4)



REVIEW

WILEY

Comparison of influenza type A and B with COVID-19:

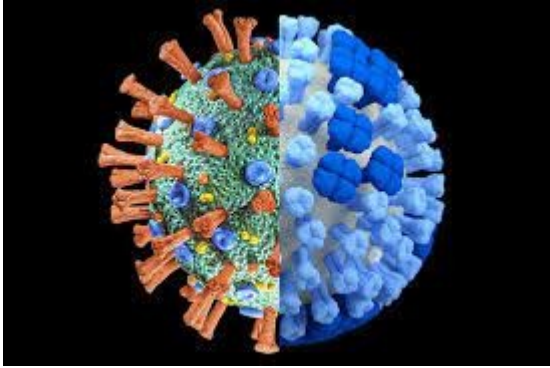
Chest x-ray and CT scan findings

	COVID-19					Influenza type A					Influenza type B				
	Clinical presentation* (CI 95%)	Included studies number	Included patients number	I-squared**	p-value**	Clinical presentation* (CI 95%)	Included studies number	Included patients number	I-squared**	p-value**	Clinical presentation* (CI 95%)	Included studies number	Included patients number	I-squared**	p-value**
Abnormal chest x-ray	84 (78–85)	12	1706	85	<0.001	57 (50–64)	65	19,500	89	<0.001	33 (6–80)	5	651	86	<0.001
Bilateral involvement	76.8 (62.5–87)	12	46,270	94	<0.001	37.5 (27.5–48.5)	35	6003	88	<0.001	16.5 (7–35)	4	545	87	<0.001

			COVID-19	Influenza A	Influenza B
			PA AC grafisi	57	33
Consolidation	75.5				
Ground-glass opacity	71				
Unilateral involvement of chest radiography	15.5	Unilateral tutulum	15,5	-	-
		Bilateral tutulum	76,8	37,5	16,5
		Konsolidasyon	75,5	27	3
		Buzlucam opasitesi	71	47	6,5



Influenza ve COVID-19



- İnfluenza A virüsü (IAV) ve SARS-CoV-2 virüsü ile deneysel koenfeksiyon
- SARS-CoV-2 enfektivitesini önemli ölçüde arttırdığı
- Koenfekte farelerde daha ciddi akciğer hasarı
- Muhtemelen IAV'nin ACE2 ekspresyonunu yükseltmeye yönelik benzersiz özelliği
- Diğer birkaç solunum yolu virüsünde gözlenmedi

COVID-19 pandemisi sırasında IAV enfeksiyonunun önlenmesi çok önemli



Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients

Bandar Alosaimi^{1*} , Asif Naeem¹, Maaweya E. Hamed², Haitham S. Alkadi¹, Thamer Alanazi³,

48 COVID-19 hastası (%29 YBÜ ve %71 YBÜ dışı)

Nazofaringeal numuneler; multipleks PCR paneli

34 COVID-19 hastasında (%71) koenfeksiyon

- İnfluenza A H1N1 (n= 17)
- *Chlamydia pneumoniae* (n= 13)
- İnsan adenovirüsü (n=10)





Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients

Viral koenfeksiyon, bakteriyel koenfeksiyonlara kıyasla artan

YBÜ'ye yatış ve daha yüksek mortalite ile ilişkili

Ölen COVID-19 kritik hastalarda 2/3 koenfeksiyon

H1N1, mortalite ile direkt ilişki görülen tek patojen ($r = 0.2$)

COVID-19 hastalarında ko-enfekte virüsler için tarama önemli
Influenza ko-enfeksiyonu yüksek prevalans



Tedavi endikasyonları

Influenza aşısı geçmişine bakılmaksızın şüpheli/konfirme mümkün olan en kısa sürede antiviral tedaviye başlamalı

