

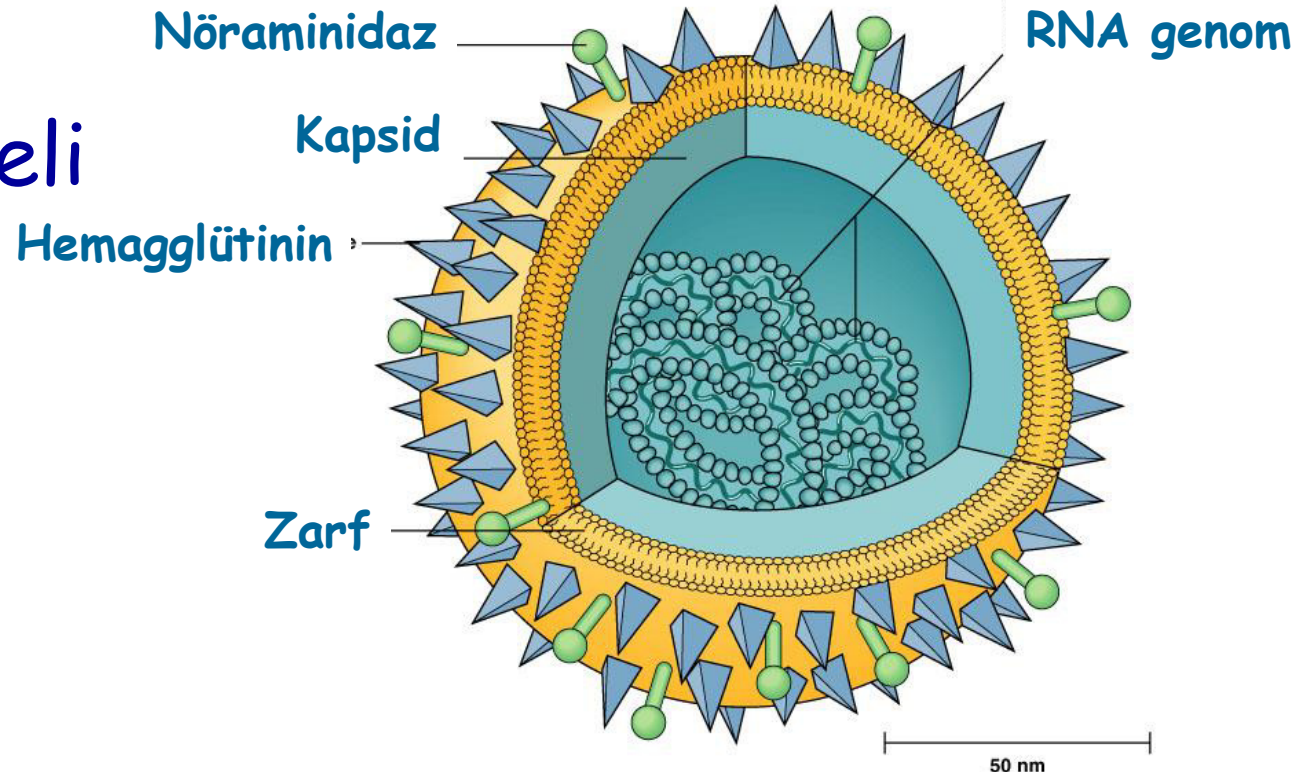
Viral Pnömoniler İnfluenza

- ❖ Toplum kökenli pnömonileri kapsayan ve 2910 hasta içeren 10 çalışma gözden geçirilmiş
- ❖ PCR ile tanı konulan toplum kökenli viral pnömoniler %15-56
- ❖ Tanı için üç testin kullanıldığı çalışmalarda oran 1/3
- ❖ Enfeksiyon prevalansı
 - ❖ İnfluenza virüsleri ile %8
 - ❖ Respiratory syncytial virus %3
 - ❖ Parainfluenza virüsleri ile %2
 - ❖ Adenovirüs %2

Olli Ruuskanen. Viral pneumonia Lancet 2011; 377: 1264-75

İnfluenza Virüsü

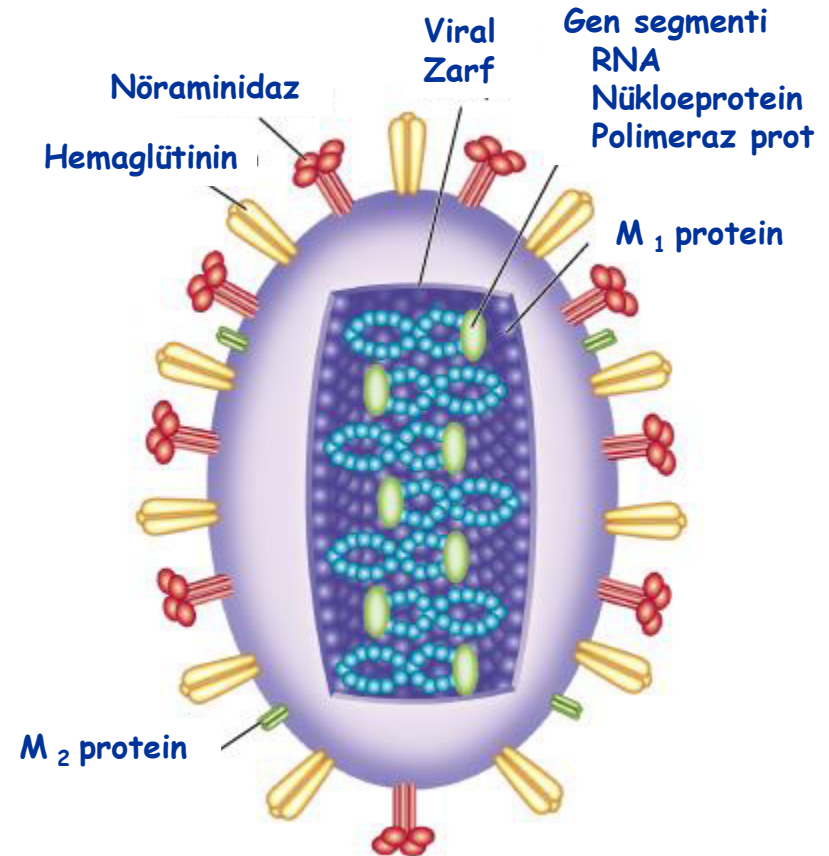
- ❖ *Orthomyxoviridae* ailesinden
- ❖ Zarflı
- ❖ Negatif polariteli
- ❖ Tek sarmallı
- ❖ RNA virüsü



Virüs Tipleri

Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre
üç antijenik tipe ayrılır

- İnfluenza A
- İnfluenza B
- İnfluenza C



	Influenza A	Influenza B	Influenza C
Gen segment sayısı	8	8	7
Yapısındaki proteinler	10 M2	11 NB	9 HEF
Konakçı	İnsanlar, domuz, at, kuş, deniz memelileri	Sadece insanlar	İnsanlar, domuzlar
Epidemiyoloji	Antijenik şift ve drift	Sadece antijenik drift	Sadece antijenik drift
Klinik Özellikler	Epidemi-pandemiler Tüm yaş gruplarını etkiler Klinik tablo ağır	Pandemi görülmez Küçük çaplı sporadik salgınlar Genellikle daha hafif klinik tablo Yaşlılar-yüksek riskli kişilerde ağır klinik tablo	Epidemi yapmaz Mevsimsel özelliği olmayan hafif hastalık

İnfluenza A Virüsleri Alt Tipleri

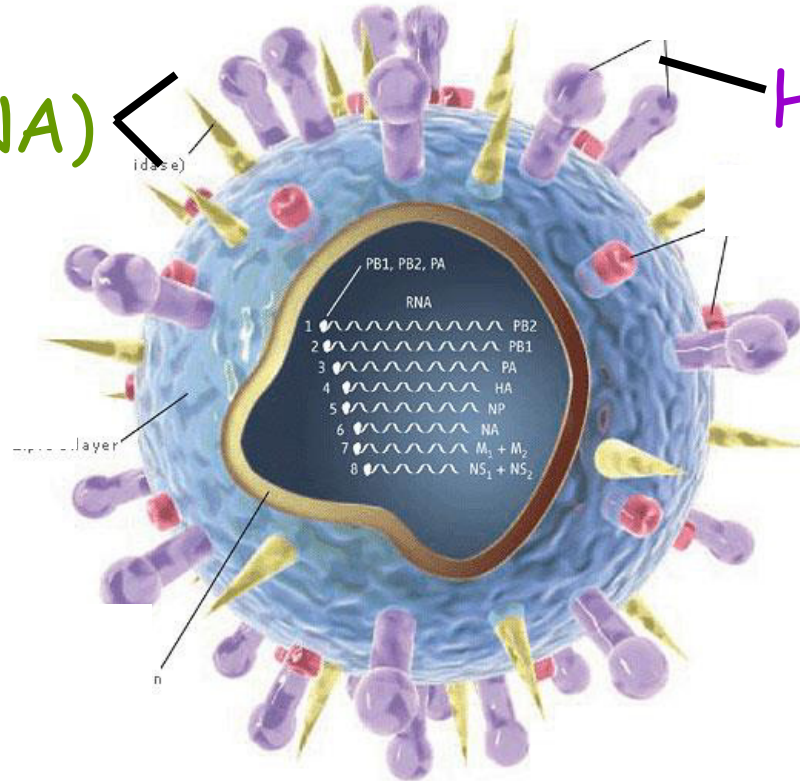
Virüs yüzeyindeki glikoproteinlerine göre antijenik subtiplere ayrılır

Nöraminidaz (NA)

Hemagglütinin (HA)

- 11 mayor antijenik subtipi (NA 1-9) saptanmış

- 18 mayor subtipi (HA 1-16) saptanmıştır



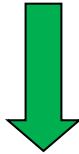
Antijenik Varyasyon (Dönüşüm)

- ❖ İnfluenza A virüsünün en önemli özelliklerinden birisi antijenik yapısında oluşan değişimlerdir

Virüsün **MINÖR**
antijenik değişimleri



ANTİJENİK DRIFT



EPİDEMI

Virüsün **MAYOR**
antijenik değişimleri



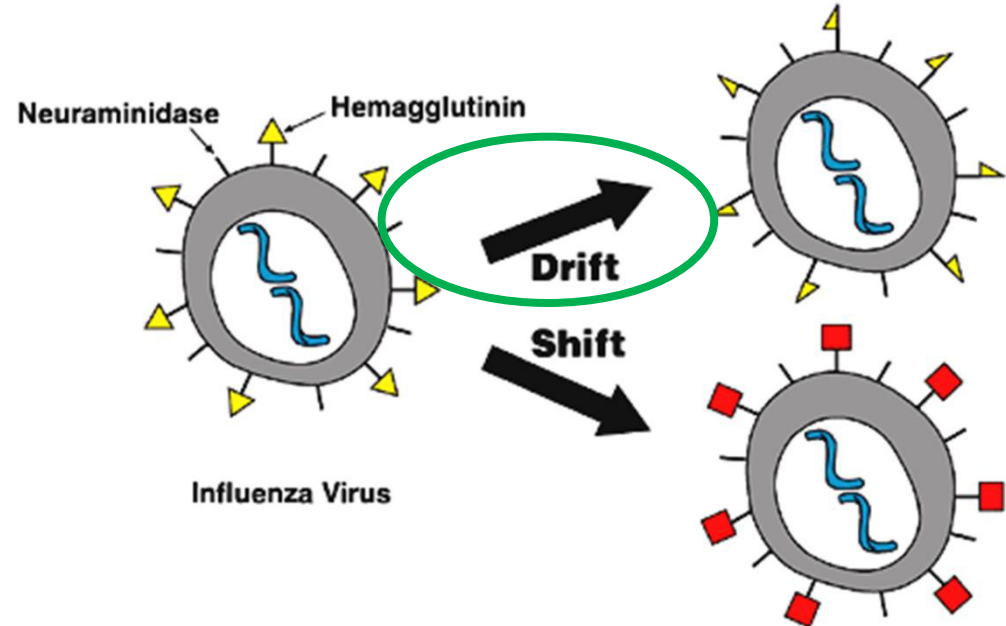
ANTİJENİK ŞİFT



PANDEMI

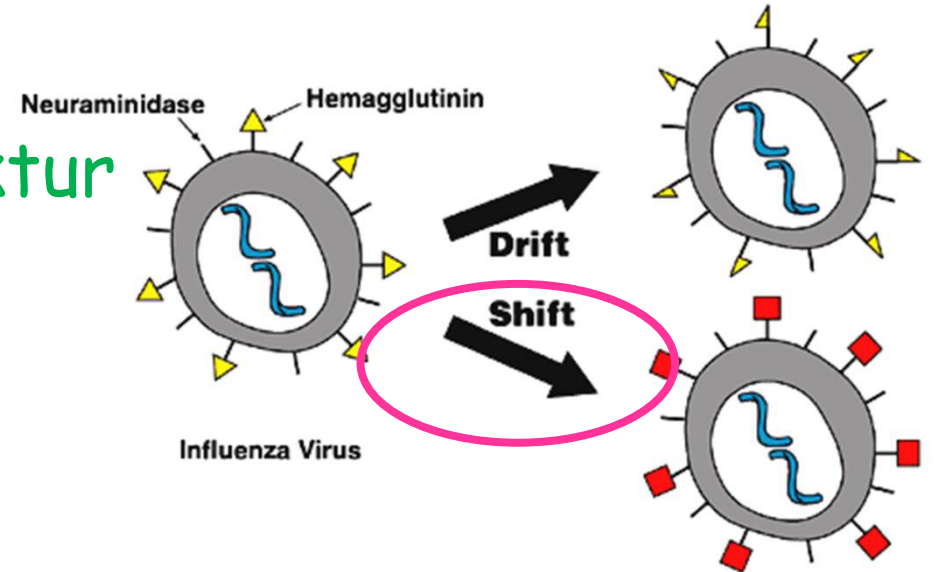
ANTIJENİK DRIFT

- ❖ Minör antijenik değışiklikler ve nokta mutasyonların birikimi ile yeni suş eski suşun yerini alır
- ❖ Varolan antikorlar oluşan yeni suşları nötralize edemez
- ❖ Mevsimsel **EPİDEMİLER** bu minor değışikliklerin sonucudur
- ❖ Daha sık görülür
- ❖ Özellikle yaşlı kesimde influenzaya bağı morbidite ve %90 lara varan mortalite görülür



ANTIJENİK ŞİFT

- ❖ Nadir görülür ve Mayor antijenik değişiklikler
- ❖ Yeni bir yüzey glikoproteini
- ❖ Yeni bir influenza A virüsü alt tipi oluşur
- ❖ Yeni suş ile eski suş arasında benzerlik ya yoktur ya da çok azdır (% 30-50)
- ❖ Toplumda hiç bağışıklık yoktur
- ❖ PANDEMİ ile sonuçlanır



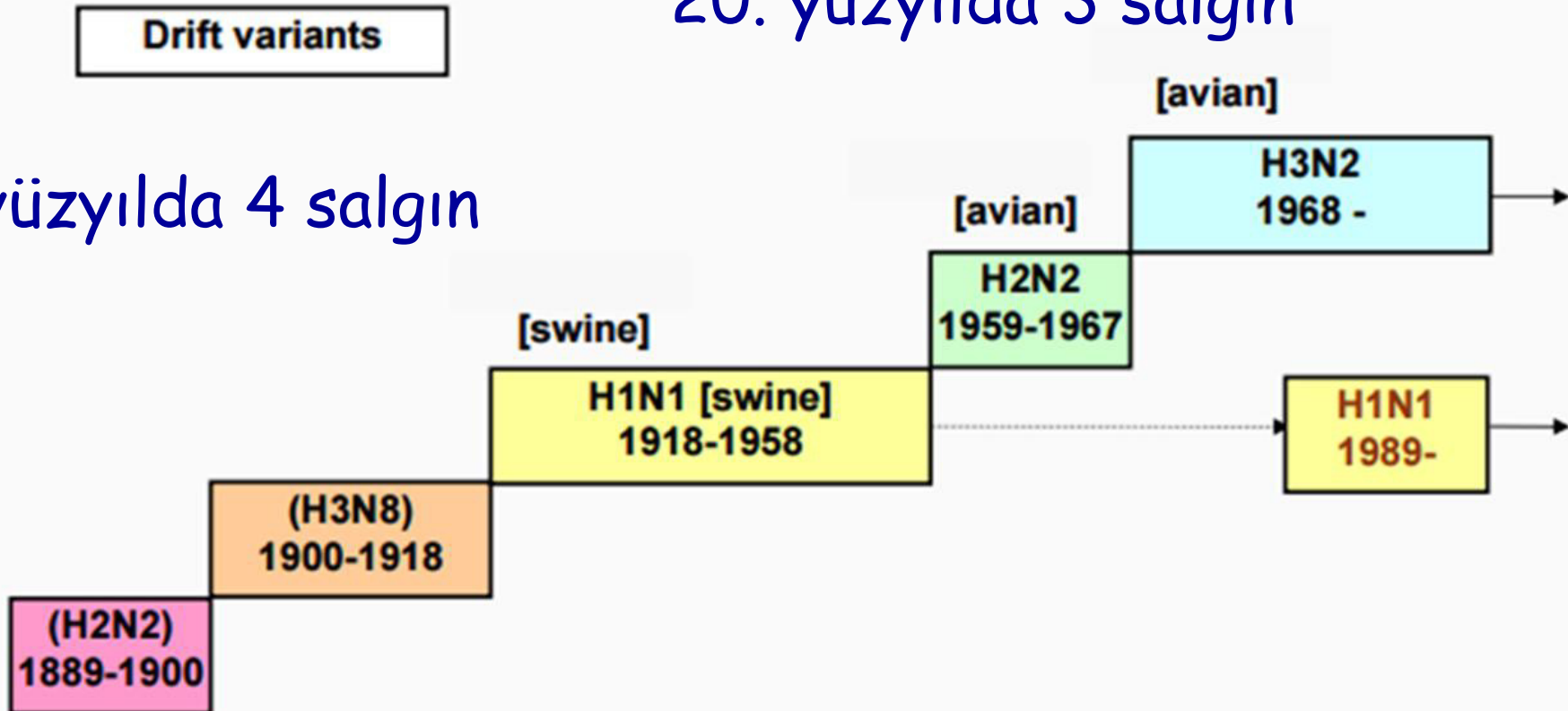
PANDEMI

Yeni suş bağıışıklığı olmayan topluma hızla yayılır
Genç ve sağlıklı 18-35 yaş arasındakiler etkilenir
Daha yaşlı kesim daha az etkilenir

