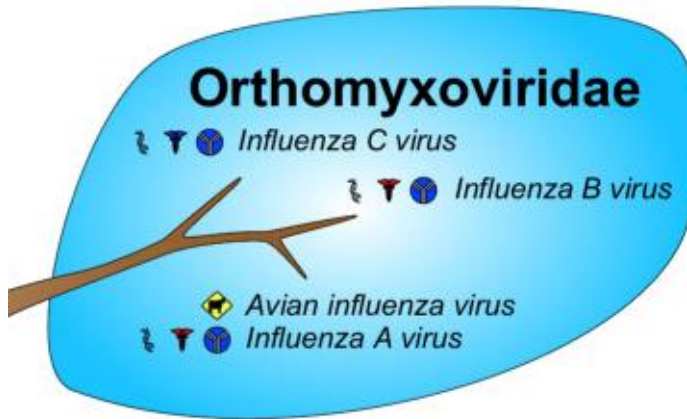
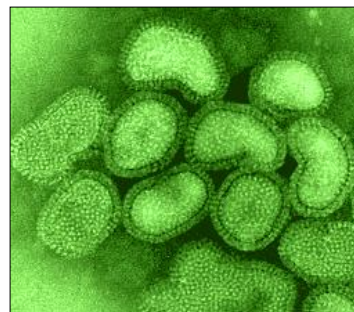




1

ORTHOMYXOVIRUSES

- RNA
- helikal nükleokapsidli,
- linear
- (-)Ss RNA
- 80-120 nm
- Zarlı
- pleomorphic
- *influenza **A, B, C** ve Thogotovirus, Isavirus, Quarantavirus



<http://www.uct.ac.za/depts/mmi/stannard/fluivirus.html>

*A-B (8), C-Thogotovirus (7), Isavirus(6)

2

Type A	Hastalık şiddetli seyreder Epidemi ve pandemilere neden olur Çok hızlı antijenik değişim görülür
Type B	Hastalık daha az şiddetli seyreder Epidemi şeklinde görülür Daha stabil antijenik yapısı vardır
Type C	Hafif yada asimptomatik seyreder Düşük bir halk sağlığı etkisi gösterir

Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Prevention and Control. Influenza.
Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluinfo.htm>.

3

Orthomyxovirus Genus

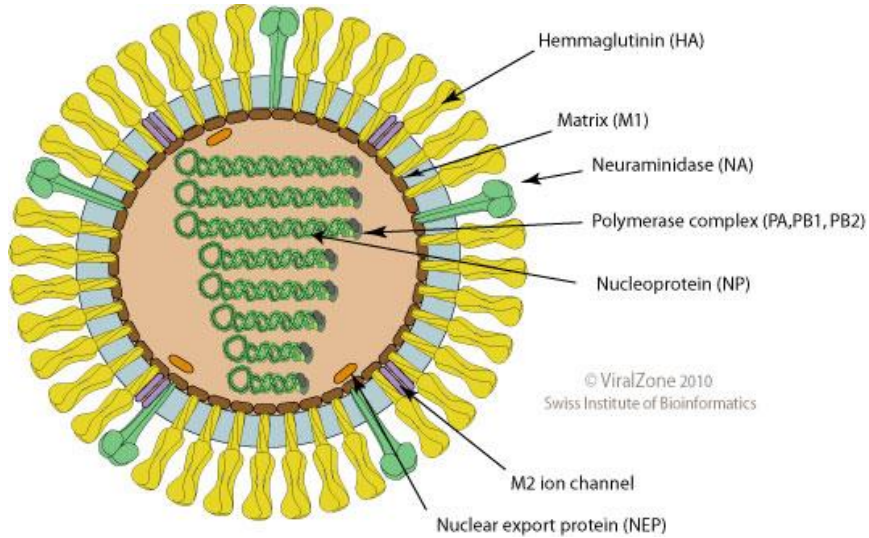
1. Influenza A: 16HA ve 9NA (çok sayıda alt tipi var)
 - İnsan, Domuz, Kuş ve Atlarda enfeksiyon
2. Influenza B: HA ve NA (alt tip yok)
 1. Sadece insanlarda enfeksiyon oluşturur
3. Influenza C: hemaglutininesteraz füzyon proteini (HEF)
 - İnsan ve Domuzlarda enfeksiyon oluşturur
4. Thogotovirus
5. Isavirus