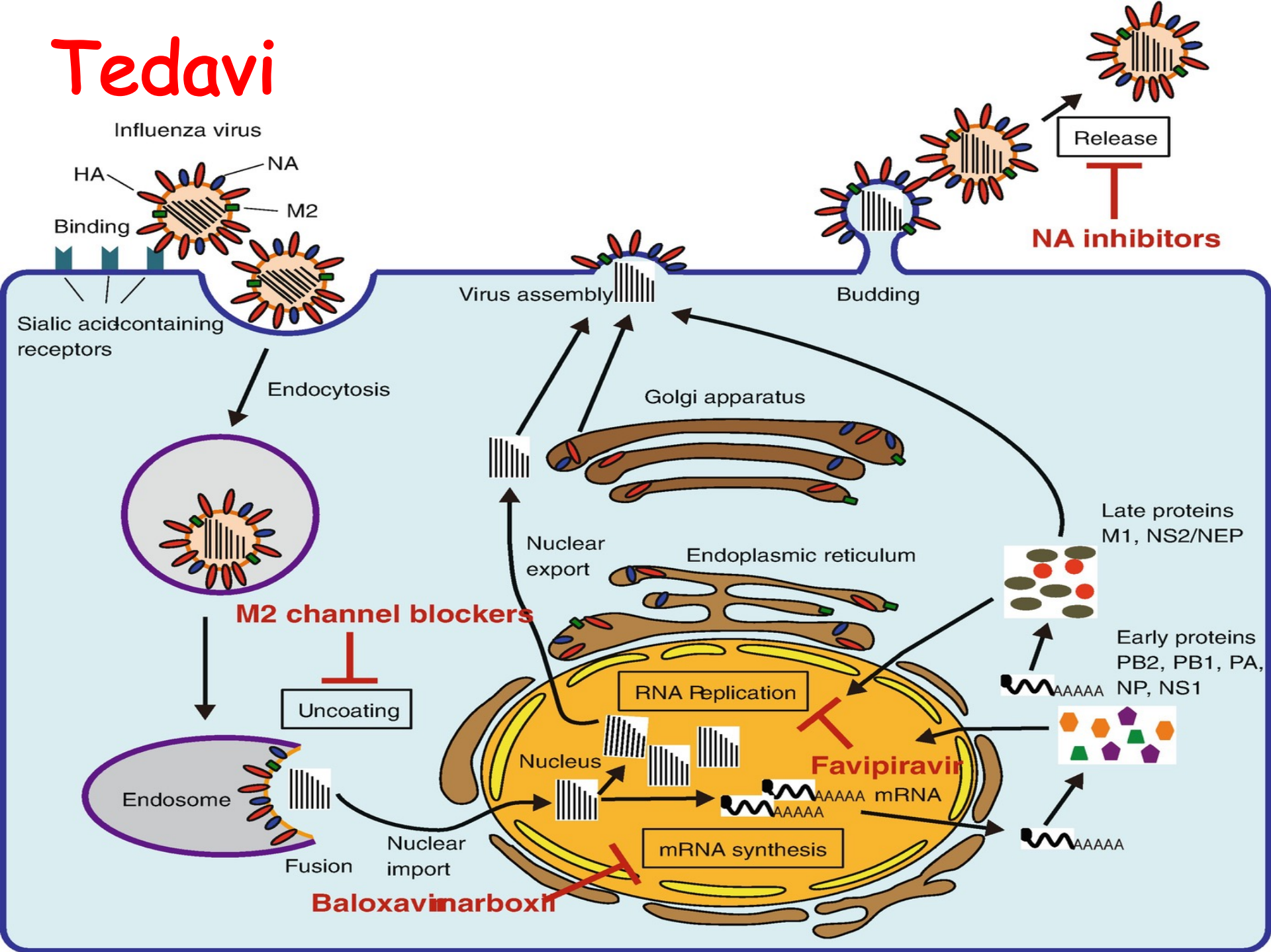
- Hastalık süresi ne olursa olsun, her yaşta influenza ile hospitalize kişiler (AII)
- Hastalık süresine bakılmaksızın ağır/progressive influenzalı her yaştan ayakta tedavi gören hastalar (AIII)
- Kronik hastalık ve immünsüpresif hastalar ayakta tedavi gören hastalar (AII)
- <2 yaş çocuklar ve ≥ 65 yaş yetişkinler (AIII)
- Gebeler ve doğum sonrası 2 hafta içinde olanlar (AIII)

Tedavi endikasyonları

Influenza aşısı geçmişine bakılmaksızın influenza komplikasyonları açısından yüksek risk altında olmayan yetişkin ve çocuklar için antiviral tedaviyi düşünülmeli:

- Başvurudan ≤ 2 gün önce hastalık başlangıcı olan ayaktan hastalar (CI)
- Özellikle immünsüpresifler olmak üzere influenza komplikasyonları riski yüksek olan kişilerin ev içi teması olan semptomatik ayaktan hastalar (CIII)
- Özellikle immünsüpresifler olmak üzere influenza komplikasyonları geliştirme riski yüksek olan hastalara bakan semptomatik sağlık hizmeti sağlayıcıları (CIII)

Tedavi



Tedavi

FDA-approved antiviral drugs for influenza

Drug class	Antiviral drug	Active against	Route	Treatment	Chemoprophylaxis	Resistance mutations
M2 ion channel inhibitors	Rimantadine Amantadine	M2 inhibitörleri Amantadin-Rimantadin M2 iyon kanalı aktivitesi bloke eder (influenza A) Dirençte artış H3N2 ve H1N1 influenza A virüslerinin >%95 dirençli				
Neuraminidase (NA) inhibitors	Oseltamivir Zanamivir	Influenza A and B viruses	Inhaled	1 year and older	6 years and older	H274Y
	Peramivir	Influenza A and B viruses	Intravenous	2 years and older	Not Recommended	H274Y
Endonuclease (PA) inhibitors	Baloxavir marboxil	Influenza A and B viruses	Oral	12 years and older	Not Recommended	I38T/F/M