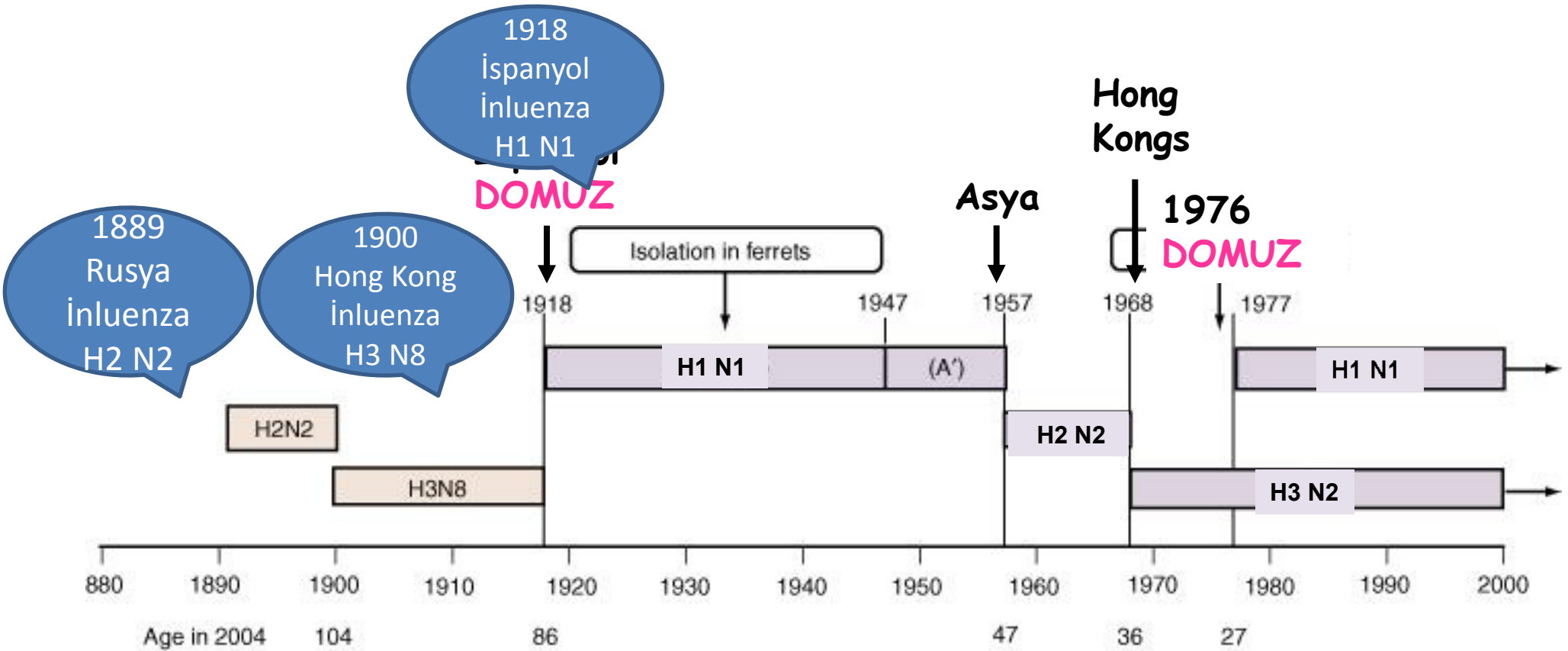
Kronolojik İnfluenza Pandemileri

❖ İlk salgın 1580 lerde

19. yüzyılda 4 salgın



Pandemilerde Saptanan Virüs Suşları



1918 İspanyol İnfluenza H1 N1

❖ İspanyol gribi dünya nüfusunun 1/3'ünü etkilemiş

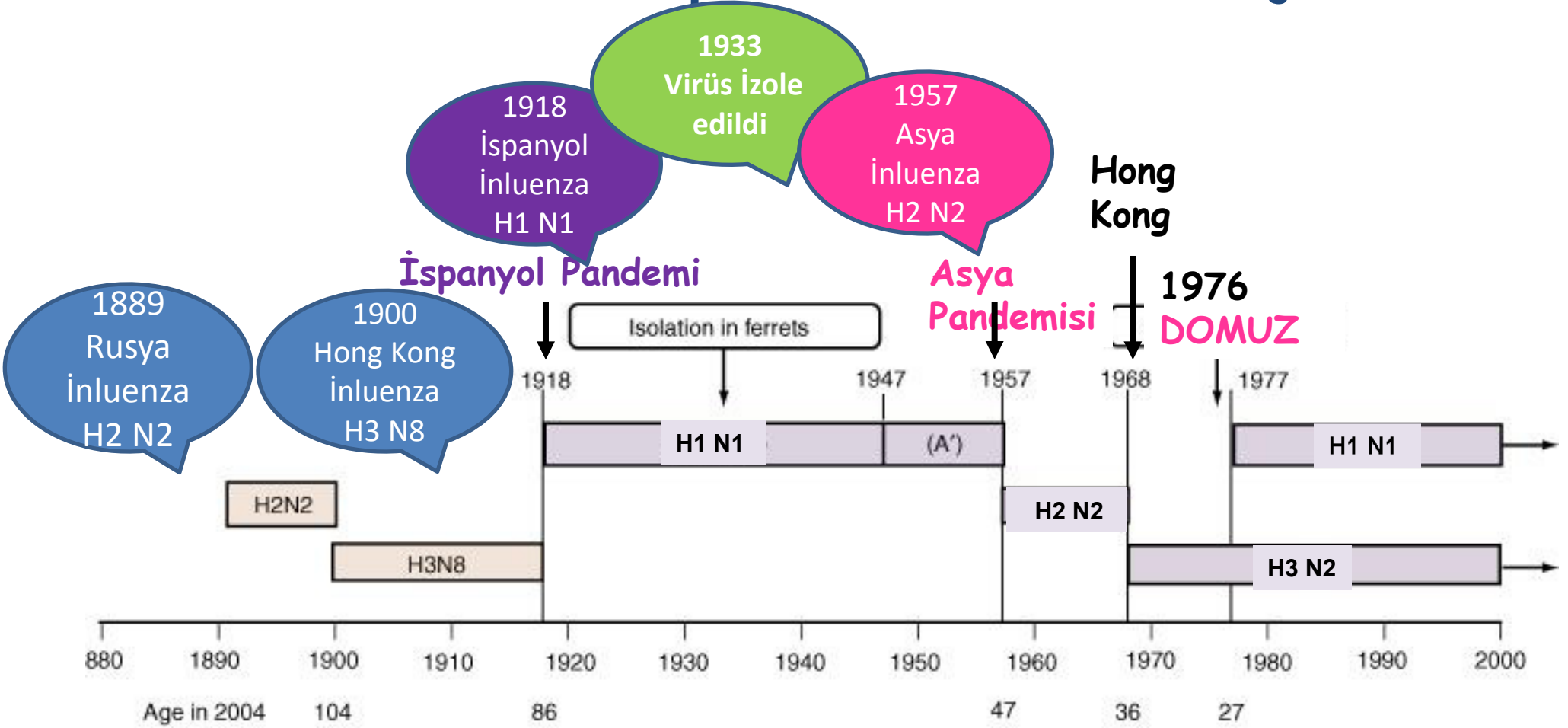


1918 İspanyol İnfluenza H1 N1

- ❖ Bir buçuk yıl içerisinde yüz milyon insan ölmüş
- ❖ Genç yetişkinlerdeki ölümlerin bir çoğunun **viral pnömoniye** bağlı olduğu düşünülmekte



Pandemilerde Saptanan Virüs Suşları



1957 Asya influenza H2N2

- ❖ 65 yaş altı bağışık değildi, tahmini 1milyon ölüm
- ❖ İnfluenza aşısı kullanıldı



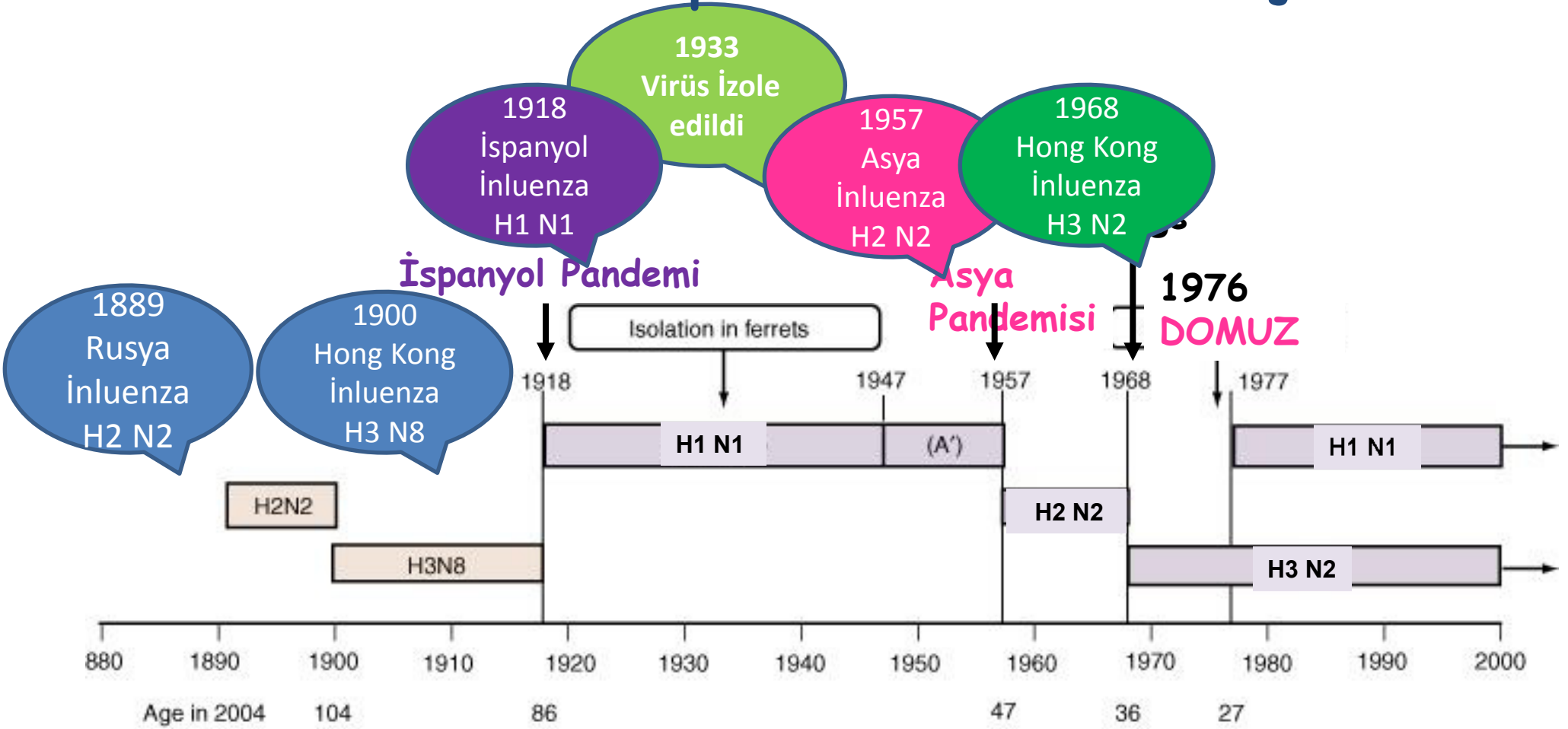
İnfluenza Pnömonisi

- ❖ 1957-1958 H2N2 pandemisi sırasında Primer Viral Pnömoni tanımlandı
- ❖ Mevsimsel epidemilerde sık görülmez
- ❖ İnfluenzanın en ağır belirtisidir



Jordi Rello Primary influenza viral pneumonia
Critical Care200913:235 Available online
<http://ccforum.com/content/13/6/235>