4

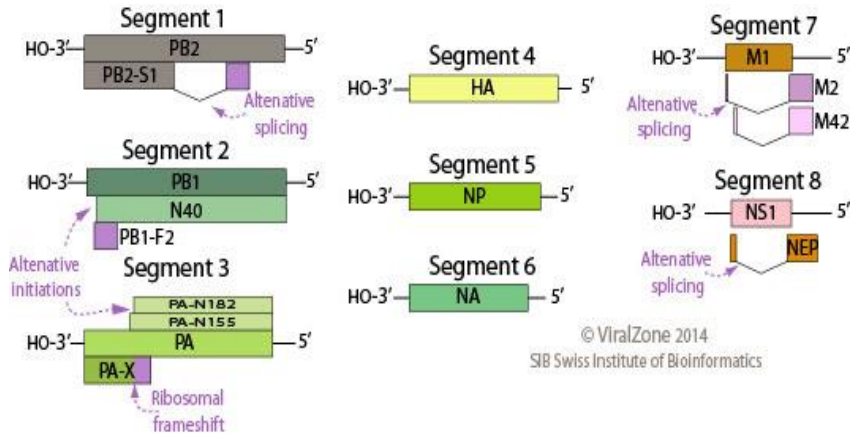
Tablo 23.2. *İnfluenza tip A viruslarının gen segmentleri ve kodladıkları proteinler (Pandemik İnfluenza İnfeksiyonunda Etiyopatogenez ve Laboratuvar Tanı Yöntemleri (Derleme). Ayşe DÜRDAL US; Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41:13-27'den alınmıştır.)*

RNA segmenti	Boyut (nükleotid)	Protein		Fonksiyon
		Simge	Açık adı	
1	2341	PB2	Polimeraz bazik 2	RNA transkriptaz; "cap" bağlama
2	2341	PB1	Polimeraz bazik 1	RNA transkriptaz; elongasyon
3	2233	PA	Polimeraz asidik	RNA transkriptaz; proteaz aktivitesi
4	1778	HA	Hemagglutinin	Sialik aside tutunma; viral zarf-endozom membranı füzyonu
5	1565	NP	Nükleoprotein	Genomun yapısal bileşeni, viral RNA'nın nüklear/sitoplazmik transportu
6	1413	NA	Nöraminidaz (sialidaz)	Sialik asidin parçalanması, virüsün hücreden salınımı
7	1027	M1	Matriks proteini	Virionun major bileşeni; viral morfogenez
		M2		İyon kanalı proteini; virüsün soyulması; paketlenme
8	890	NS1	Yapısal olmayan protein	RNA transportu, "splicing", transkripsiyon; interferon sentezinin baskılanması
		NEP (NS2)	Nüklear eksport protein	Progeni nükleokapsidlerin sitoplazmaya taşınması

5



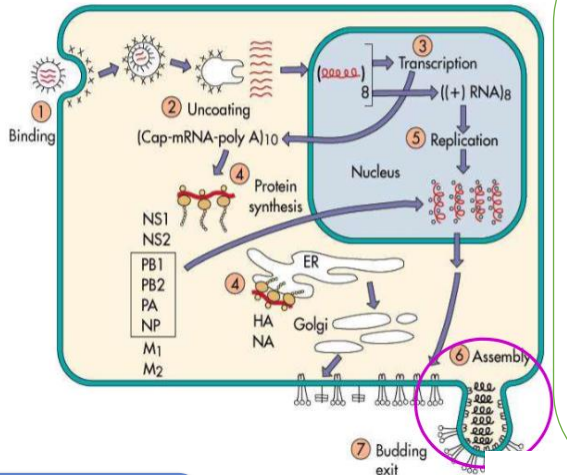
6



Segmented ssRNA(-) linear genome, encapsidated by nucleoprotein (NP). Contains 8 segments coding for 11 proteins. Segments size range from 890 to 2,341nt. Genome total size is 13.5Kb