FDA-approved antiviral drugs for influenza

Drug class	Antiviral drug	Active against	Route	Treatment	Chemoprophylaxis	Resistance mutations
M2 ion channel inhibitors	Rimantadine	Influenza A viruses	Oral	Not Recommended	Not Recommended	S31N, L26I, V27A
	Amantadine	Influenza A viruses	Oral	Not Recommended	Not Recommended	S31N, L26I, V27A
Neuraminidase (NA) inhibitors	Oseltamivir	Influenza A and B viruses	Oral	Any age	3 months and older	H274Y, E119V
	Zanamivir	Influenza A and B viruses	Inhaled	7 years and older	5 years and older	I223R, E119V

Enfekte hücrelerden virion salınımı aktivitesinden sorumlu olan yüzey NA proteinini hedefler

İlaç			Tedavi	Profilaksi
Oseltamivir	po	5 gün	Her yaş	>3 ay
Peramivir	IV	Tek doz	>2 yaş	---
Zanamivir	inh	5 gün	>7 yaş	>5 yaş

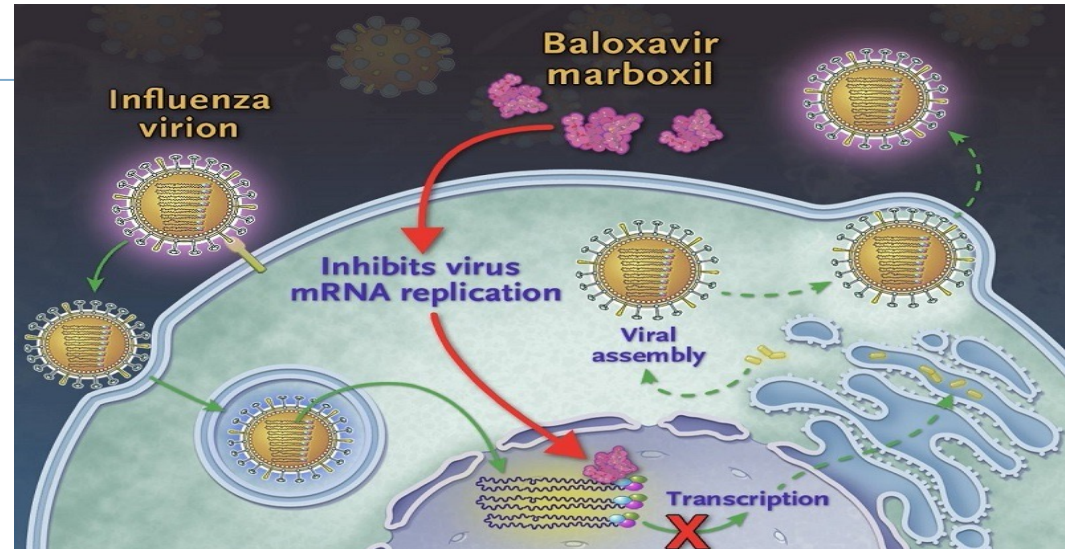
Tedavi

Baloxavir marboxil (Xofluza®)

Viral polimeraz kompleksin PA alt birimi tarafından kodlanan endonükleaz aktivitesinin inhibitörü → viral replikasyonu inhibe etmesi bakımından benzersiz

BXM'nin aktif bileşiği Baloxavir asit (BXA), güçlü in vitro aktivite

Baloxavir marboxil (BXM)
ABD ve Japonya'da onay
2018



Baloxavir marboxil (Xofluza®)

- 40-79 kg (88-174 lb): 40 mg tek doz ≥ 80 kg (≥ 175 mg): 80 mg tek doz
- Mevsimsel influenza A/B suşlarının yanı sıra pandemik potansiyeli olan kuş gribi A virüsleri dahil olmak üzere farklı influenza virüs tiplerine/alt tiplerine karşı

Baloxavir marboxil (BAM)-Oseltamivir

- ✓ Viral yükte daha fazla azalma
- ✓ Ancak semptomların hafifletilmesine kadar geçen süre açısından bir fark yok



Tedavi

İnfluenza A ve B virüsleri

İlaç			Tedavi	Profilaksi
Oseltamivir	po	5 gün	Her yaş	>3 ay
Peramivir	IV	Tek doz	>2 yaş	---
Zanamivir	inh	5 gün	>7 yaş	>5 yaş
Baloxavir	po	Tek doz	>12 yaş	---