Pandemilerde Saptanan Virüs Suşları



1968 Hong Kong İnfluenza H3 N2

❖ 1- 4 milyon ölüm

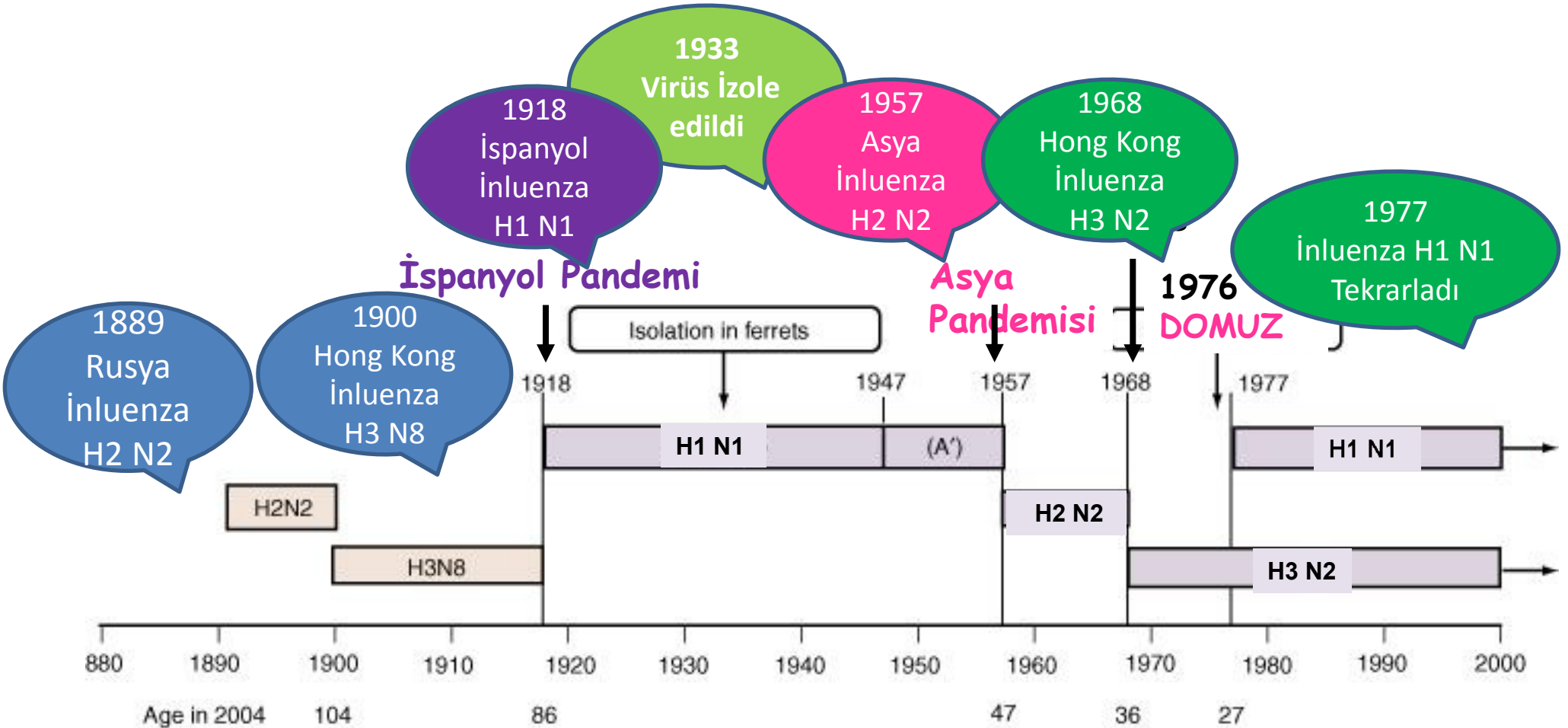


Hong Kong Flu 1968-1969

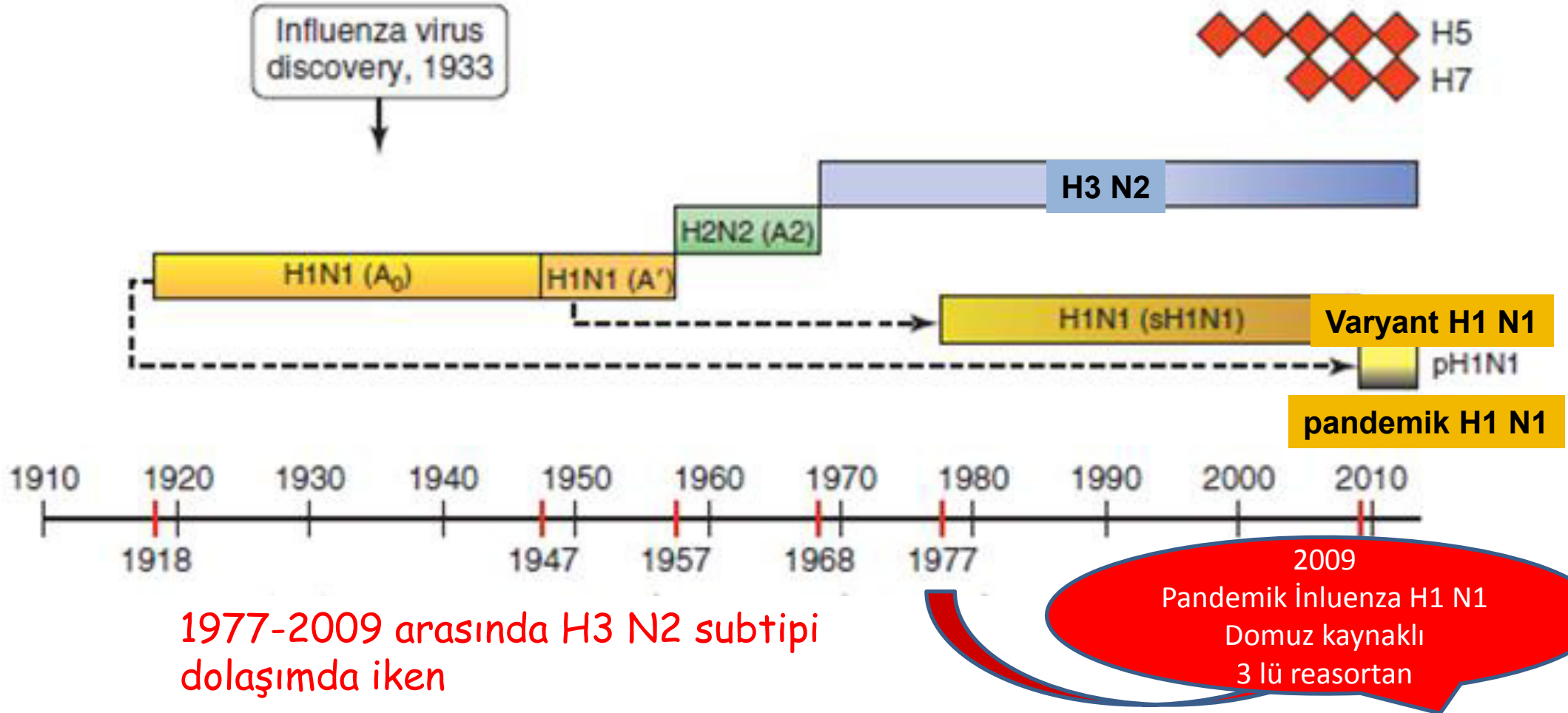


Pandemilerde Saptanan Virüs Suşları

1971'de H1 N1 subtipi tekrar ortaya çıktı
Genetik olarak 1950 de görülen virüsler ile aynı



Pandemilerde Saptanan Virüs Suşları



pH1N1 Influenza



pH1N1 İnfluenza

- ❖ 2009 Mart itibariyle dünyada 200 den fazla ülkede görüldü
- ❖ Yaklaşık 18 000 ölüme neden oldu
- ❖ Sadece ABD'de 59 milyon kişi enfekte oldu
- ❖ Avusturalya'da başvuru 100 000 de 23 oldu
- ❖ Ağır hastalık tablosu ortalama 40 yaş civarında ortaya çıktı
- ❖ Ağır hastalık tablosu olan hastaların yarısında viral pnömoni veya akut solunum yetmezliği vardı

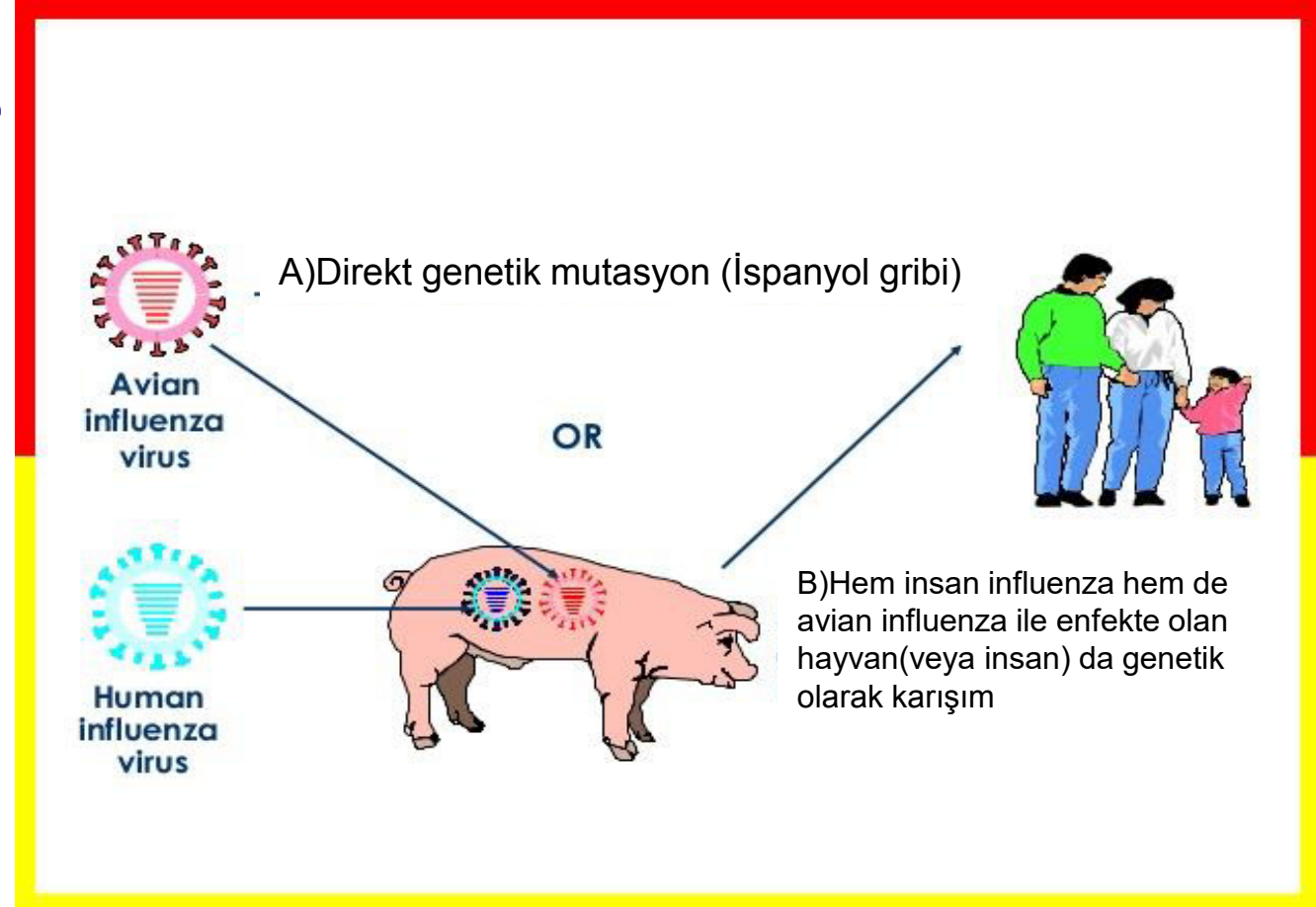
pH1N1 İnfluenza

- ❖ Almanya'da 40 729 hastanın 275 (%0.7)'sinde pnömoni saptandı
- ❖ İngiltere'de 349 hastanın 102 (%29)'unda akciğer grafisinde pnömoni ile uyumlu görünüm vardı
- ❖ Pnömonili hastaların ortalama yaşı 26 idi
- ❖ Hastalık, gebelerde, obezlerde ve altta yatan hastalığı olanlarda ağır seyrediyordu

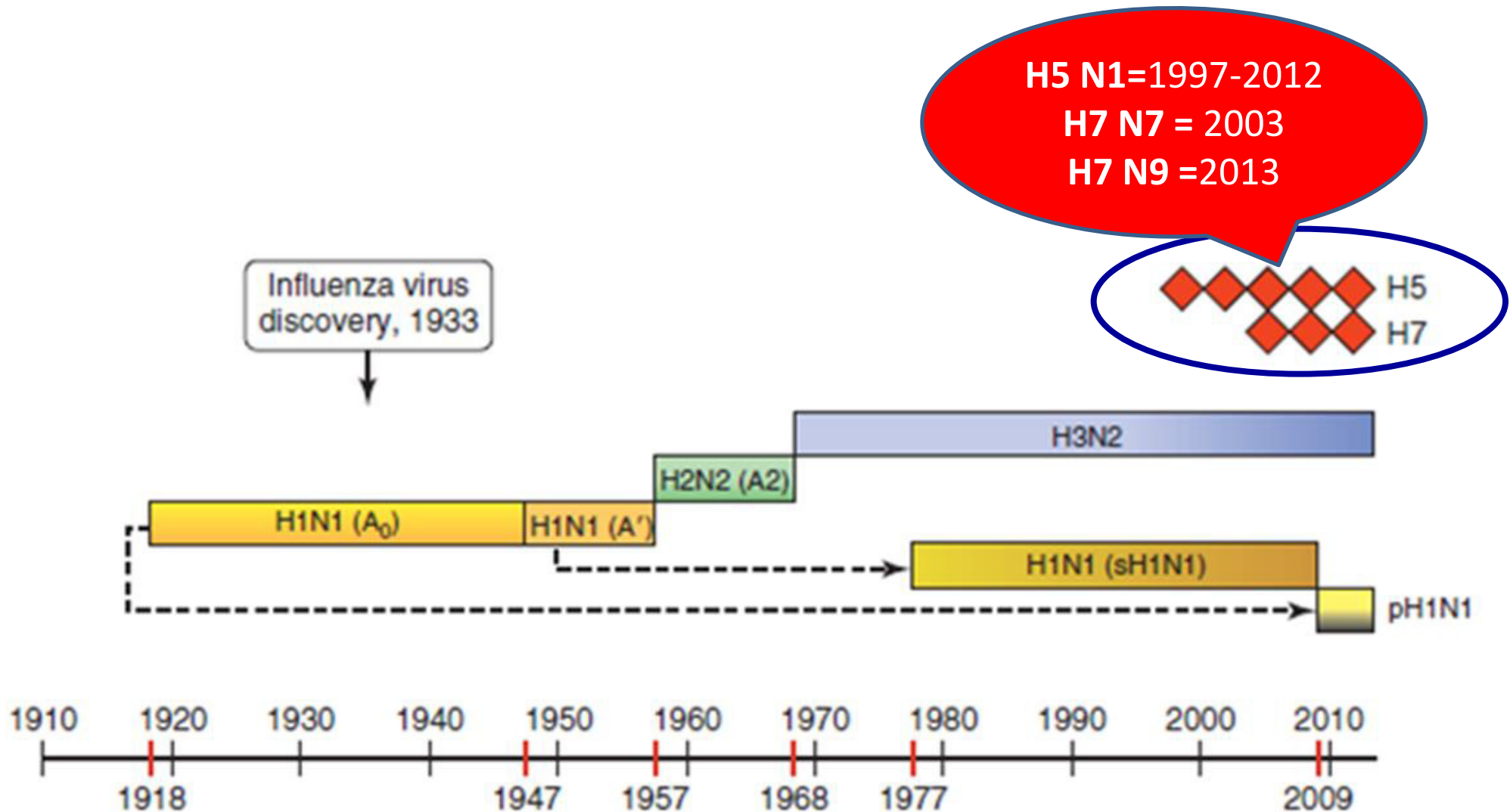
Ruuskanen, Olli, et al. "Viral pneumonia."
The Lancet 377.9773 (2011): 1264-1275

Pandemilerde saptanan virüs suşları

- ❖ Avian influenza A H5N1 ile insanlarda ağır klinik tablo oluştu
- ❖ İnsanlarda İnfluenza A hemagglütinin subtiplerinden sadece H1, H2, and H3 enfeksiyon oluşturur yaklaşımı tekrar gözden geçirilmeye başlandı



Pandemilerde saptanan virüs suşları



Avian Influenza H5 N1

- ❖ İnsanlarda patojen kuş gribi ilk kez 1997 baharında Hong Kong'da 3 yaşında bir çocukta görüldü
- ❖ Kuştan insana direkt geçiş olduğu saptandı



Avian İnfluenza H5 N1

- ❖ 2003'ten 2012 sonuna kadar WHO 15 ülkede laboratuvar ile kesin tanısı konulmuş 610 H5 N1 insan olgusu bildirdi
- ❖ Ölüm 360 (%59)
- ❖ Hastaların ortalama yaşı 20 (3 ay-75 yaş)
- ❖ Olguların yarısından fazlası 20 yaş, %90'nı 40 yaş altındaydı
- ❖ Olgu ölüm hızı, 10-19 yaş grubunda yüksekti
- ❖ Bir hafta içinde multiorgan yetmezliği, pnömoni ve solunum yetmezliği geliyordu

Avian İnfluenza H5 N1

- ❖ Sağlık Bakanlığı verilerine göre TC'de 2005 te H5N1 kuş influenza virüsü ile 12 olgu
- ❖ Olguların 8'i Van'dan bildirildi*



* Oner AF et al. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Eastern Turkey in 2006
N Engl J Med 2006; 355:2179-2185

Avian İnfluenza H7 N9

- ❖ Avian influenza özellikle H7 and H9 subtipleri ile Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da salgın yaptı
- ❖ 31 Mart 2013'te Çin den yeni bir avian influenza A (H7N9) virusü ile 3 olgu bildirildi
- ❖ İlk bildirimden yaklaşık 2 ay sonra laboratuvar ile teyit edilmiş H7 N9 enfeksiyonları 37 ölüm ile 132 olguya ulaştı

Avian İnfluenza H7 N9

- ❖ Olguların %77'sinde tavuk, ördekle temas öyküsü var
- ❖ Neredeyse bütün olgular (%99) hospitalizasyon gerektiriyor
- ❖ Bunların da %97'sinde ARDS nin izlediği pnömoni tablosu var
- ❖ %61 olguda altta yatan hastalık ve ölümcül seyir mevcut

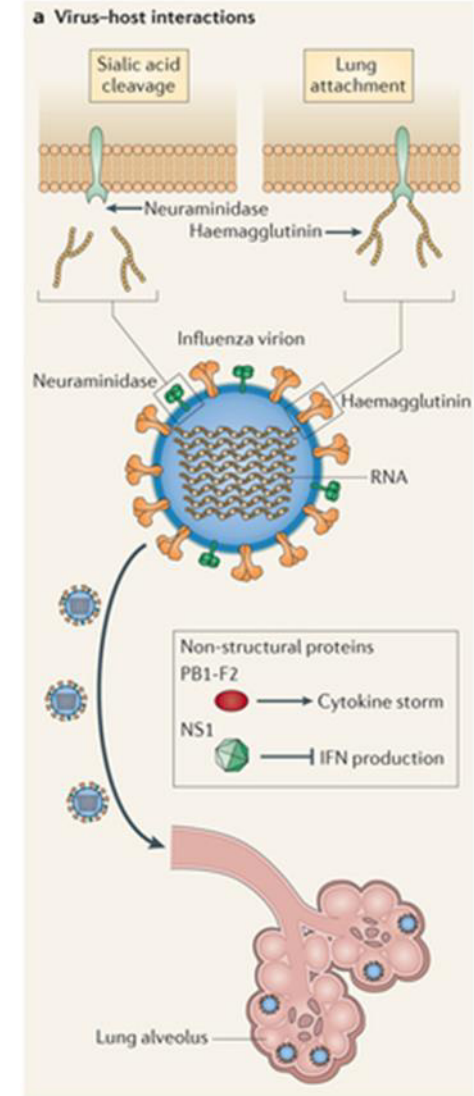
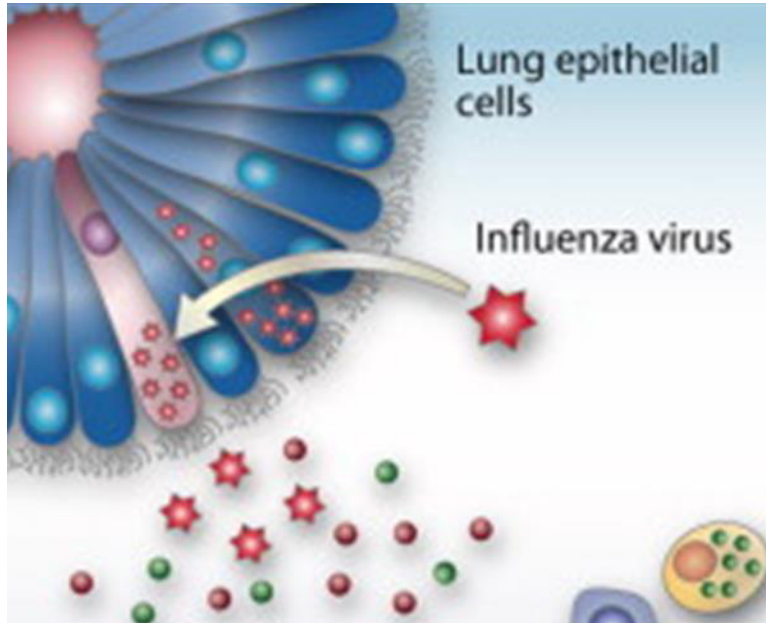
İnfluenza Patogenezi

- ❖ Virüs, infekte kişiden duyarlı kişiye
- ❖ Öksürme, hapşıрма veya konuşurken oluşan
- ❖ Küçük boyutlu aerosol partiküller ile bulaşır



Patogenez

- ❖ Alınan virüs hemagglütini ile
- ❖ Silyalı epitel hücrelerine yapışır



Patogenez

- ❖ Silyalı epitel hücrelerinde viral replikasyon başlar
- ❖ Yeni virüsler daha fazla epitel hücrelerini enfekte eder ve hücrelerdeki protein sentezini engelleyerek konakçı hücrelerinin ölümüne neden olurlar
- ❖ Silyalı epitel dökülür yerini yassı epitel hücreleri alır

Patogenez

- ❖ Pnömoni gelişmeyen influenzalı hastaların **bronkoskopisinde** tipik olarak yaygın inflamasyon ve larinks, trakea ve bronş ödemi saptanmış
- ❖ **Biyopsi**de lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu silyalı epitelde deskuamasyon görülmüş

- ❖ Bender BS, Small PA Jr.: Semin Respir Infect 1992, 7:38-45.
- ❖ Treanor JJ: Influenza virus. In Principles and Practice of Infectious Disease. Vol. 2. Edited by Mandell G, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2015:2000-2024
- ❖ Walsh JJ, Arch Intern Med 1961, 108:376-388.