7

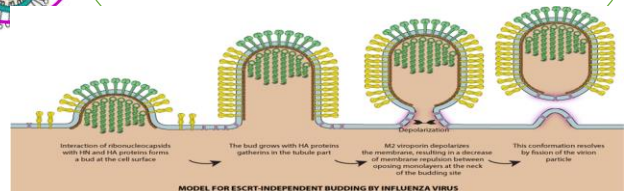
Orthomyxoviridae Replication



Hücre Çekirdeğinde
replikasyon gerçekleştiren
tek RNA virüs

Replikasyon

- 1) Virüs hücre yüzeyindeki sialic acid reseptörlerine HA aprotini ile tutunur ve kaltrin aracılı endositoz ile hücre içeri sine vesicle içerisinde girer.
- 2) Endozom asidifikasyonunu takiben virüs membran ile vesicle membranının füzyonu gerçekleşir. Kapsitten sıyrılan RNA segmentler nükleusa transfer edilir.
- 3) Transkripsiyon işlemi başlatılır. cRNA ve mRNA sentezlenir. Erken protein sentezi için viral polimeraz tarafından üretilen mRNA lar yine polimeraz enzim tarafından çekirdekte bulunan hücresel mRNA lardan «cap çalma» işlemi yapılarak poliadenilasyona uğratılır ve sitoplazmaya gönderilir.
- 4) mRNA lar stoplamazda erken protein sentezini başlatarak PB1, PB2, PA ve NP proteinleri sentez edilir ve transkripsiyon bölgesine gönderilir. Diğer proteinler (HA, NA, M2) golgi kompleksinde glikolize uğratılır ve hücre membranına gönderilir
- 5) Erken sentez edilen PB1, PB2, PA ve NP proteoinler çekirdekte cRNA lardan vRNA ları replike ederler.
- 6) Yeterli sayıda M1 proteini sentez edildikten sonra çekirdekte replikasyonu durdurarak NEP (NS2) aracılığı ile nükleokapsitleri çekirdekten hücre membranına taşıyarak kurgulanma (paketlenme) yapılır
- 7) Ve yeni tomurcuklanan virüsler hücreyi terk eder.



8



9

Tarihçe;

- İspanyol gribi-H1N1: 40-50 milyon ölüm(1918-19)
- Asya Gribi –H2N2 (1957-58)
- Hong Kong gribi-H3N2 (1968-69)
- **Rus Gribi – H1N1 (1977–1978)**
- Domuz gribi-H1N1 (2009-10)



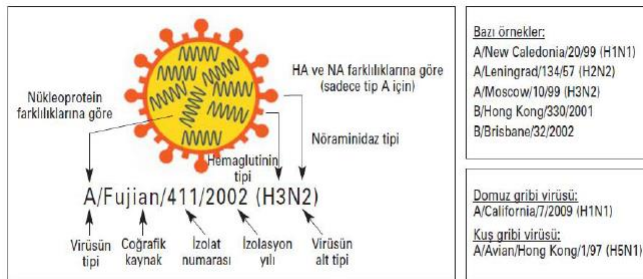
10

Son yüzyıldaki önemli Pandemiler;

Known influenza pandemics^{[29][30][31]}

Name of pandemic	Date	Deaths	Case fatality rate	Subtype involved	Pandemic Severity Index
1889–1890 flu pandemic (Asiatic or Russian Flu) ^[32]	1889–1890	1 million	0.15%	possibly H3N8 or H2N2	N/A
1918 flu pandemic (Spanish flu) ^[33]	1918–1920	20 to 100 million	2%	H1N1	5
Asian Flu	1957–1958	1 to 1.5 million	0.13%	H2N2	2
Hong Kong Flu	1968–1969	0.75 to 1 million	<0.1%	H3N2	2
Russian flu	1977–1978	N/A	N/A	H1N1	N/A
2009 flu pandemic (worldwide) ^{[34][35]}	2009–2010	18,000 to 284,500	0.03%	H1N1/09	N/A
Annual flu virus deaths (USA only) ^[36]	1976-77 to 2006-07	3,000 to 46,000	N/A	N/A	N/A