Tedavi

İlaç	Gebelikte kullanım	Yan etki	Kontrendike
Oseltamivir	Kullanılabilir	Bulantı-kusma, baş ağrısı, cilt reaksi., nadir geçici nöropsikiyatrik etki+	
Peramivir	Kar-zarar oranı	İshal, cilt reaksi, nadir geçici nöropsikiyatrik etki+	
Zanamivir	Kullanılabilir	+Öksürük, başdönmesi, ateş, titreme, artralji, diyare, sinüzit	Astım, KOAH
Baloxavir	Kullanılamaz	Nazofarenjit, bronşit, başağrısı, bulantı, ishal	





ORIGINAL ARTICLE



OPEN ACCESS



Efficacy and safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients – a Bayesian network meta-analysis

İnfluenzalı yüksek riskli (HR) baloxavir etkililiği ve güvenliği

Tedaviden 24 saat sonra başlangıca göre virüs titresindeki ortalama düşüş: Baloxavir > oseltamivir ve peramivir

Baloxavir, pnömoni riski dışında tüm sonuçlar açısından plasebodan anlamlı derecede daha etkili

HR ve nonkomplike tüm hastalarda diğer antivirallere göre üstün antiviral aktivite ve benzer klinik etkinlik-güvenlilik

Conclusions: baloxavir was significantly more effective than placebo regarding all outcomes except for the risk of pneumonia. Besides, baloxavir was associated with similar clinical efficacy and safety, and superior antiviral activity compared to other antivirals in HR patients, as well as in the entire population of uncomplicated patients with influenza.



Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents

- Akut nonkomplike influençalı, sağlıklı ayaktan hastalarda RKÇ
- 12-64 yaş hastalar/2016-2017 sezonu
- Baloxavir (40/80 mg) tek doz/plasebo ve oseltamivir (2x75 mg 5 gün)

BAM ile influenza semptom hafifletme zamanı daha kısa

BAM başladıktan 1 gün sonra viral yükte daha fazla azalma

Advers olaylar

- BAM %20,7
- Plasebo %24,6
- Oseltamivir %24,8

BAM azalmış duyarlılık

- Faz 2 çalışması %2,2
- Faz 3 çalışması %9,7

Tedavi

Favipravir

Yeni bir influenza pandemisi için ruhsatlı
Viral polimerazı hedef alan, mutajen görevi gören
bir nükleozid analogu
Diğer antiviral ilaç sınıflarına dirençli suşlar dahil
influenza A ve B virüslerine karşı aktif
Influenza A/İngiltere/195/2009(Eng195)
potansiyel direnç

Direnç

Oseltamivir

- İnfluenza A ve B virüsleri, nöraminidaz aktif bölgesinde (H274Y, E119V) ilaca bağlanma için kritik olan ancak sialidaz aktivitesi için kritik olmayan mutasyonlar ile **oseltamivire direnç**
- 2008/2009 influenza sezonunda dünya çapında %95 R
- 2017-2018 H1N1 virüsleri arasında yüksek direnç seviyeleri gözlemlenmemiş

<https://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2017-2018.htm>

Peramivir

- Oseltamivir direnci veren H274Y mutasyonunu taşıyan virüsler peramivire çapraz direnç



Direnç

Baloxavir marboxil

Direnç veren (A36V gibi) polimorfizmlere sahip temel suşlar nadir ve duyarlılıkta yedi kattan fazla azalmaya neden olmadı

Tedavide ortaya çıkan en önemli suşlar

İ A/H1N1 5 yetişkin
İ A/H3N2 15 pediatrik }

I38T/I38M/I38F mutasyonları
duyarlılıkta en az 10 kat azalma



Tedavi

- Mümkün olan en kısa sürede tek bir NAI (AI)
- NAI'lerin bir kombinasyonunu kullanmamalı (AI)
- Rutin yüksek dozlarda NAI ilaçları kullanmamalı (AII)
- Konfirme/şüpheli şiddetli alt solunum yolu hastalığı (pnömoni/ARDS) nedeniyle hospitalize immünsüpresif hastalarda daha uzun süreli antiviral tedaviyi düşünebilir, çünkü influenza viral replikasyonu genellikle uzun sürer (CIII)

Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza

%95,6'sı influenza A 545 indeks hastasının 752 ev temaslısı

Baloxavir 374 ve plasebo 375

%73.6'sı ≤ 12 yaş ve %52.7'si baloxavir

Baloxavir grubunda klinik influenza oranı düşük ($p < 0,001$)

Yüksek riskli, pediatrik ve aşılanmamış alt gruplarında etkili

Advers olaylar insidansı iki grupta benzer

Baloxavir grubunda mutant suş: I38T/M (%2.7)-E23K (%1.3)