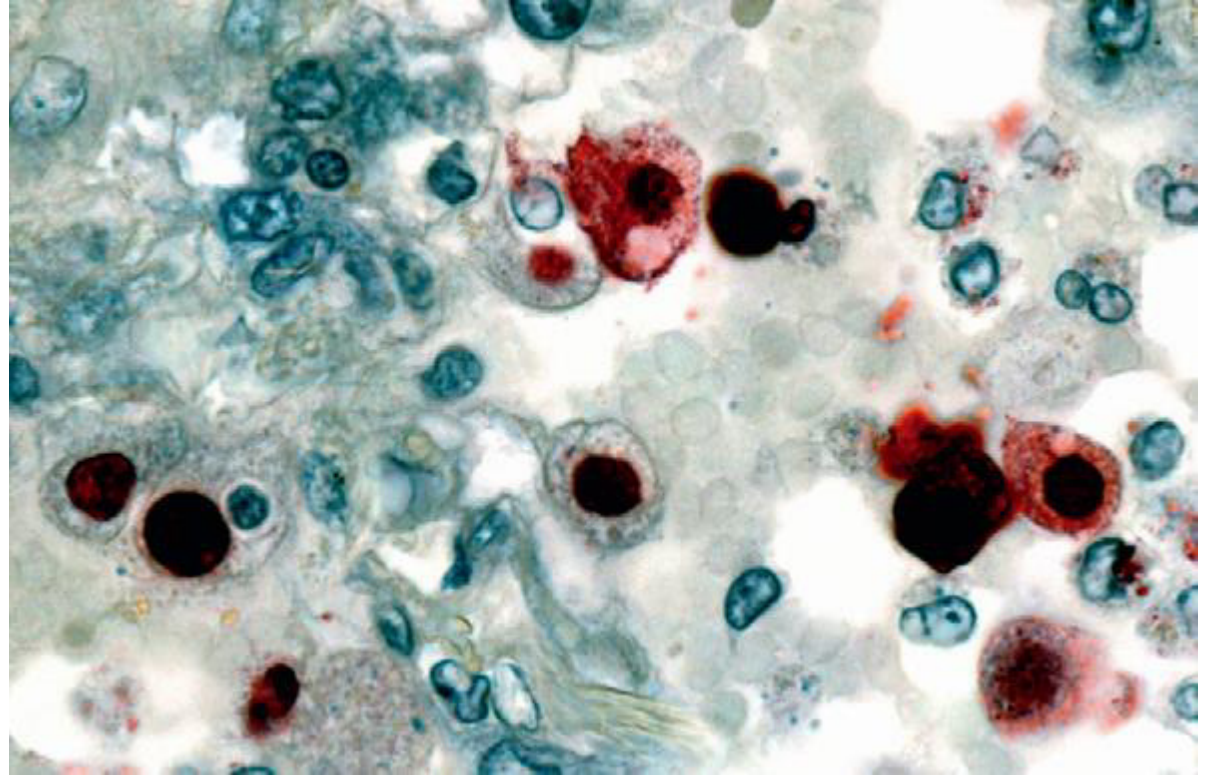
Patogeneze

- ❖ Ağır influenza infeksiyonu olan ve pnömoni gelişen hastalarda solunum sisteminde tutulum yaygın
- ❖ Nekrotizan trakeobronşit, bronş mukozasında ülserler ve deskuamasyon
- ❖ Bilateral ağır hemorajik pnömoni, yaygın alveoler harabiyet, alveollerin hücre içermeyen hyalin membranlarla kaplanması
- ❖ İntertisiyel inflamasyon, ve akciğer periferinde yoğun viral yük saptanmış

26. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M: Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. N Engl J Med 1959, 260:509-518.

Patogenez

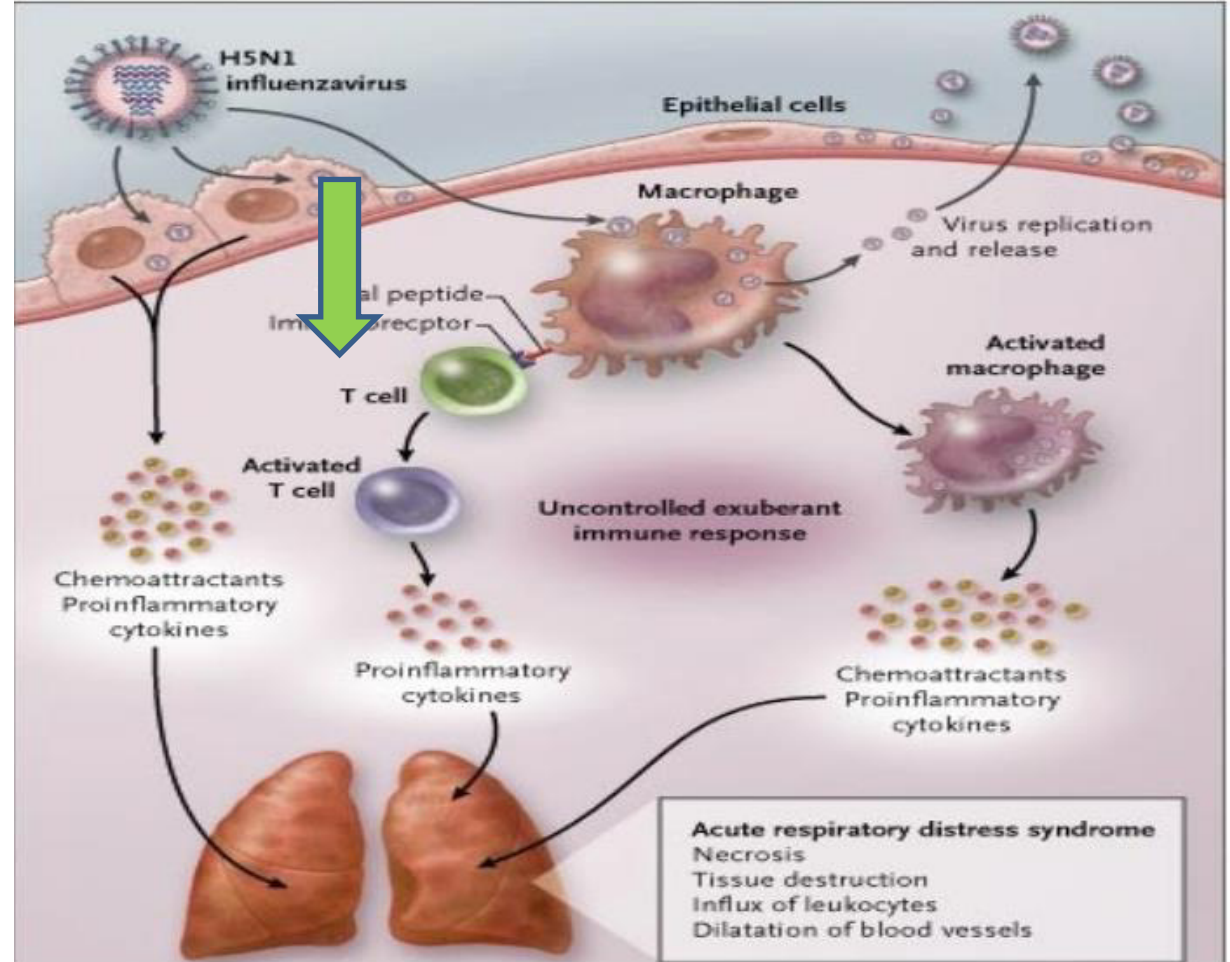
- ❖ 2009 pandemik influenza H1N1 viral antijeni, alveolü döşeyen hücrelerin nükleusunda **kırmızı** boyanmış olarak görülüyor



- ❖ Mauad T Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Jan 1;181(1):72-9.

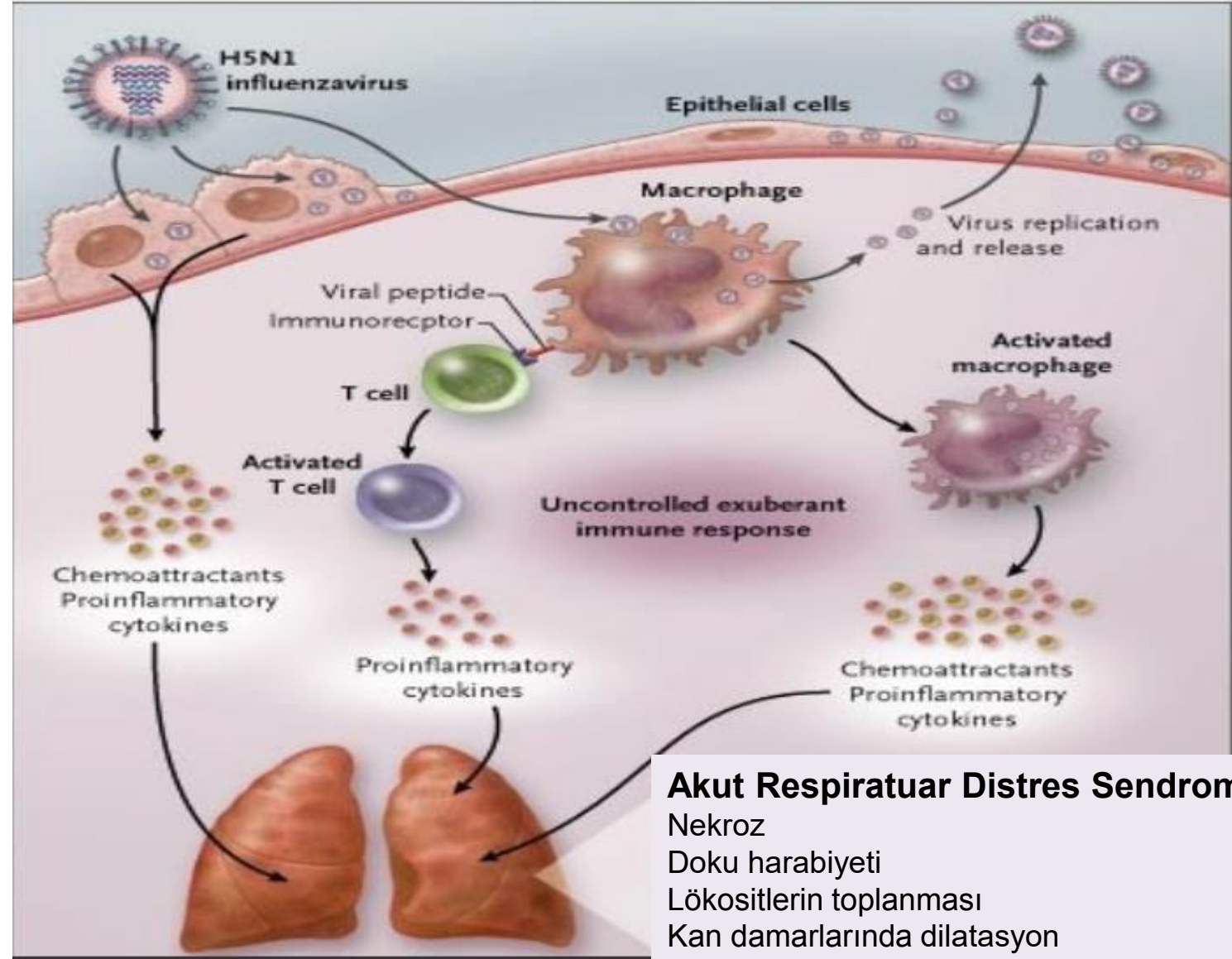
Patogenez

- ❖ Virüs enfeksiyonu sonrasında
- ❖ Hızla çoğalan ve aktive olan T hücreleri veya natural killer hücreler sitokin fırtınasına neden olur



Patogenez

- ❖ Sitokin fırtınası akciğerleri etkiler alveollerde, akciğer dokusunda kalıcı hasar oluşturur ve ARDS tablosu gelişir



Patogenez

- ❖ Gelişen ARDS sonucunda
- ❖ Hastaların çoğunda yüklenmeye bağlı olmayan akciğer ödemi, sol ventrikül fonksiyonunda azalma
- ❖ Hipotansiyon, taşikardi, dispne
- ❖ Major organlarda iskemi veya yetersiz doku perfüzyonu, hipoksi, dokularda gelişen asidoz ve ağır metabolizma bozukluğu nedeniyle gelişen multiorgan yetmezliği
- ❖ Kontrol edilemeyen kanama
- ❖ Genç erişkinlerdeki ağır grip olgularındaki ölüm bu yanıt sonucu aşırı immün yanıt multi organ yetmezliğinden olur

Klinik Bulgular

- ❖ İnkübasyon 1-2 gün
- ❖ Ani başlayan baş ağrısı
- ❖ Yüksek ateş, üşüme
- ❖ Kuru öksürük



Klinik Bulgular

- ❖ Farenks iritasyonu
- ❖ Miyalji, halsizlik ve iştahsızlık
- ❖ Terleme
- ❖ Göz kaslarında ağrı
- ❖ Göz yaşarması ve yanma



Klinik Bulgular

- ❖ Ateş: ortalama 3 gün (2-8 gün)
- ❖ Öksürük: Başlangıçta prodüktif değil, haftalarca sürebilir
- ❖ İnfluenzada genellikle bronşiyal hiper-reaktivite ve küçük hava yollarında fonksiyon bozukluğu olur
- ❖ Astım veya akciğer hastalığı varsa wheezing olabilir



Klinik Bulgular

- ❖ İmmün yetmezlikli konakta nezle gibi seyredebilir
- ❖ Yaşlı hastalarda ateş olmayabilir
- ❖ Letarji, konfüzyon, iştahsızlık ve öksürük olabilir



Klinik Bulgular

- ❖ Pandemik influenza enfeksiyonlarında
 - ❖ Pnömoni
 - ❖ Akut solunum yetmezliği sendromu
(Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS)
- ❖ Ağır hastalık ve mortaliteden sorumludur



Klinik-Pnömoni

- ❖ İnfluenza salgını sırasında görülen pnömoni
- ❖ Akut influenzanın devamında primer olarak virüsün oluşturduğu bir tablo olabilir (**primer viral pnömoni**)
- ❖ Ya da birkaç gün sonra viral enfeksiyonun üzerine eklenmiş bakteriyel bir enfeksiyon olabilir (**sekonder pnömoni**)
- ❖ Ayrıca trakeobronşit, lokalize viral pnömoni gibi daha hafif akciğer bulguları görülebilir*

Rello and Pop-Vicas Clinical review: Primary influenza viral pneumonia
Critical Care Vol 13 No 6

*Treanor JJ: Influenza virus. In Principles and Practice of Infectious Disease. Vol. 2. 2015:2000-2024

Klinik-Pnömoni

- ❖ Hastalık tipik influenza bulguları ile başlar
- ❖ 2-5 gün sonra, gittikçe artan dispne ve ciddi siyanoz gelişir
- ❖ Oksijen saturasyonu düşük
- ❖ Solunum sayısı < 25/dk
- ❖ Genç hastada ek olarak ishal ve hipotansiyon mevcut ise domuz gribi düşünülmelidir

Klinik-Pnömoni

Belirti ve bulgular

- ❖ Ateş
- ❖ Nonprodüktif öksürük
- ❖ Bazen öksürüğe az miktarda, çoğunlukla kanlı balgam eşlik edebilir
- ❖ Rinit
- ❖ Miyalji
- ❖ Baş ağrısı
- ❖ Halsizlik
- ❖ Döküntü