11



İsimlendirme

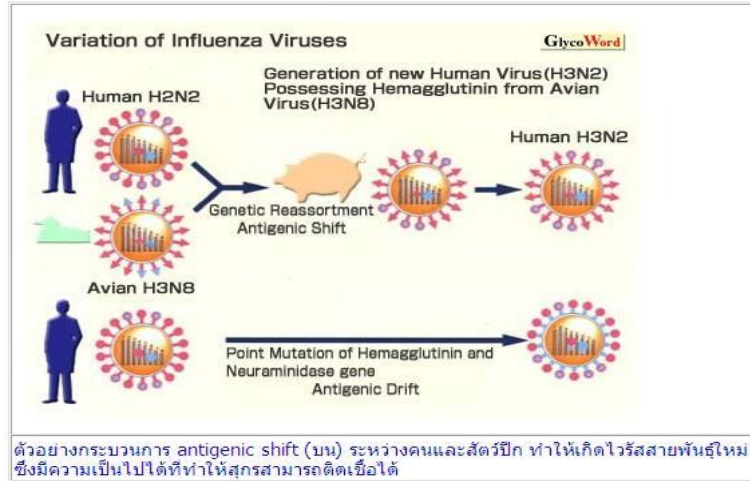
Şekil.23.3. İnfluenza viruslarının isimlendirilmesi (Pandemik İnfluenza İnfeksiyonunda Etyopatogenez ve Laboratuvar Tanı Yöntemleri (Derleme). Ayşe DÜRDAL ÜS.; Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41:13-27'den alınmıştır.)



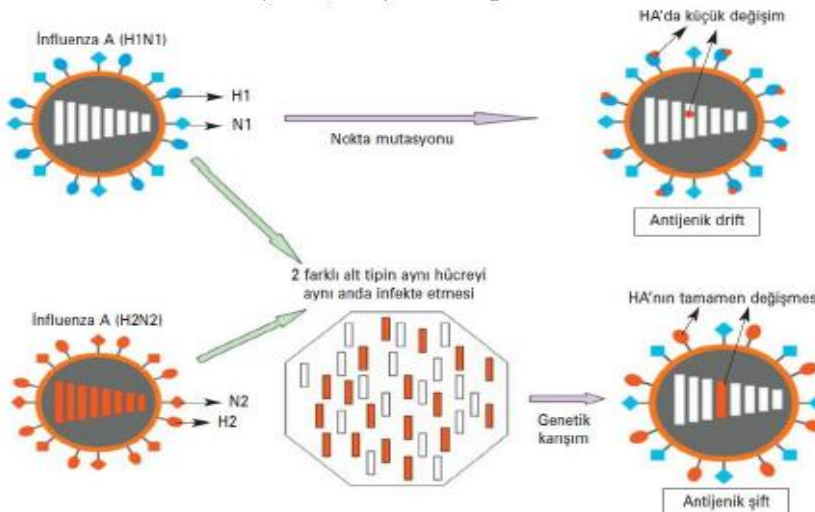
12

İnfluenza viruslarında antijenik değişim:

- Nokta Mutasyon → Antijenik **Drift**
- Reassortment/Rekombinasyon (type A) → Antijenik **Shift**