Baloxavir ile tedavi edilen indeks hastalardan plasebo

grubundaki katılımcılara bu varyantların geçişi saptanmamış

Baloxavir grubundaki katılımcılara birkaç bulaşma vakası



- Mürver, bağışıklık fonksiyonunu güçlendirir
- Antiviral etkileri gösterilen antosiyaninler (siyanidin 3-glukozit, siyanidin 3-sambubiyosit) dahil birçok aktif kimyasal içerir
- Mürverin ağızdan alınması, kan plazmasında antosiyaninlerin saptanabilir seviyelerine ulaşır



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: a systematic review



Abstr

Backg

pand

elder

benef

relati

inflam

Meth

sites f

of bia

the se

Result

of vir

we fo

reduc

uncer

elder

did not

eviden

Howev

that

elder

has s

effect

altho

this

- 1187 kayıt taranmış
- Viral solunum yolu hastalıklarının tedavisi veya önlenmesi için mürver üzerine beş randomize çalışma
- Mürver ile klinik inflamatuvar sonuçlar arasında bağlantı kuran herhangi bir çalışma yok

did not find evidence on elderberry and clinical outcomes related to inflammation. However, we found evidence that elderberry has some effect on inflammatory markers, although this effect may decline with ongoing supplementation. One small study compared elderberry to diclofenac (a nonsteroidal anti-inflammatory drug) and provided some evidence that elderberry is as effective or less effective than diclofenac in cytokine reduction over time.

Conclusions: Elderberry may be a safe option for treating viral respiratory illness, and there is no evidence that it overstimulates the immune system. However, the evidence on both benefits and harms is uncertain and information from recent and ongoing studies is necessary to make firm conclusions.



Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: a systematic review

- Mürver, soğuk algınlığı geliştirme riskini azaltmayabilir
- Soğuk algınlığı süresi ve şiddetini azaltabilir, ancak kanıtlar belirsiz
- Grip süresini azaltabilir, ancak kanıtlar belirsiz
- Enflamasyonla ilgili klinik sonuçlar hakkında yeterli kanıt yok, olsa da etkisi zamanla azalıyor

Gereksiz antibiyotik kullanımını azaltabilir



Neden İnfluenza Testi Yapmalıyız?

Klinik için doğru ve hızlı influenza teşhisi önemli

- Hospitalizasyon kararı
- Antiviral tedavi kararı
- Enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasını kolaylaştırma
- Hastane bulaşının önlenmesi ve kontrolü
- Uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltma
- Diğer tanısal testlerin kullanımını azaltma
- Klinik bakım süresini kısaltma (örn. Acil Servis)





İNFLUENZA TEST	Süre	
Önerilen		
-RT-PCR -Multipleks PCR (NA tespiti) dahil geleneksel moleküler testler	1-8 saat	-Yüksek duyarlılık-çok yüksek özgüllük -İnfluenza A ve B'yi ve ayrıca influenza A alt tiplerini ayırt edebilir -Multiplex PCR, diğer solunum yolu virüslerini ve bakteriyel patojenleri tespit eder
Hızlı moleküler testler (nükleik asit tespiti)	15-30 dk	-Yüksek duyarlılık ve özgüllük -İnfluenza A ve B'yi ayırt edebilir, ancak influenza A alt tiplerini ayırt edemez
Ek testler		
Hızlı antijen testi	<15 dk	Düşük-orta duyarlılık; yüksek özgüllük
Doğrudan ve dolaylı immünofloresan (antijen tespiti)	1-4 st	Orta derecede yüksek hassasiyet; yüksek özgüllük
Viral kültür		
Shell viral kültürü	1-3 gün	Orta-yüksek hassasiyet; en yüksek özgüllük Halk sağlığı surveyanı için
Hücre kültürü	3-10 gün	

Influenza ve COVID-19

- Akut SYE olan (AIII) hastanede yatan tüm hastalarda her iki virüsün de test edilmesi
- Sonuçlar hasta için klinik yönetim stratejisini değiştirecekse (influenza için antiviral tedavi uygulamak) (BIII) akut solunum yolu hastalığı olan ayaktan hastalarda SARS-CoV-2 testine ek olarak influenza testi
- Klinisyenler, özel klinik durumlarına göre hastalarda diğer patojenler için test etmeyi düşünmeli
- Ek testler, özellikle bakteriyel süperenfeksiyonlara yakalanma riski yüksek olan influenza hastaları için önemli