Fizik Muayene

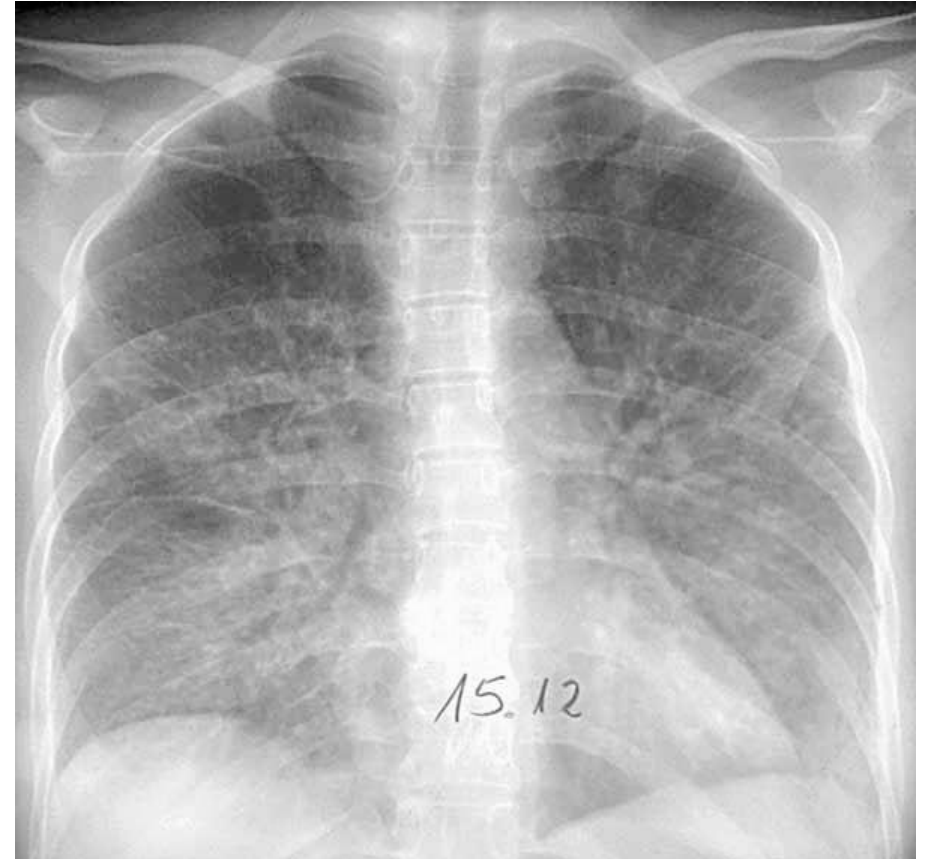
- ❖ Takipne/Dispne
- ❖ Taşikardi/Bradikardi
- ❖ Wheezing
- ❖ Raller/Ronküs
- ❖ Sternal/interkostal çekilmeler
- ❖ Perküsyon: Matite
- ❖ Azalmış Kalp Sesleri
- ❖ Plevral sürtünme sesi
- ❖ Siyanoz
- ❖ Döküntüler
- ❖ Akut Respiratuar Solunum Sıkıntısı

Pnömoni-Laboratuvar

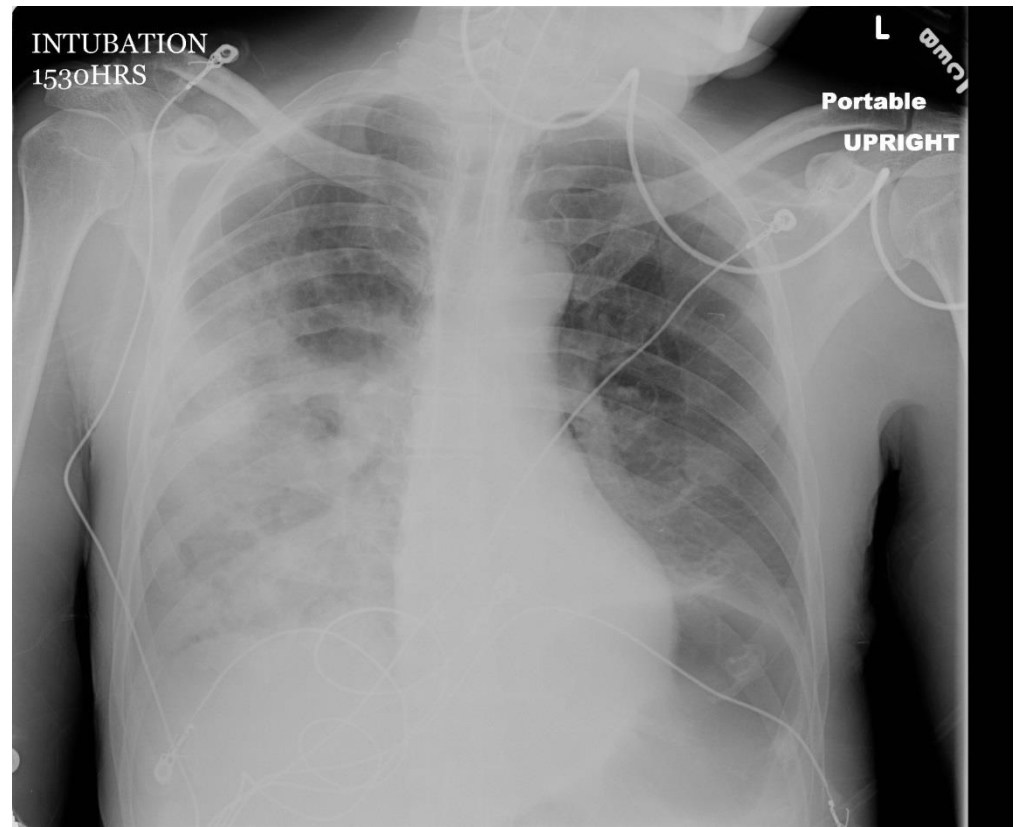
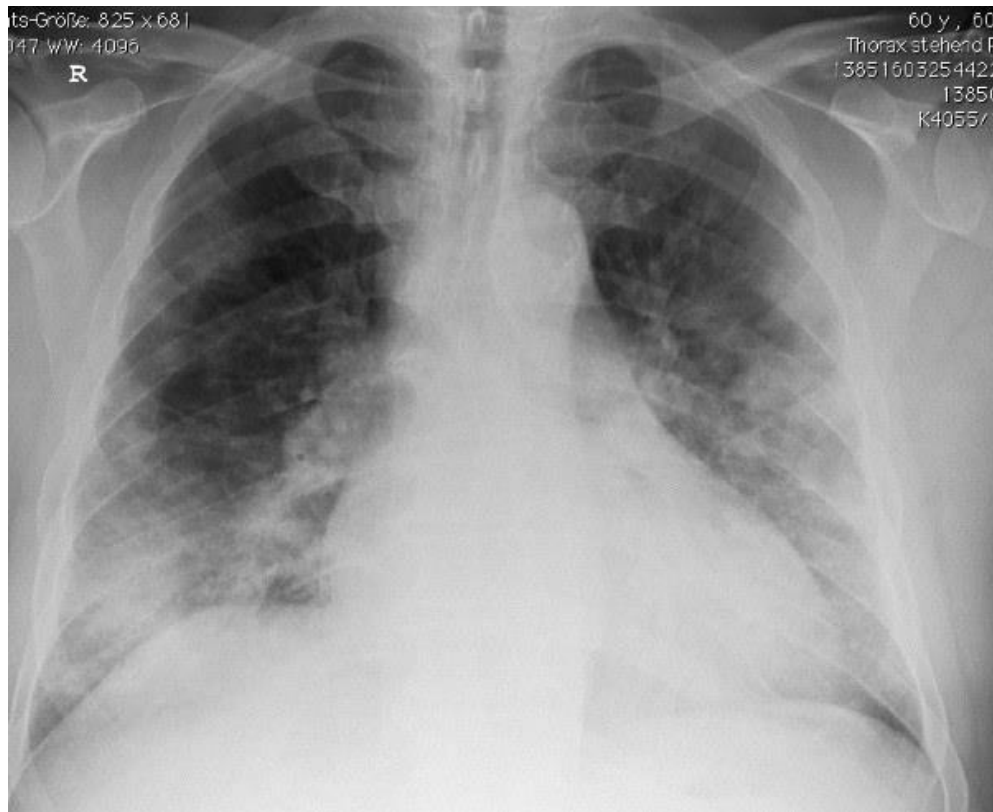
- ❖ Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler nonspesifik
- ❖ Hemogramda Lökopeni ve relatif lenfopeni olabilir
- ❖ Biyokimyasal testlerde karaciğer enzimleri, Laktat Dehidrogenaz (LDH), kreatine fosfokinaz (CPK) ve kreatinin artışı görülür
- ❖ Kan gazında ciddi hipoksemi vardır
- ❖ C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) akut akciğer hasarı döneminde artar

Pnömoni

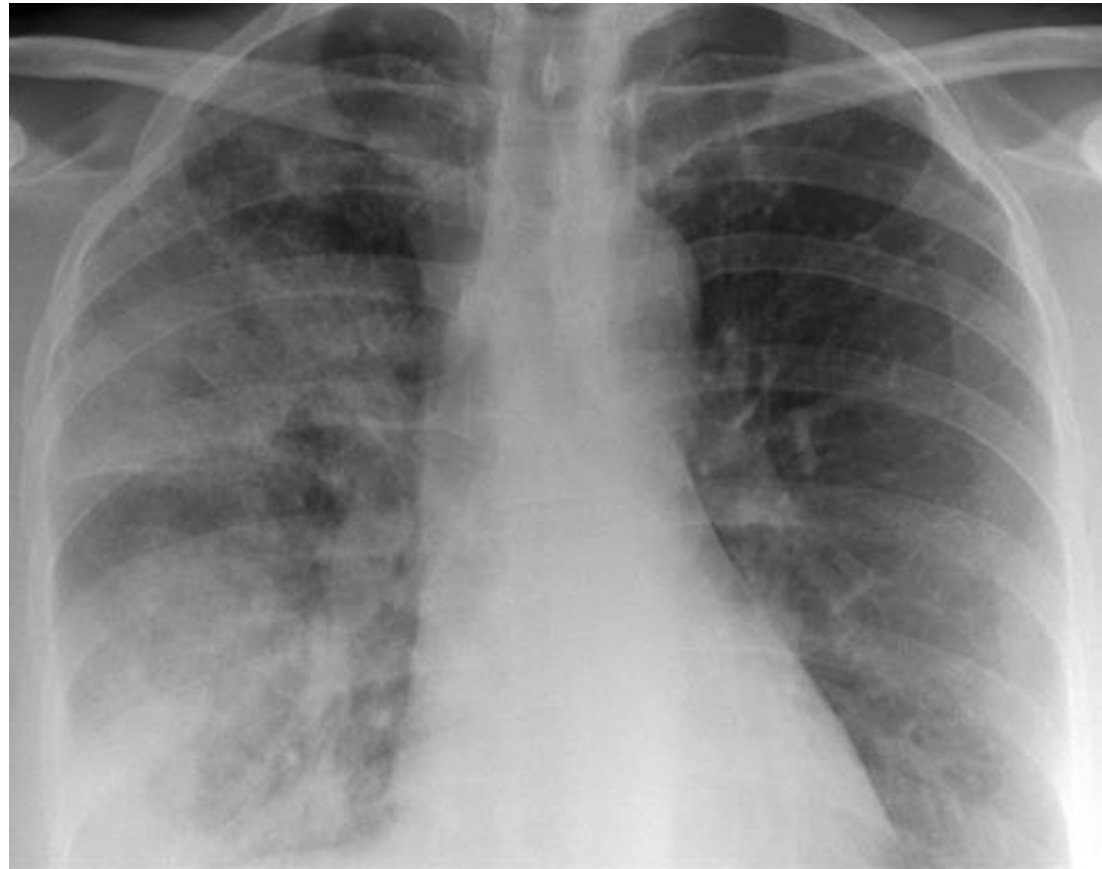
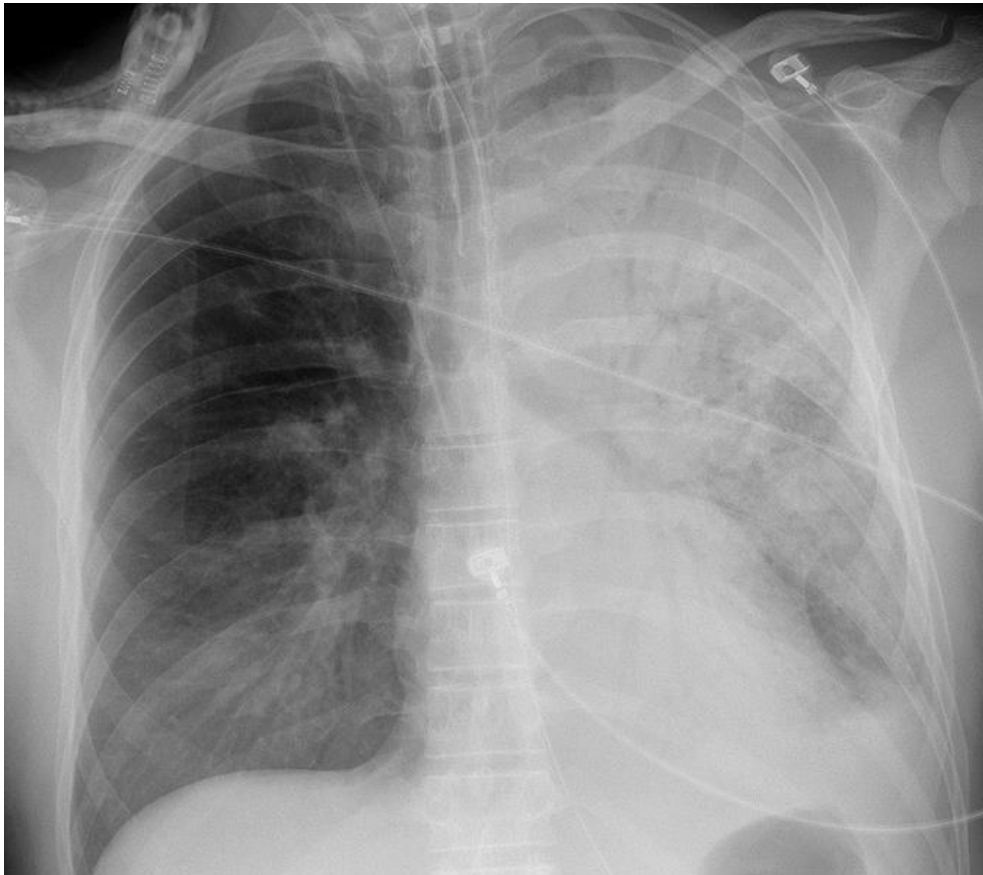
- ❖ Radyolojik olarak direkt akciğer grafisinde pnömoni, bilateral ARDS ile uyumlu bulgular vardır
- ❖ Multilober alveoler infiltrasyonlar görülebilir



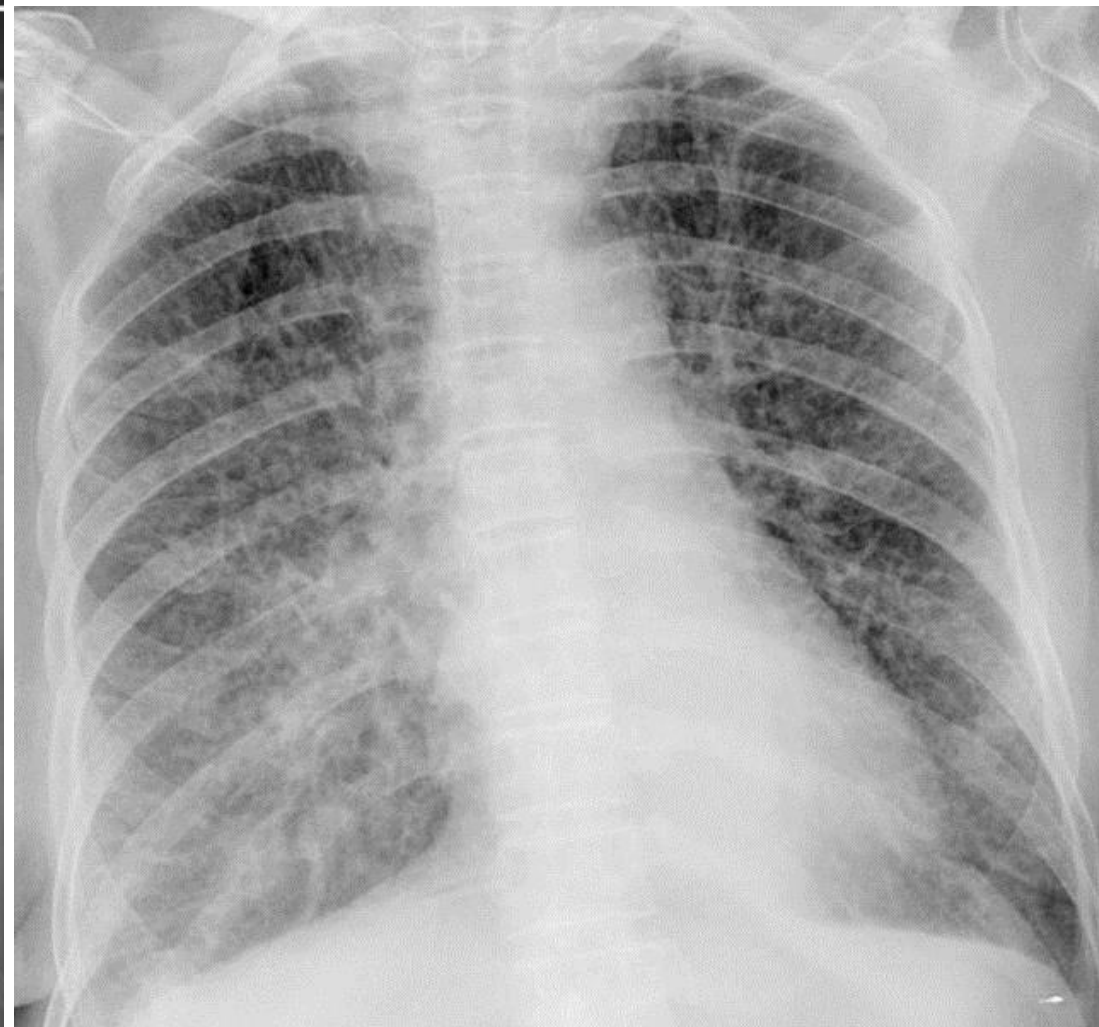
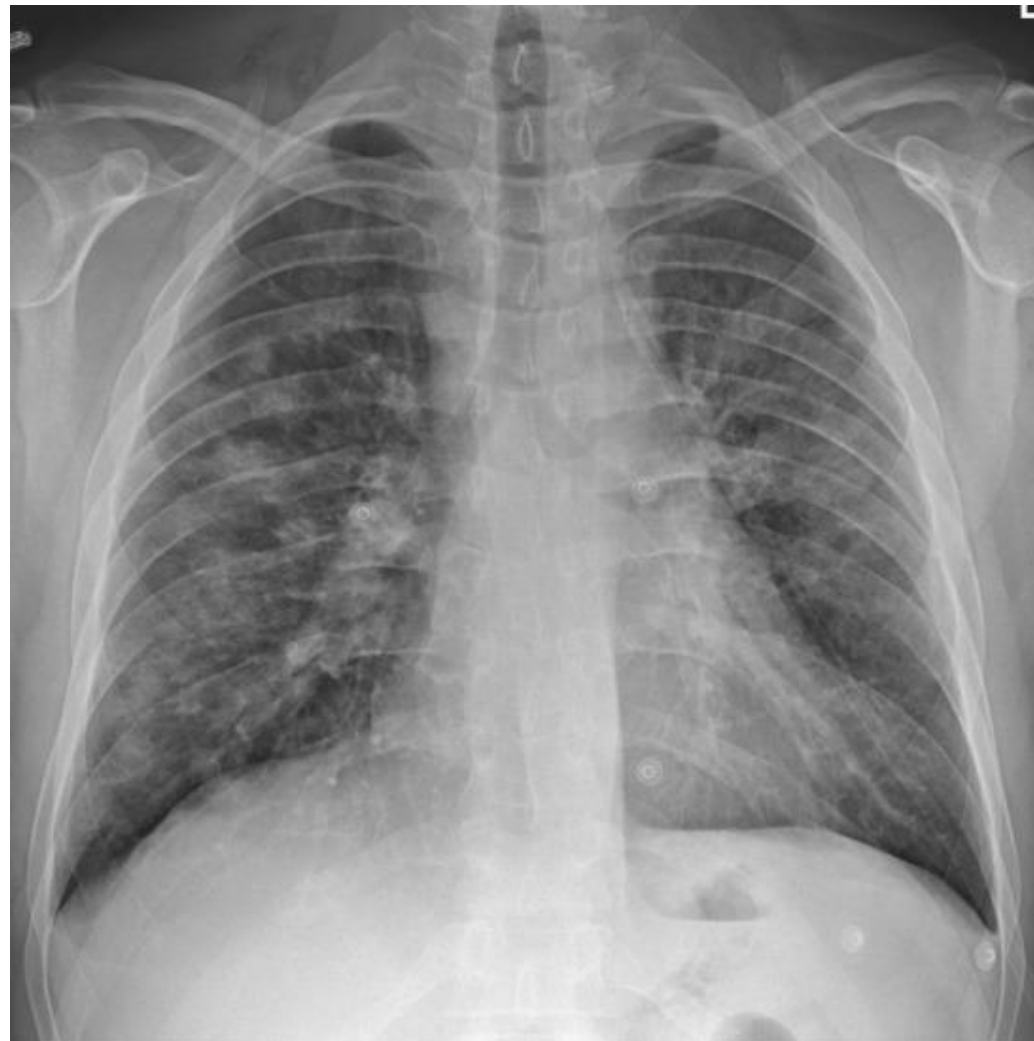
Pnömoni