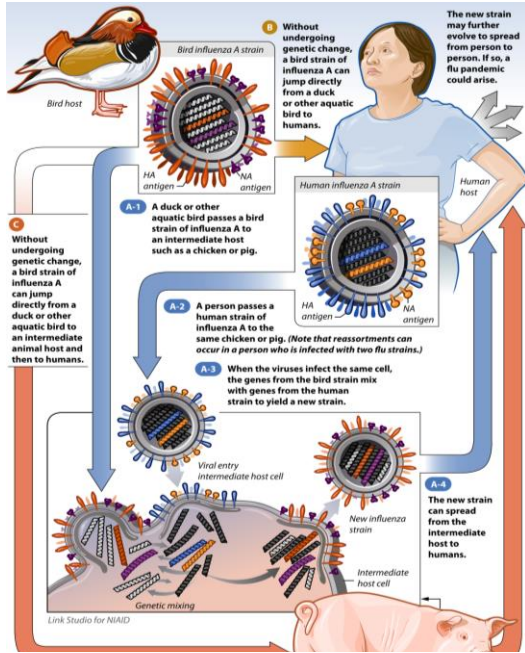
13



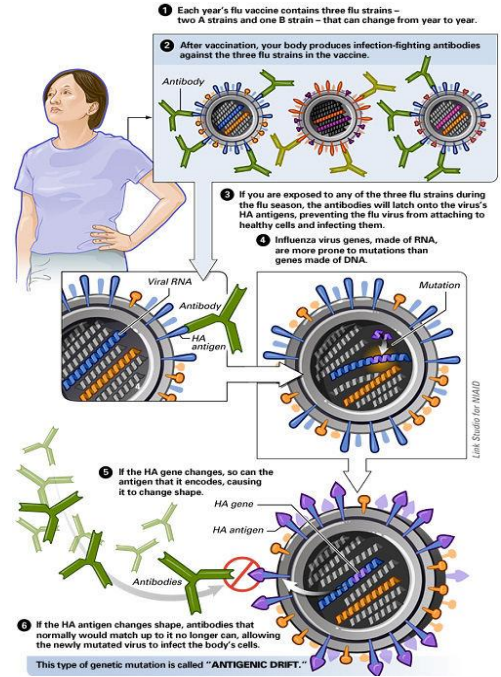
Şekil 23.4. Influenza A viruslarında antijenik kayma (drift) ve antijenik sıçama (shift) (Pandemik İnfluenza İnfeksiyonunda Etyopatogenez ve Laboratuvar Tarama Yöntemleri (Derleme). Ayşe DÜRDAL U.S.; Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41: 13-27'den alınmıştır.)

14

Antijenik Shift

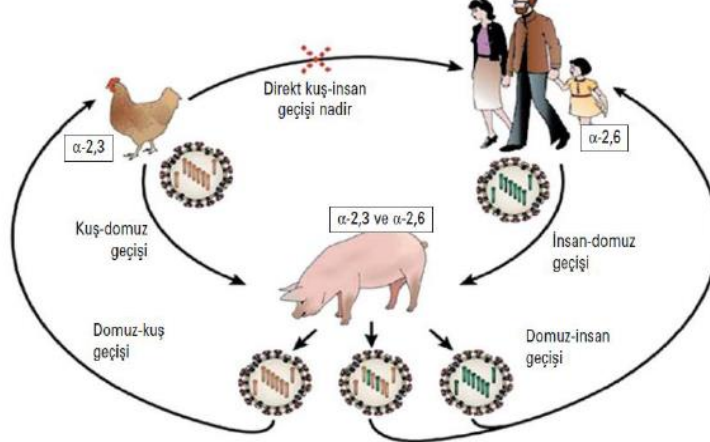


Antijenik Drift



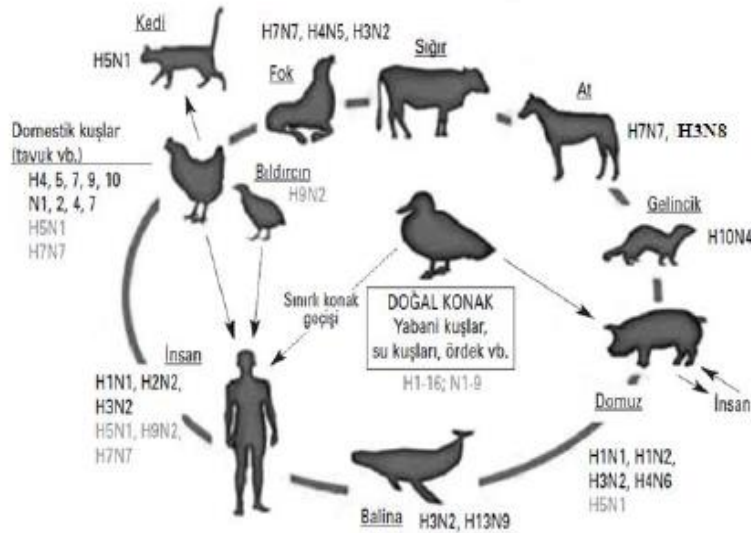
15

İnfluenza virusların konakçı özgülüğü



Şekil 23.6. İnfluenza A viruslarının konak özgülüğü (Pandemik İnfluenza İnfeksiyonunda Etiyopatogenez ve Laboratuvar Tanı Yöntemleri (Derleme). Ayşe DÜRDAL US.; Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41:13-27'den alınmıştır.)