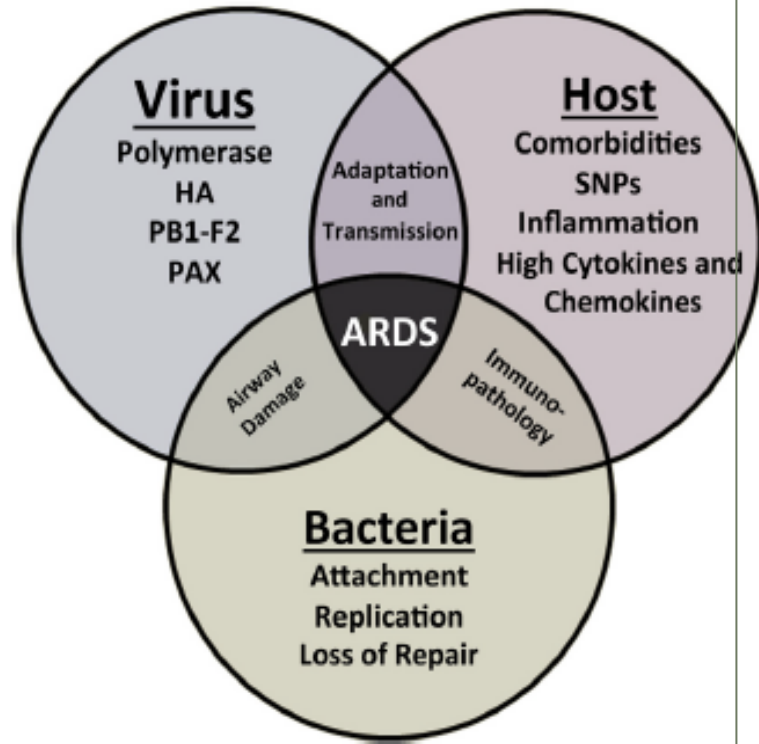
COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [6.3.22]

İnfluenza ve COVID-19

Tedavi

- SARS-CoV-2 koenfeksiyonu olan/olmayan hastalarda influenza antiviral tedavisi aynı (AIII)
 - İnfluenzadan şüphelenilen hastanede yatan hastaların, influenza testi sonuçlarını beklemeden, mümkün olan en kısa sürede oseltamivir ile influenza için ampirik tedavi önerisi (AIIb)
 - Nonentübe hastalarda ÜSY örneği
 - Entübe hastalarda üst+alt SY örneği
- } Tanı ekarte edilirse tedavi kesilebilir

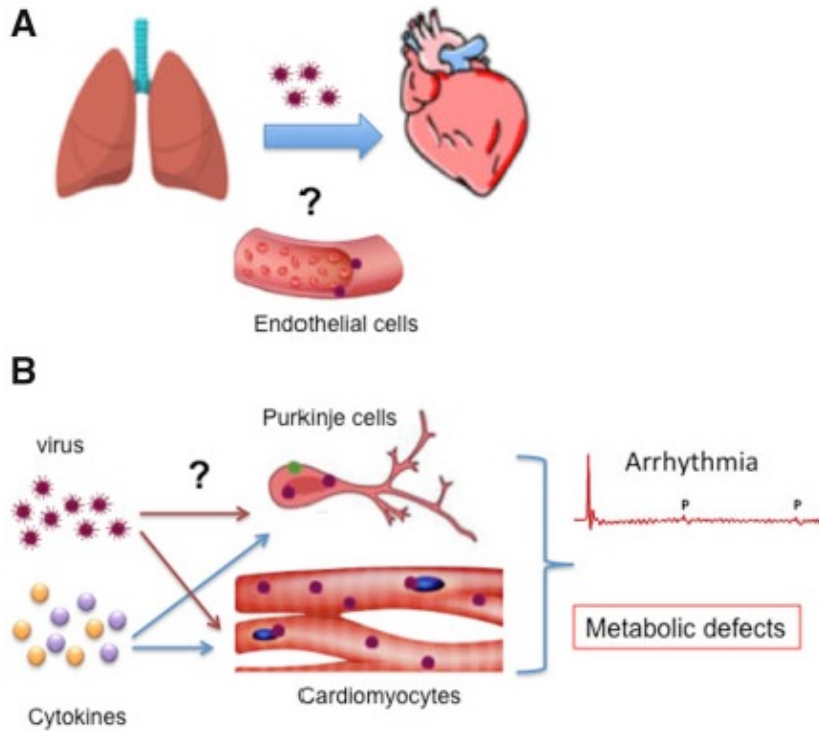
Komplikasyonlar



- Pnömoni: Fulminan pnömonisi
- Hemorajik bronşit, yaygın alveoler hasar ve pnömoni gibi influenza komplikasyonları saatler içinde
- Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar
- Akut miyozit, rabdomiyoliz
- Konvülzyon, ensefalopati, ensefalit, SVO, akut dissemine ensefalomiyelit, GBS
- İnfluenza ile ilişkili pulmoner aspergilloz (IAPA)
- Çoklu organ yetmezliği, şok, sepsis

Komplikasyonlar

Kardiyak etkiler: MI, kalp yetmezliği, miyozit, miyokardit ve perikardit



A. Virüsle enfekte olan endotel yoluyla

B. Purkinje hücrelerinin ve kardiyomiyositlerin doğrudan viral enfeksiyonu, sitokinlerin kardiyak metabolik stres ve aritmilerin gelişimine dolaylı etkisi

Chacko B. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. J Crit Care 2012.