Pnömoni



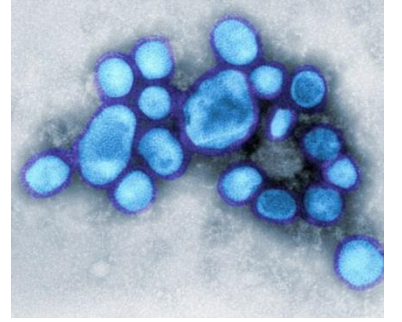
Pnömoni



İmmünsüprese Hastalarda Pnömoni

- ❖ İnfluenza kanserli immünsüpresif çocuklarda
- ❖ Hematolojik malignitesi olan
- ❖ Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda
- ❖ Sıklıkla pnömoninin eşlik ettiği ağır bir tablo oluşturur
- ❖ İmmün süprese çocuklarda
- ❖ Düşük CD4 sayısı olan HIV enfeksiyonlarında virüs salınımı uzun süre devam edebilir
- ❖ Bunun sonucunda tedavi alan hastalarda dirençli virüsler gelişebilir

H1 N1 Domuz Gribi



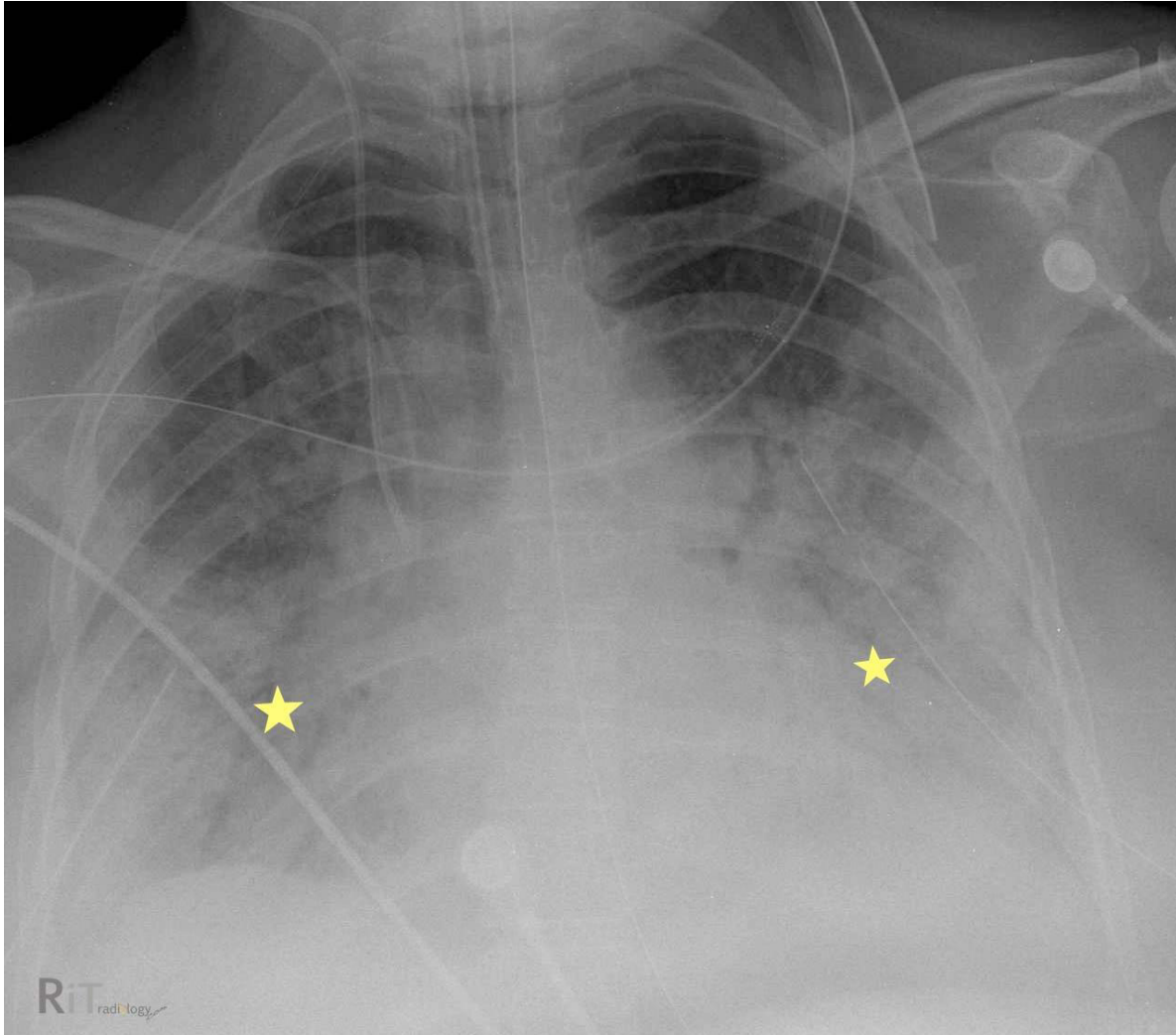
H1 N1 Domuz Gribi

- ❖ ABD'de pandemik H1N1 açısından hospitalizasyon gerektiren hastalardaki klinik bulgular
- ❖ Ateş %93
- ❖ Öksürük %83
- ❖ Nefes darlığı %54
- ❖ Halsizlik, yorgunluk %40
- ❖ Üşüme %37
- ❖ Myalji %36
- ❖ Burun akıntısı %36
- ❖ Boğaz ağrısı %31
- ❖ Baş ağrısı % 31
- ❖ Kusma % 29
- ❖ Wheezing %24
- ❖ İshal %24

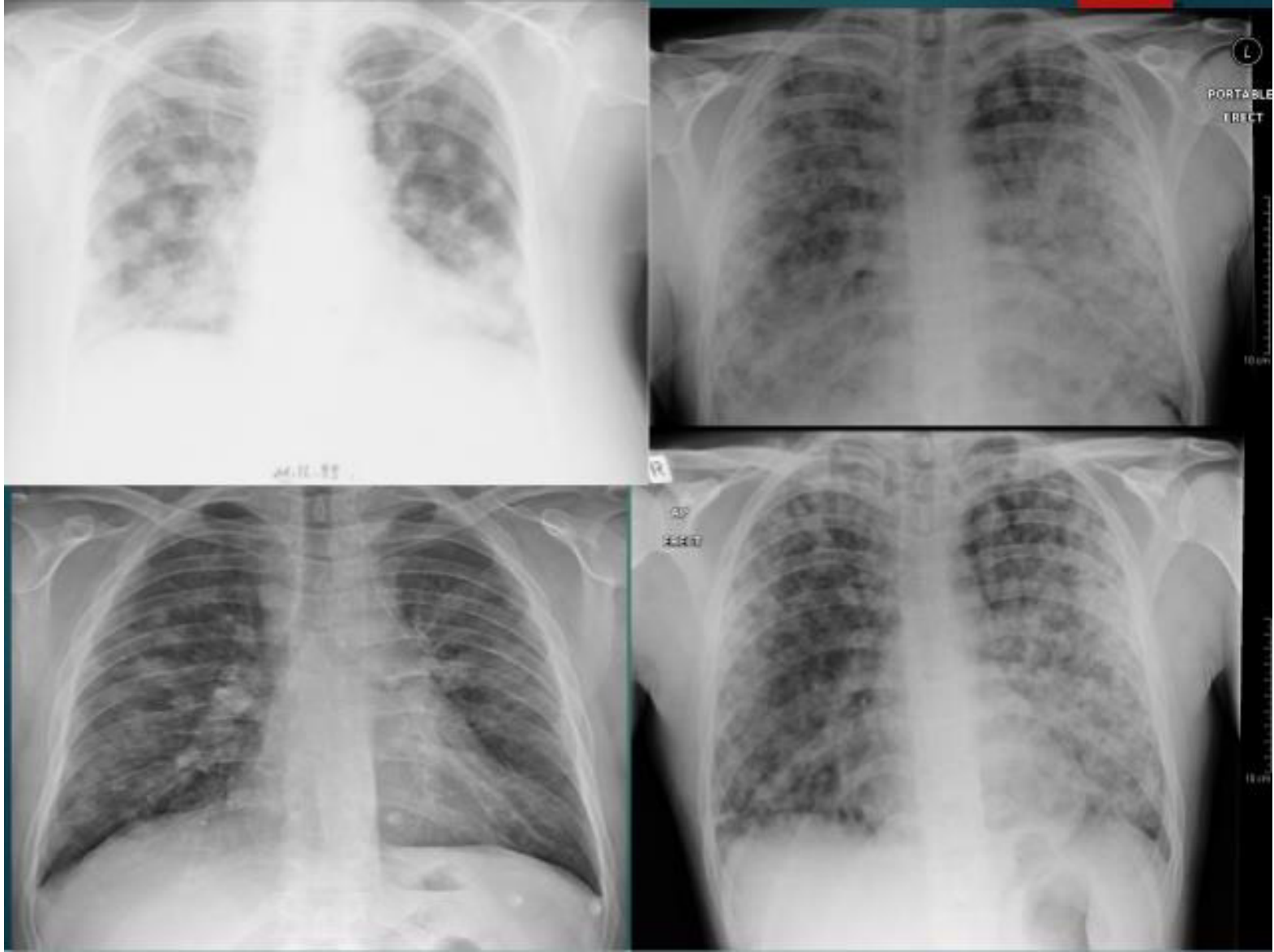
H1 N1 Domuz Gribi

- ❖ Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler nonspesifik
- ❖ Ancak Hemogramda **Lökopeni** ve **relatif lenfopeni** olması tipik, **trombositopeni** olabilir
- ❖ Biyokimyasal testlerde karaciğer enzimleri ↑ olabilir
- ❖ Radyolojik olarak direkt grafide **pnömoni**