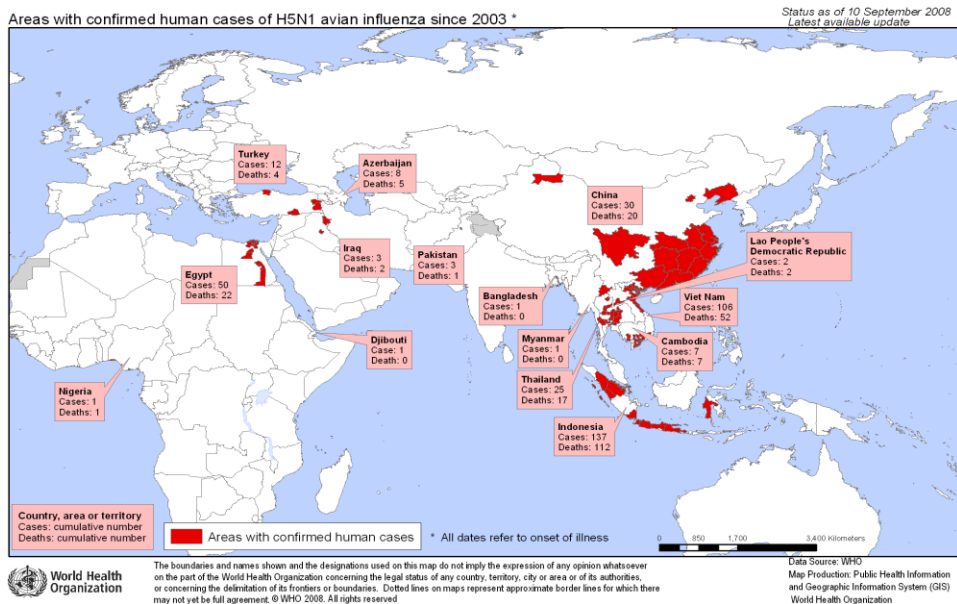
16



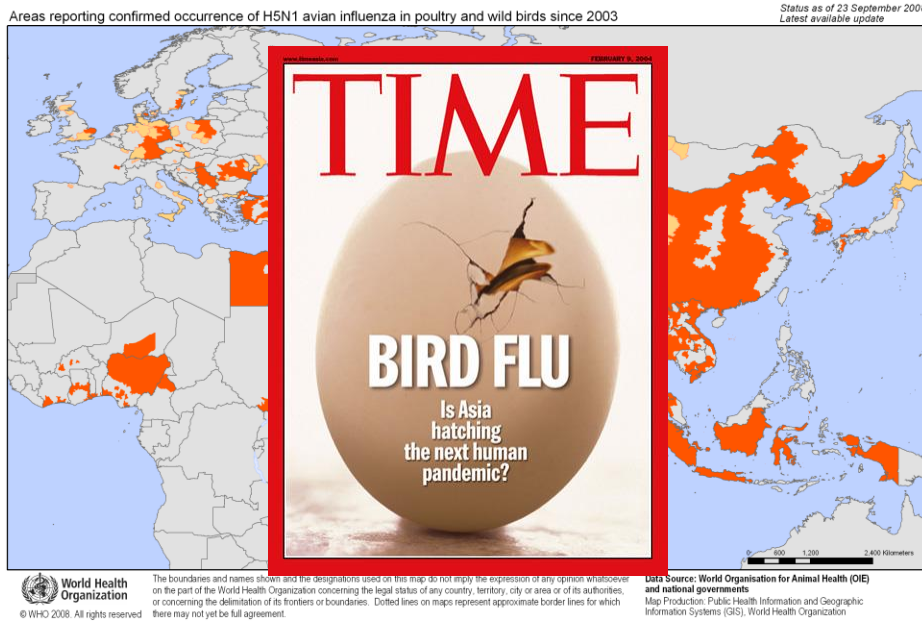
Şekil 23.5.İnfluenza A virus alt tiplerinin konak dağılımı (Pandemik İnfluenza İnfeksiyonunda Etyopatogenez ve Laboratuvar Tarama Yöntemleri (Derleme). Ayşe DÜRDAL US; Hacettepe Tıp Dergisi 2010; 41: 13-27'den alınmıştır.)