İnfluenza ile ilişkili pulmoner aspergilloz (IAPA)

- 853 influenza hastasında IAPA insidansı %28.8
- Genel mortalite %33.4
- Yaş ve komorbidite açısından fark yok
- Erkek
- Kronik kortikosteroid

Mortalite
MV süresi
YBÜ'de kalış süresi
Hastane kalış süresi
Hastalık şiddeti



MV ihtiyacı
Vazopressör ihtiyacı
Hemodiyaliz ihtiyacı
ECMO ihtiyacı



Chong WH. Clinical characteristics and outcomes of influenza-associated pulmonary aspergillosis among critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. J Hosp Infect. 2022.

Influenza- and COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: Are the Pictures Different?

- Tek merkezli retrospektif çalışma
- İnfluenza ilişkili pulmoner aspergilloz (IAPA) ve COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA)
- 17/71 IAPA (%23,9) ve 10/49 CAPA (%20,4)
- IPA hastalarında mortalite yüksek
- CAPA ve IAPA arasında mortalitede fark yok
- IAPA'da radyolojik bulgular daha belirgin
- IPA prevalansı ve sonucu açısından benzer

Mortalite

- ≥ 50 yaş
- YBÜ H1N1 ölüm oranı %25
- H5N1: en ölümcül ve tüm yaş aralıklarında en ölümcül

İnfluenza A alt tiplerindeki ölüm oranı

- H5N1 %42
- H7N9 %30
- H1N1 %5.5
- H3N2 %1.7
- H1N1 olmayan %2



KONTROL ÖNLEMLERİ



Şüpheli/tanlı hastalarda damlacık izolasyonu

Semptom başlangıcı sonrası 7 gün

Ateş ve solunum semptomların gerilemesinden sonraki 24 saate kadar (hangisi daha uzunsa)

Küçük çocuklar ve ciddi immünsüpresif bireylerde daha uzun süre

Taburculuk klinik durumlarına göre yapılmalı; önerilen izolasyon süresine göre hastanede tutulmamalı

AŞILAR

Yumurta Bazlı Aşılar Yumurta bazlı aşılar ya inaktive (ölü) ya da zayıflatılmış (zayıflamış canlı virüs)

- 2 Tip A + 2 Tip B influenza antijeni içeren dört valanlı aşı
- Dört valanlı: Afluria (Seqirus), Fluarix (GlaxoSmithKline) ve Fluzone (Sanofi Pasteur)
- İki yüksek doz üç valanlı: Fluzone High-Dose (Sanofi Pasteur) ve Fluad (Seqirus)

Rekombinant influenza aşıları

- Flublok (Sanofi Pasteur), dört valanlı FDA onaylı

Atenüe Aşılar

- Nazal sprey, canlı, atenüe influenza aşısı FluMist (AstraZeneca) dört valanlı



Aşı kontrendikasyonları

- Bir önceki grip aşısından sonraki 6 hafta içinde Guillain-Barré sendromuna yakalanma öyküsü olan kişiler başka bir grip aşısı olmamalı
- Bunun yerine, gribe maruz kalmışlarsa, antiviral ilaçlarla kemoprofilaksi kullanmayı düşünün
- Reaksiyondan sorumlu olduğundan şüphelenilen bileşen ne olursa olsun, önceki grip aşısına şiddetli reaksiyon (örn. anafilaksi) öyküsü olan kişilerde influenza aşısı kontrendike
- Yumurta alerjisi olan kişilerde daha önce grip aşısına karşı şiddetli reaksiyon göstermedikçe aşı kontrendike değil
- Canlı atenüe aşılar gebelerde kontrendike

2021-2022 kuzey yarımküre grip mevsiminde
TRİVALAN/KUADRİVALAN aşılar

Yumurta bazlı aşılar

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

Hücre veya rekombinant bazlı aşılar

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus



2022-2023 kuzey yarımküre grip mevsiminde TRİVALAN/**KUADRİVALAN** aşılar

Yumurta bazlı aşılar

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 benzeri virüs
- A/Darwin/9/2021 (H3N2) benzeri bir virüs
- B/Avusturya/1359417/2021 (B/Victoria soyu) benzeri virüs
- **B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata soyu) benzeri bir virüs**