H1 N1 Domuz Gribi



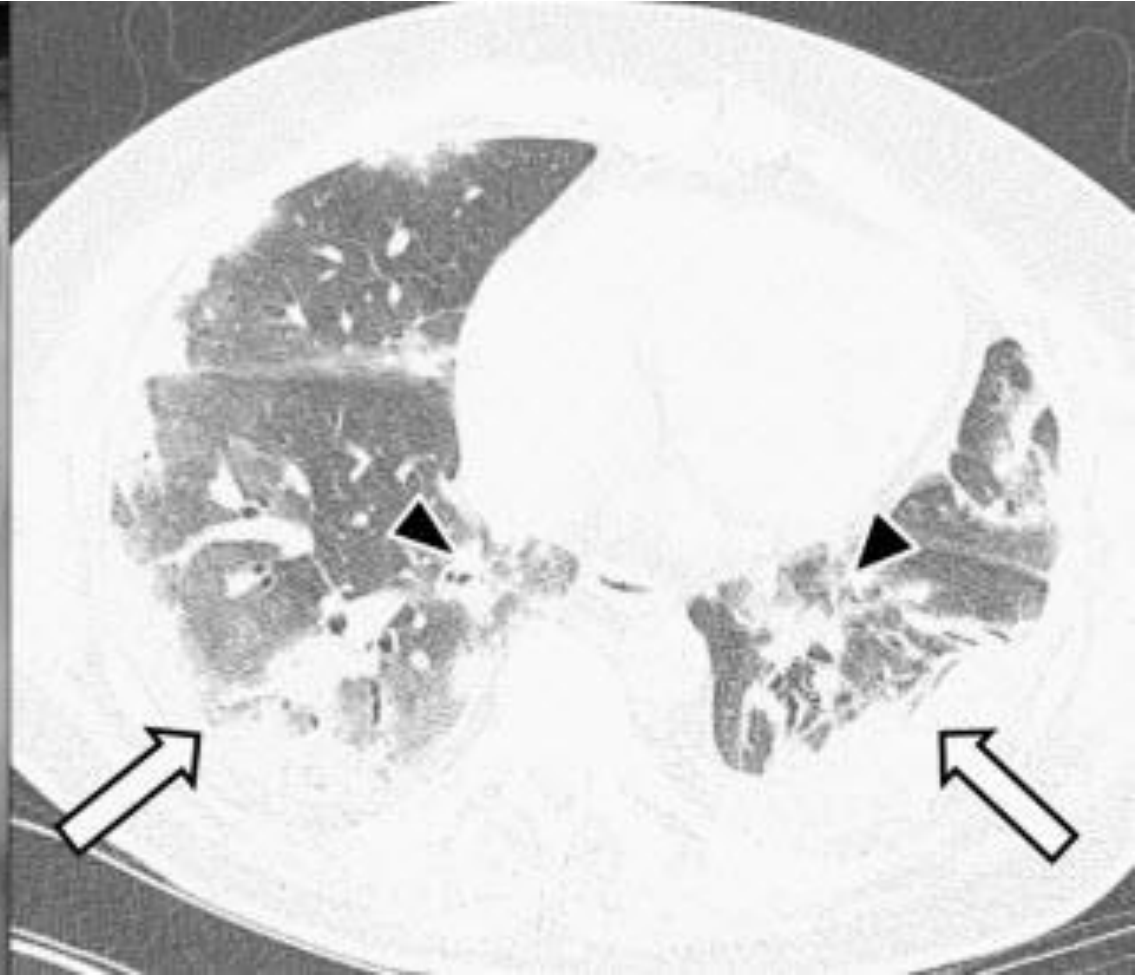
H1 N1 Domuz Gribi



H1 N1 Domuz Gribi



H1 N1 Domuz Gribi

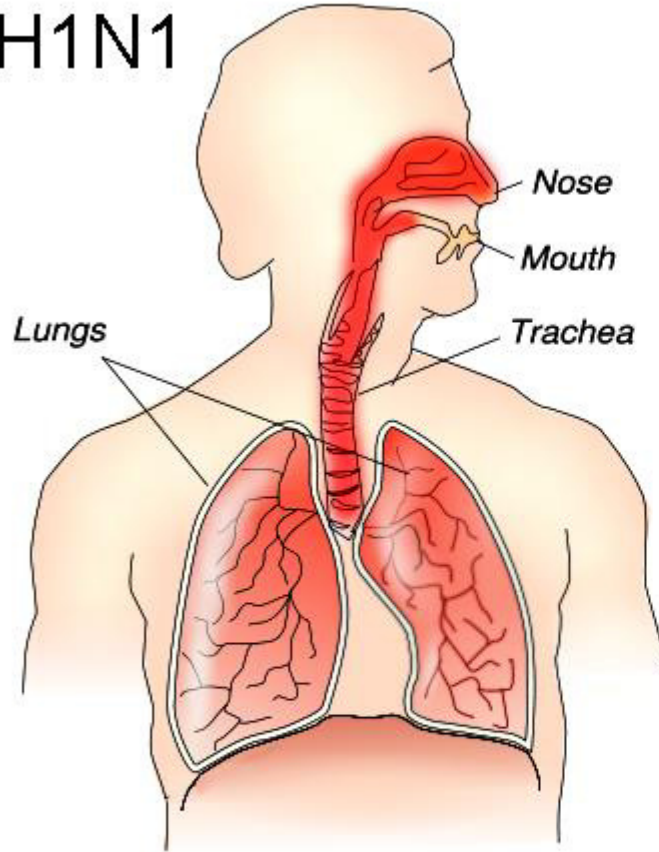


Avian Influenza



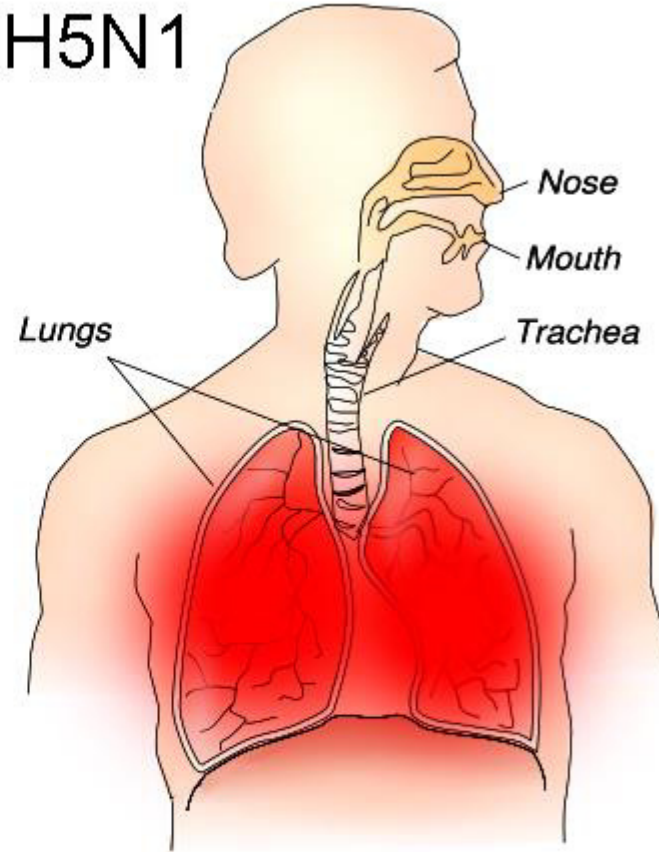
H1 N1 ve H5 N1

H1N1



Kolay yayılır
Nadiren ölümcüldür

H5N1



Yavaş yayılır
Sıklıkla ölümcüldür

Avian İnfluenza

- ❖ Öyküde, hasta kümes hayvanları veya ürünleri ile temas olması risk faktörü
- ❖ İnkübasyon dönemi 2-5 gün, 8 güne uzayabilir
- ❖ 38°C üzerinde ateş
- ❖ Alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile birlikte grip benzeri tablo
- ❖ Konjonktivit nadir görülür

Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans
The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Avian İnfluenza

- ❖ Bazı hastalarda erken dönemde ishal, kusma, karın ağrısı, plöritik ağrı, diş eti ve burun kanaması görülebilir
- ❖ **Kansız sulu ishal** diğer influenza virüs enfeksiyonlarına göre daha sıktır ve bir hafta içinde solunum bulguları ortaya çıkabilir
- ❖ İshal ve solunum bulguları olmayan ensefalopati ile başvuran iki hasta bildirilmiştir

Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans
The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

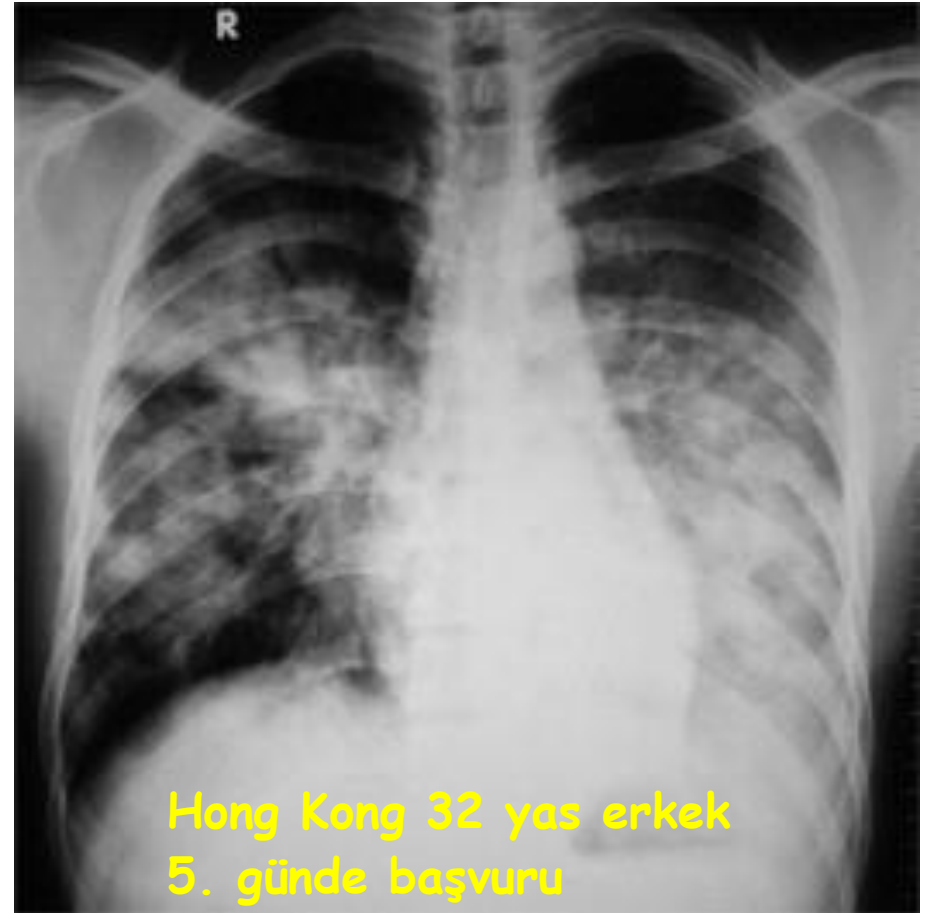
Avian İnfluenza

- ❖ Solunum sistemi bulguları, hastalığın erken döneminde başlar ve başvuru anında vardır
- ❖ Solunum sıkıntısı, takipne ve inspiratuvar raller sık
- ❖ Balgam değişken, kanlı olabilir
- ❖ Hemen her hastada klinik olarak belirgin pnömoni vardır

Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans
The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Avian İnfluenza

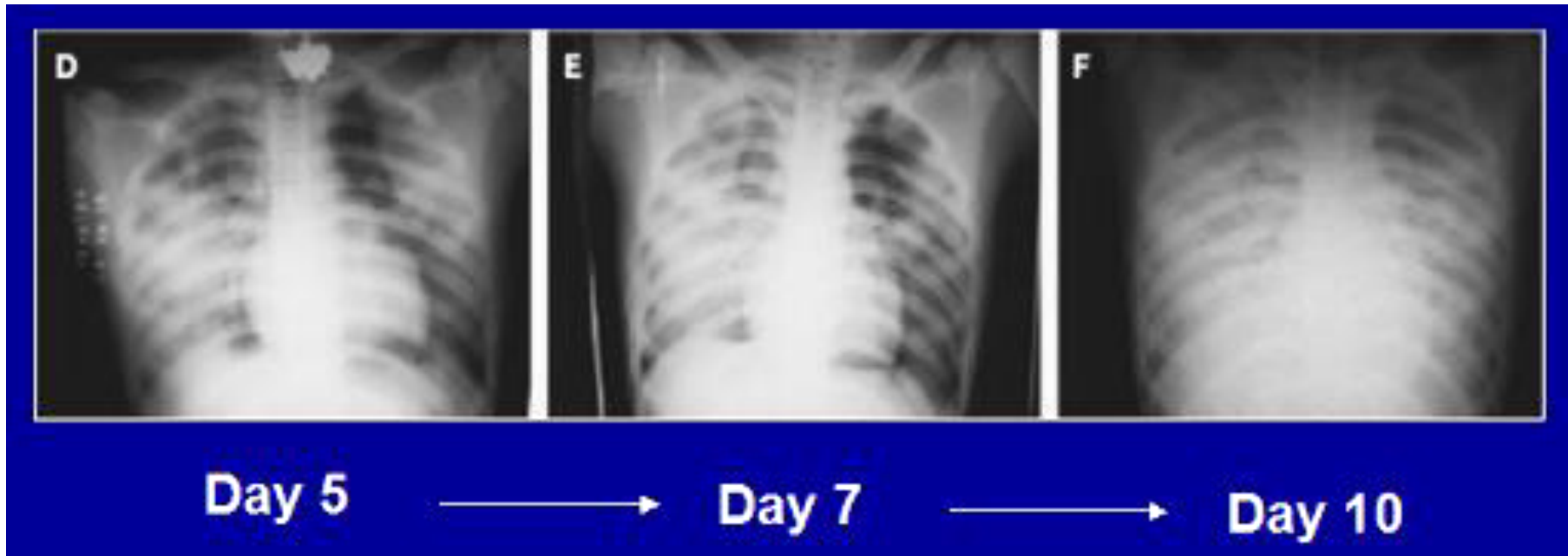
- ❖ Direkt grafide diffüz, multifokal veya yamalı infiltrasyonlar, intertisiyel infiltratlar ve hava bronkogramları içeren segmental veya lobuler konsolidasyon alanları olabilir



Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans
The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

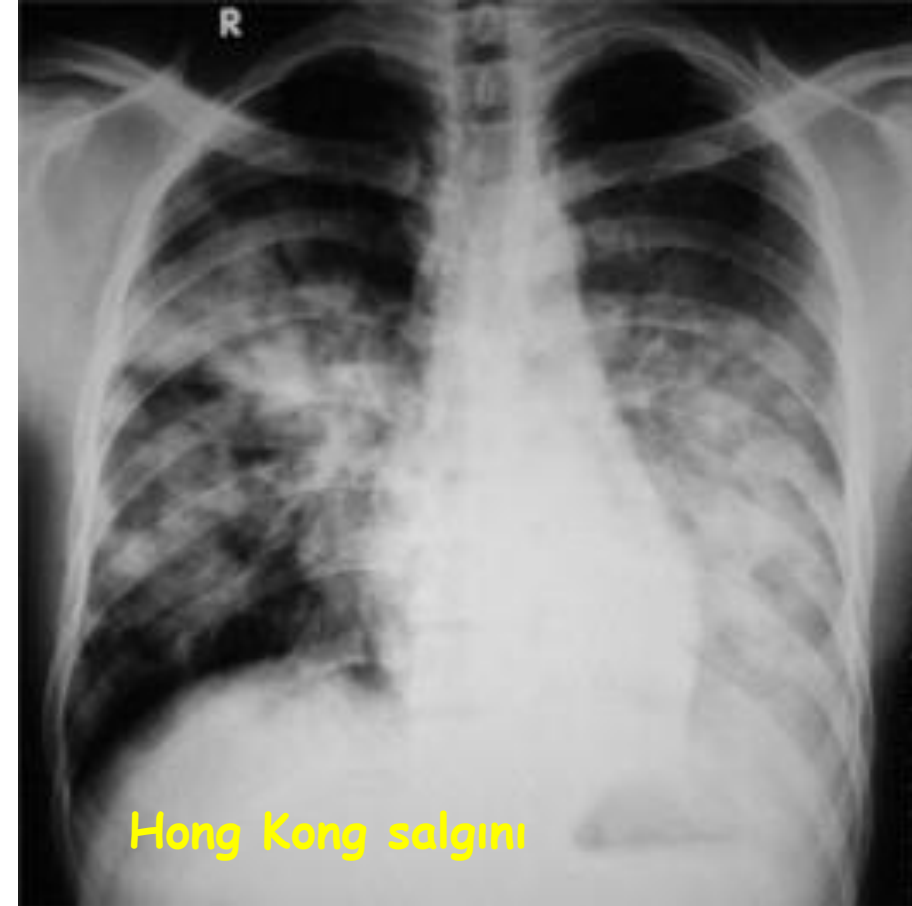
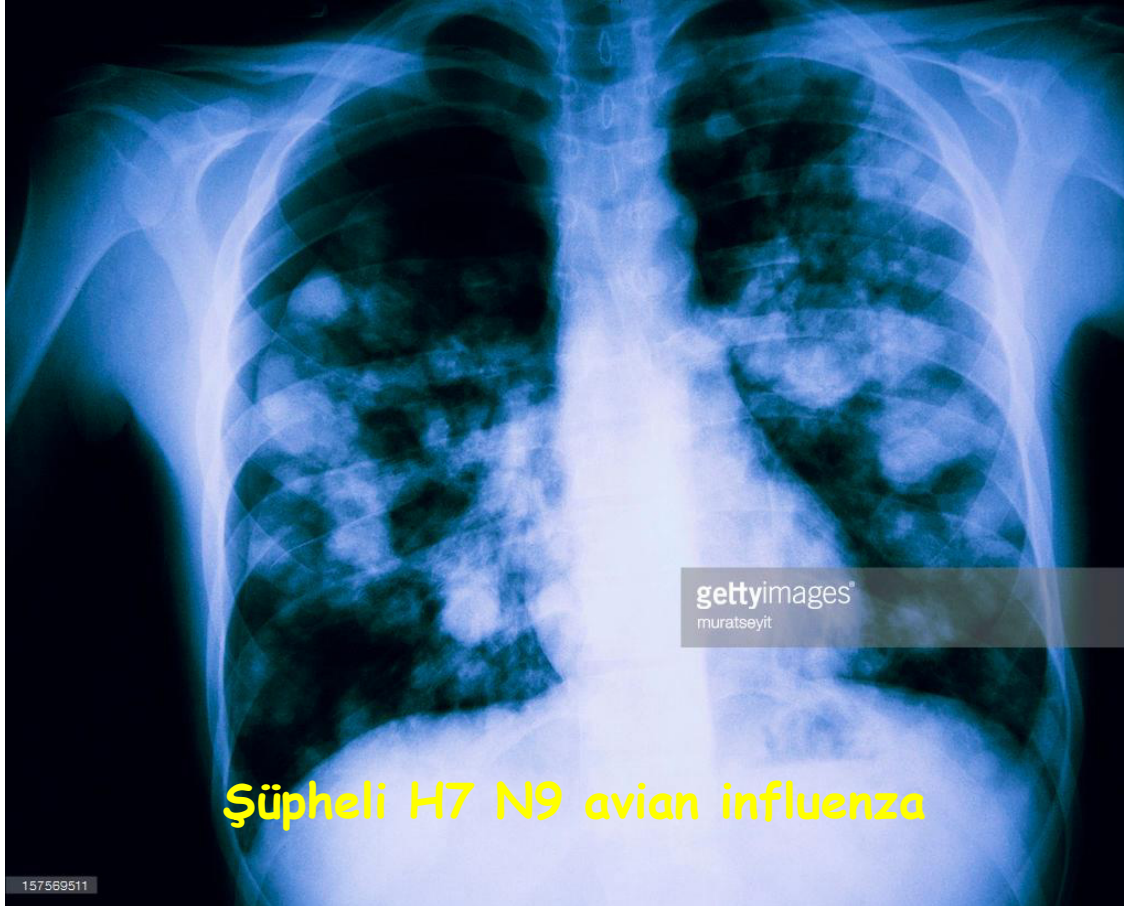
Avian Influenza

- ❖ Yaygın bilateral, buzlu cam görünümü ve ARDS bulgularıyla solunum yetmezliği gelişir
- ❖ Tayland'da, ARDS ye gidiş hastalık başlangıcından ortalama 6 gün (4-13) sonra



Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans
The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Avian Influenza



Avian İnfluenza

- ❖ Lökopeni, özellikle lenfopeni sık görülür
- ❖ Hafif veya orta düzeyde trombositopeni
- ❖ Aminotransferaz düzeylerinde hafif veya orta düzeyde yükselme
- ❖ Belirgin hiperglisemi (kortikosteroid kullanımına bağlı olabilir)
- ❖ Kreatinin düzeylerinde artış

Avian İnfluenza A (H5N1) İnfection in Humans

The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human İnfluenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Avian İnfluenza

- ❖ Lökopeni, özellikle lenfopeni sık görülür
 - ❖ Hafif veya orta düzeyde trombositopeni
 - ❖ Aminotransferaz düzeylerinde hafif veya orta düzeyde yükselme
 - ❖ Belirgin hiperglisemi (kortikosteroid kullanımına bağlı olabilir)
 - ❖ Kreatinin düzeylerinde artış
 - ❖ Tayland'da 15 yaş altında ölüm oranı %89 bildirilmiş
- Ölüm için risk faktörü

Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans

The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Avian İnfluenza

- ❖ Multiorgan yetmezliği kapsamında böbrek, kalp yetmezliği sık
- ❖ Diğer komplikasyonlar arasında ventilatör ilişkili pnömoni, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, pansitopeni, Reye sendromu, sepsis sayılabilir

Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans
The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation
on Human Influenza A/H5 N Engl J Med 2005;353:1374-85.