Hücre veya rekombinant bazlı aşılar

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09 benzeri virüs
- A/Darwin/6/2021 (H3N2) benzeri virüs
- B/Avusturya/1359417/2021 (B/Victoria soyu) benzeri bir virüs
- **B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata soyu) benzeri bir virüs**



3 influenza mevsimi boyunca 5260 RKÇ

65.5 yaş, Erkek 3787 (%72), Kalp yetmezliği 3289 (%63)

Toplam 7154 aşı ve 5226 (%99.4)

YÜKS

SI

Standart doz 4 valanlı aşı ile

- KVS/pulmoner nedenlerle hastaneye yatış ve herhangi bir nedenden ölüm
- Advers reaksiyon
- Ciddi advers reaksiyon DAHA AZ

Aşı



Kardiyovasküler hastalığı olanlarda influenza aşısı

- Miyokardit
- Aort diseksiyonu
- Miyokard enfarktüsü
- SVO
- Ölüm

Majör kardiyovasküler
olay
riskini azaltır

AHA/ACC kılavuzlarında KAH olanlarda yıllık grip aşısı
sınıf IB önerisi

Udell JA. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. Jama. 2013.

AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation.

Aşı



- Brezilya'dan hakem değerlendirmesi olmayan çalışma
- >92.000 COVID-19 hastasının analizi
- İnfluenza aşısı olanlarda
 - %17 daha düşük ölüm oranı
 - %8 daha düşük YBÜ ihtiyacı
 - %18 daha düşük invaziv MV desteği ihtiyacı

Fink G. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. BMJ Evid Based Med.2020

Major Article

Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity

Anna Conlon PhD ^{a,1}, Carmel Ashur MD, MS ^{b,*,1}, Laraine Washer MD ^{c,d}, Kim A. Eagle MD ^e,
Marion A. Hofmann Bowman MD ^e

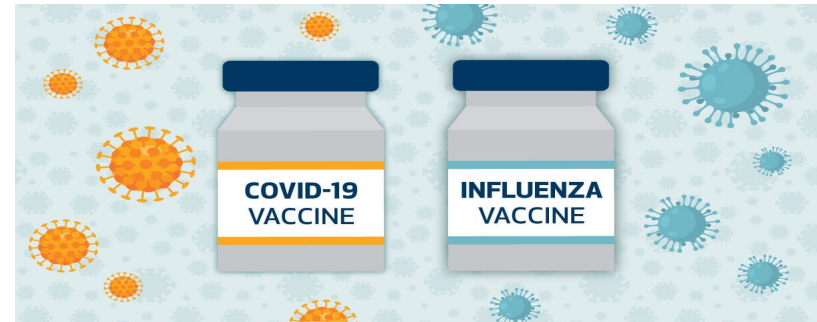


- COVID-19 pozitif 27.201 hasta
- İnfluenza aşısı olan hastalarda COVID-19 testinin pozitif çıkma olasılığı azalmış (olasılık oranı 0.76, %95 GA 0.68-0.86; P<.001)
- COVID-19 testi pozitif çıkan aşılı hastaların
 - Hastaneye yatış
 - Mekanik ventilasyon
 - Hastanede kalış süresi daha kısa

COVID-19 yükünü azaltmak için influenza aşısı
teşvik edilmeli

İnfluenza aşısı ve COVID-19

- SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ve orta/ağır derecede hasta olmayan (asemptomatik olanlar dahil) kişiler artık izolasyona ihtiyaç duymadıklarında grip aşısı yaptırmalı
- İnfluenza aşısı ve bir COVID-19 aşısı aynı anda farklı enjeksiyon bölgelerinde uygulanabilir



Sonuç olarak

İnfluenza aynı ama COVID-19 ile dünya aynı değil

İnfluenza aşısının sağlığa en büyük faydası influenza'nın önlenmesinden gelirken

COVID-19'a bağlı artan kardiyovasküler komplikasyon riski, COVID-19'a karşı potansiyel bir koruyucu etkisi ile birleştiğinde

- ✓ COVID-19 için sağlık kaynaklarını koruması
- ✓ COVID-19 aşısı tereddütlü bireylerin aşı olmaları için ivme sağlaması



**2022
INFLUENZA
SEASON**



**COVID-19_Influenza yükünü azaltmak
için
hasta eğitimi ve influenza aşısının
yaygın tanıtımı gerekli**

Artık hiçbir şey
eskisi gibi değil,
Ben de öyle.

Cahit Sıtkı Tarancı





14 Mart
Tıp Bayramı

TEŞEKKÜRLER
LEDEKKOKEK