Tanı

- ❖ Uygun klinik semptomlar ve mevsimsel epidemiyolojik bulgular ışığında koyulur
- ❖ Bir bölgede influenza virüs varlığı teyid edildiyse
- ❖ İnfluenza salgını sırasında grip benzeri bulgularla başvuranların klinik tanı doğruluğu %80 %90'nı bulmakta
- ❖ Çalışmalar **ateş** ve **öksürüğün** tanı değerinin yüksek olduğunu bildirmekte



Tanı-Örnek Alma

- ❖ Tanı testleri için alınacak örnekler
 - ❖ Nazofarengeal sürüntü
 - ❖ Nazal sürüntü
 - ❖ Boğaz sürüntü
 - ❖ Burun yıkama suyu
 - ❖ Hem burun, hem boğaz sürüntü örnekleri
 - ❖ Balgam (İşlemden geçirildikten sonra)
 - ❖ Hasta entübe ise endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj ile alınan alt solunum yolu örnekleri
- ❖ Örnek tercihan antiviral tedavi başlanmadan ve eğitimli bir kişi tarafından alınmalı

Tanı-Örnek Alma

- ❖ Örnekler semptomlar başladıktan sonra 3-4 gün içinde alınmalı
- ❖ İmmün yetmezlikli hastalar, yaşlılar, bebekler virüsü haftalar veya aylarca salgılayabilirler $\Rightarrow$ 4 günden sonra alınabilir
- ❖ Sürüntü çubuğunun ucunun kalsiyum aljinatlı olmalı
- ❖ Örnek pamuk veya tahta çubukla alınmamalı
- ❖ Materyaller, 4°C de virüs transport besiyerinde saklanmalı
- ❖ Örnekler laboratuvara 24 saat içinde ulaştırılmalı
- ❖ Eğer gönderilemeyecekse -70°C de saklanmalı

Virüs Tanı Testleri

- ❖ Virüs kültürü
- ❖ Hızlı tanı testleri
- ❖ İmmunfloresan testler
- ❖ Hızlı antijen testi
- ❖ Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)
- ❖ Seroloji



Tanı Testleri-Virüs İzolasyonu

- ❖ İnfluenzadan şüphe edilen salgınlarda solunum örnekleri, hem moleküler testlerle, hem hızlı influenza tanı testleri hem de virüs kültürleri ile test edilmelidir
- ❖ Bir sonraki yılın aşısında kullanılabileceği için oluşturulan influenza A subtipleri,
influenza A ve B virüs suşlarının saptanması gereklidir
- ❖ Materyal rhesus maymun böbreği, cynomolgus maymun böbreği veya Madin-Darby köpek böbrek hücre kültürlerine ekilir
- ❖ Kültürlerin %90'ında inokülasyondan sonra üç gün içinde pozitiflik saptanabilir, geri kalanlar ise 5-7 günde sonuç verir

Tanı-Hızlı Tanı Testleri

- ❖ Hızlı influenza tanı testleri solunum salgılarında virüs antijeninin saptanmasını sağlayan immünolojik testlerdir
- ❖ Örnekler hastalığın ilk 3-4 gününde alınmalıdır
- ❖ Test yaklaşık 15 dakikada, sonuç verir
- ❖ Bu testlerin **sensitivitesi %50-70, spesifitesi %90**
- ❖ Yalancı negatif sonuçlar yalancı pozitif sonuçlardan daha fazla
- ❖ Bazıları poliklinik hastalarında, bazıları ise klinikte kullanılabilir
- ❖ Hiçbirisi influenza A subtiplerini ayırt edemez

Tanı-İmmünofloresan Testler

- ❖ Antijen saptar
- ❖ Floresan mikroskop gerektirir
- ❖ Test yaklaşık 2-4 saatte sonuçlanır
- ❖ Sensitivitesi orta düzeyde, spesifitesi yüksektir
- ❖ Solunum materyallerinde influenza A and B viral antijenlerini saptamak için hem Direkt Floresan Antikor (DFA) hem de İndirekt Floresan Antikor (IFA) testleri mevcuttur
- ❖ İmmünofloresan testler ile influenza A virüslerinin subtipleri ve daha ileri tetkikler yapılamaz
- ❖ Yaklaşık 15 dakikada sonuç verebilen bir hızlı immünfloresan test vardır

Tanı-Hızlı Moleküler Testler

- ❖ Sensitivite ve spesifitesi yüksektir
- ❖ Bir grup izotermal nükleik asit amplifikasyonu kullanıyor
- ❖ Sensitivite ve spesifitesi yüksek ve 15 dakikada sonuç veriyor
- ❖ Diğer grup RT-PZR kullanıyor ve yaklaşık 20 dakikada sonuç verebilir
- ❖ ABD'de FDA onaylı 2 test var
 - ❖ Alere i Influenza A&B
 - ❖ Roche Cobas Influenza A/B

Tanı-Diğer Moleküler Testler

- ❖ Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) ve diğer moleküler testler influenza viral RNA sını çok yüksek sensitivite ve spesifite ile saptar
- ❖ Bazı testler influenza A and B virüslerini ayırt ederken diğerleri spesifik mevsimsel influenza A virüs subtiplerini [A(H1N1)pdm09, veya A(H3N2)] saptayabilir
- ❖ Tetkike bağlı olarak sonuçlar 1-8 saatte çıkar

Tanı-Diğer Moleküler Testler

- ❖ PCR hücre kültüründen daha sensitif, ölü virüsleri de saptayabiliyor
- ❖ Entübe hastadan alınan alt solunum yolu örnekleri RT-PCR ile test edilmeli
- ❖ Tek test ile farklı ajanlar saptanabilir
- ❖ Virüsün subtipleri hızlıca saptanabilir
- ❖ Bu nedenle PCR ve diğer nükleik asit testleri primer tanı yöntemi olmaya başladı

Tanı-Serolojik Testler

- ❖ Serolojik testler için 14 gün ara ile iki serum örneği alınmalı
- ❖ Nötralizan antikorlarda 4 kat ve üzerinde artış tanı koydurur
- ❖ Geçirilmiş enfeksiyonu gösterir
- ❖ Klinik tanı koymada yeri yoktur

Tedavi



- ❖ Destek tedavisi
- ❖ Antiviral tedavi

Destek Tedavisi

- ❖ Primer influenza pnömonisi olan hastaların çoğuna ventilatör desteği vermek gerekebilir
- ❖ Mortalite yüksek ancak ventilatör desteği verilirken akut akciğer hasarında önerildiği gibi optimal koruyucu olacak basınçla destek verilmelidir
- ❖ Sıvı dengesi önemli, sıvı desteği verilirken konservatif olunmalı
- ❖ Bazı hastalarda akut böbrek yetmezliği için sürekli destek verilmesi gerekebilir

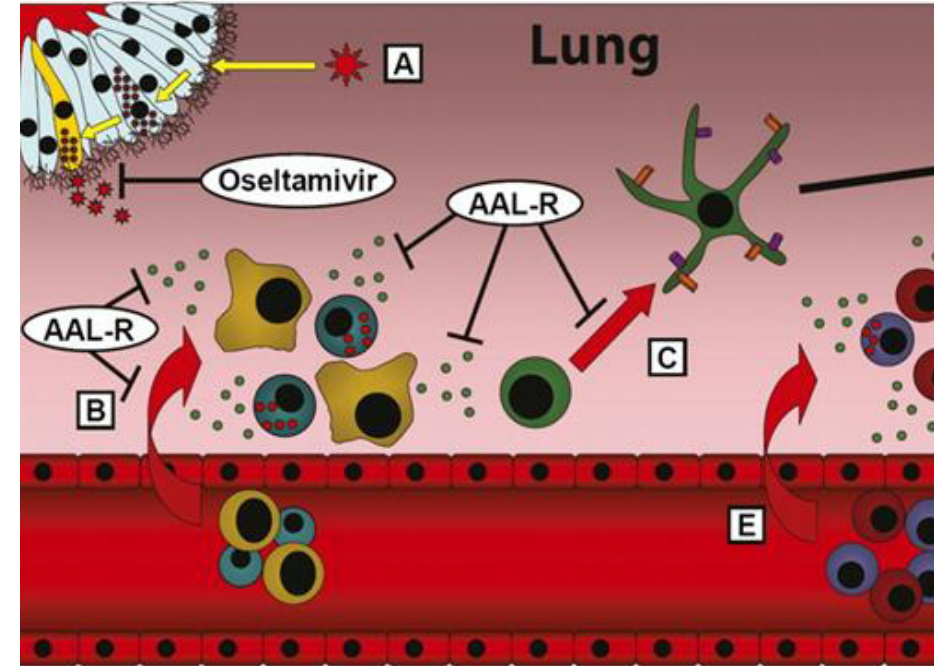


Antiviral Tedavi

- ❖ Özellikle komplikasyon açısından yüksek riskli hastalara antiviral tedavi mümkün olan en kısa zamanda başlanmalı
- ❖ Semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saatte tedavi fayda sağlar
- ❖ Kullanılan antiviraller nöraminidaz inhibitörleridir
 - ❖ Oseltamivir
 - ❖ Zanamivir

Oseltamivir ve Zanamivir

- ❖ Her ikisi de nöraminidaz inhibitörleridir
- ❖ İnfluenza virüsünün yüzeyindeki nöraminidaz proteinlerinin sialik asit içeren reseptörlerden sialik asidi uzaklaştırmasını önler
- ❖ Sonuçta viral tomurcuklanma ve virüsün replikasyonu önlenir



Tedavide Antiviraller

Enfeksiyon	İlaç	Veriliş Yolu	Doz
İnfluenza A veB tedavisi	Oseltamivir	Oral	Yetişkin: 2x75 mg 5 gün Çocuk 1-12 yaş: 2x30-75 mg 5 gün
	Zanamivir	İnhalasyon Oral	Yetişkinler ve 7 yaş üstü çocuklar 2x 10mg 5 gün
İnfluenza A tedavisi	Amantadin*	Oral	Yetişkinler: 100 mg tek doz veya 2x1 5-7 gün Çocuk 1-9 yaş 5 mg/kg/gün (maksimum, 150 mg/gün) 5-7 gün
	Rimantadine*	Oral	Yetişkinlerde 100 mg tek doz veya 2x1 5-7 gün

*Amantadine and rimantadine halen (2012-2013) dolaşımdaki influenza A/H3N2 and A/H1N1 viruslerindeki yaygın direnç nedeniyle kullanılmıyor. Duyarlılıkları gösterildiği takdirde kullanılabilir

Tedavide Antiviraller

- ❖ Oseltamivir ve zanamivirin her ikisi de H1N1v 2009 pandemik influenza A virüsüne etkili
- ❖ Oseltamivir 2x75 mg dozda 5 gün önerilmekte
- ❖ Ancak **ciddi pnömonisi** olan veya klinik olarak kötüleşen hastalarda Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 pandemik H1N1v influenza A için rehberinde oseltamiviri daha **yüksek dozlarda** (2x150 mg/gün) ve daha uzun süre önermekte

World Health Organization: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. Publication date: 20 August 2009
[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_us_e_antivirals_20090820/en/].

Tedavide Antiviraller

- ❖ H1N1 influenza virüsünde oseltamivir direnci nadir ancak birkaç ülkeden bildirilmiş
- ❖ Oseltamivir tedavisine rağmen semptomatik kalan veya virüs salınımı devam eden hastalarda şüphe edilmeli
- ❖ Immünsüpresyon ve uzamış maruziyet öncesi profilaksi direnç için risk faktörü
- ❖ Zanamivir bu tür olgularda etkin bir tedavi seçeneği
- ❖ Zanamavir yoğun bakımda oral oseltamivir alamayan hasta için uygun olabilir

Ruuskanen, Olli, et al. "Viral pneumonia."
The Lancet 377.9773 (2011): 1264-1275

Tedavide Antiviraller

- ❖ Adamantanlar (**Amantadin** ve **Rimantadin**)in 2009 influenza A H1N1v pandemik suşa etkisi yoktu
- ❖ Oseltamivire %100 dirençli mevsimsel H1N1 influenza suşlarına etkili
- ❖ Mevsimsel H1N1 influenza suşlarının bulunduğu coğrafi bölgede primer influenza pnömonisi ile gelen hastanın tedavisinde oseltamivire ek olarak amantadin veya rimantadin kullanılmalı

Tedavi

- ❖ Ağır influenza pnömonisi olan hastalarda bakteriyel süper enfeksiyon da olabilir
- ❖ Bu hastalara en sık görülen ajanlara
 - ❖ *Streptococcus pneumoniae*
 - ❖ *Streptococcus pyogenes*
 - ❖ *Staphylococcus aureus*
- ❖ Yönelik antibakteriyel tedavi de verilmelidir

Ruuskanen, Olli, et al. "Viral pneumonia."
The Lancet 377.9773 (2011): 1264-1275

Korunma-Aşı

- ❖ Korunmak için influenza aşısı mevcut
- ❖ Aşı içeriğinde bulunan antijenler influenza virüslerinin devam eden değişimini yansıtmaktadır
- ❖ 1977 yılından günümüze, influenza aşıları, A/H3N2, A/H1N1 ve B virüslerinin en güncel antijenik varyantlarını içerir



Korunma-Aşı



- ❖ İnaktive influenza aşıları (İİA)
 - ❖ Üçlü ve Dörtlü
 - ❖ Standart ve yüksek doz IM veya ID formları var
- ❖ Canlı atöniye influenza aşıları (Live)
- ❖ Üçlü ve dörtlü
- ❖ Trivalan influenza aşıları içinde üç viral antijen var İnfluenza A H1 N1, İnfluenzaA H3 N2, İnfluenza B
- ❖ Dörtlü aşıda diğer üç virüs antijenine ek olarak ikinci bir İnfluenza B virüs suşu var
- ❖ Yumurta allerjisi olanlar için
 - ❖ Rekombinan aşı (FluBlok) ve
 - ❖ Hücre bazlı influenza aşısı (Flucelvax) var

TABLE 167-8 Influenza Vaccines Available in the United States, 2013-2014 Influenza Season

VACCINE	TRADE NAME	MANUFACTURER	AGE INDICATIONS	ROUTE
Inactivated influenza vaccine, trivalent (IIV ₃), standard dose	Afluria	CSL Limited	≥9 yr	IM [†]
	Fluarix	GlaxoSmithKline	≥3 yr	IM [†]
	Flucelvax	Novartis Vaccines	≥18 yr	IM [†]
	FluLaval	ID Biomedical Corporation of Quebec (distributed by GlaxoSmithKline)	≥3 yr	IM [†]
	Fluvirin	Novartis Vaccines	≥4 yr	IM [†]
	Fluzone	Sanofi Pasteur	≥6 mo	IM [†]
	Fluzone Intradermal	Sanofi Pasteur	18-64 yr	ID
Inactivated influenza vaccine, trivalent (IIV ₃), high dose	Fluzone High-Dose	Sanofi Pasteur	≥65 yr	IM [†]
Inactivated influenza vaccine, quadrivalent (IIV ₄), standard dose	Fluarix Quadrivalent	GlaxoSmithKline	≥3 yr	IM [†]
	FluLaval Quadrivalent	ID Biomedical Corporation of Quebec (distributed by GlaxoSmithKline)	≥3 yr	IM [†]
	Fluzone Quadrivalent	Sanofi Pasteur	≥6 mo	IM [†]
Recombinant influenza vaccine, trivalent (RIV ₃)	FluBlok	Protein Sciences	18-49 yr	IM [†]
Live-attenuated influenza vaccine, quadrivalent (LAIV ₄)	FluMist Quadrivalent	MedImmune	2-49 yr	IN

Immunization providers should check U.S. Food and Drug Administration-approved prescribing information for 2013-2014 influenza vaccines for the most complete and updated information, including (but not limited to) indications, contraindications, and precautions. Package inserts for U.S.-licensed vaccines are available at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>.

[†]For adults and older children, the recommended site of vaccination is the deltoid muscle. The preferred site for infants and young children is the anterolateral aspect of the thigh. Specific guidance regarding site and needle length for intramuscular administration may be found in the Advisory Committee on Immunization Practices General Recommendations on Immunization.

ID, intradermal; IIV, Inactivated influenza vaccine; IIV₃, inactivated influenza vaccine, trivalent; IIV₄, inactivated influenza vaccine, quadrivalent; IM, intramuscular; IN, intranasal; LAIV, live attenuated influenza vaccine; RIV, recombinant influenza vaccine.

Profilakside Antiviraller

Enfeksiyon	İlaç	Veriliş Yolu	Doz
İnfluenza A veB profilaksisi	Oseltamivir	Oral	Yetişkin: 75 mg/gün 5-7 gün Çocuk 1 yaş altı:30-75 mg/gün kiloya bağlı
	Zanamivir	İnhalasyon Oral	Yetişkinler ve 5 yaş üstü çocuklar 10mg /gün
İnfluenza A profilaksisi	Amantadin* veya Rimantadine*	Oral	Yetişkinler: 200 mg tek doz Çocuk 1-9 yaş 5 mg/kg/gün (maksimum, 150 mg/gün)

*Amantadine and rimantadine halen (2012-2013) dolaşımdaki influenza A/H3N2 and A/H1N1 viruslerindeki yaygın direnç nedeniyle kullanılmıyor. Duyarlılıkları gösterildiği takdirde kullanılabilir