17

• Kuş gribi H5N1



18



19

Avian Influenza A Virüsler

Genel bilgiler;

- Kuş gribi virusunun doğal rezervuarı yeşil baş ördeklerdir
- Virusları çok uzaklara taşıyabilmelerine ve dışkılarıyla çıkarmalarına karşılık, yalnızca hafif ve kısa süren bir hastalık geçirirler.
- Evcil ördeklerdeki enfeksiyon ise tıpkı tavuklar, hindiler, kazlar ve benzeri kümes hayvanlarındaki gibi öldürücüdür.
- Virus, enfekte yabancı kuşların dışkılarıyla kümes hayvanlarına bulaşabilir.
- Evcil kuşların serbestçe gezindikleri, yabancı kuşlarla aynı kaynaktan su içtikleri veya taşıyıcı durumdaki enfekte yabancı kuşların dışkılarıyla kontamine olabilecek su kaynaklarını kullandıkları yerlerde, enfeksiyonun yabancı kuşlardan evcil kümes hayvanlarına bulaşma riski daha yüksektir.

20

Bulaş yolları;

- Duyarlı kuşların enfekte nazal ve fekal materyalle temas etmesi sonucu enfeksiyon yayılır.
- Virus, hava yoluyla da yayılmakla birlikte, fekal-oral geçiş en önemlisidir. HPAI ile ilgili çalışmaların sonuçlarına göre, kontamine gübrenin 1 gramı bir milyon kuşu enfekte etmeye yetecek miktarda virus partikülü içermektedir.
- HPAI virusları, çevrede özellikle düşük sıcaklıkta uzun süre etkinliğini koruyabilir.
- Virus, gübrede soğukta en az üç ay, suda 22°C'de 4 gün ve 0°C'de 30 günden fazla etkinliğini koruyabilir.
- Sağ kalan kuşların H5N1 virusunu oral olarak ve dışkılarıyla en az 10 gün saçabildiği bildirilmiştir.
- Bu da canlı kümes hayvanı pazarlarındaki ve göçmen kuşlar aracılığıyla yayılmayı kolaylaştırmaktadır.
- Virus, kuş dışkısının kontamine ettiği toz ve toprak aracılığıyla, örneğin; kontamine donanım, araçlar, yem, kafesler ve giyecekler, özellikle ayakkabılarla bir çiftlikten diğerine yayılabilir.
- Virusu, ayakları ve vücutlarında taşıyarak "mekanik vektör" rolünü oynayan kemirgenler de yayabilir.
- Bilgiler sınırlı olmakla birlikte sineklerin de mekanik vektör olabileceği düşünülmektedir.
- Hastalık ülkeden ülkeye canlı kümes hayvanlarının ticareti aracılığıyla yayılabilir.
- Göçmen kuşlar da virusu uzaklara taşıyabilir; geçmişteki patojenitesi yüksek kuş gripinin uluslararası yayılımı böyle açıklanmaktadır.

«Kuş gribi salgınları bir ülkenin tamamına yayılacak olursa, kontrol altına alınması çok güç olabilir. Örneğin 1992'de Meksika'da patojenitesi düşük virusla başlayan salgın, oldukça ölümcül bir biçime dönüşmüş ve 1995'e kadar kontrol altına alınamamıştır.»

- AI salgınları 20. ve 21.yy da Kuzey ve Güney Amerika, KuzeyAfrika, Orta ve Uzak Doğu, Avrupa, Büyük Britanya, ve Eski Sovyet Cumhuriyetleri'nin de dahil olduğu dünyanın pek çok bölgesinde bildirilmiş olmakla birlikte hastalık,
- Şubat 2003 tarihinde Hong Kong'da (H5N7) ve Hollanda'da (H7N7) birer kişinin ölümüne neden olarak dikkatleri üzerine çekmiştir.
- Aralık 2003'de Güney Kore'de kanatlı hayvanlar arasında büyük H5N1 salgını görülmüş, 2004 yılının hemen başında Çin, Japonya, Tayland ve Vietnam'da da kanatlı hayvanlar arasında yayılan enfeksiyon, insanda sekiz ölüme neden olmuştur.
- Aynı yılın mart ayında Asya'daki kuş sürüleri arasında yayılma hızlanmış ve batıya doğru ilerleme başlamıştır.
- Vietnam ve Tayland'da görülen yeni insan ölümleri, insanlarda kayıp sayısını 32'ye çıkartmıştır.
- Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü, milyonlarca insanı öldürebilecek bir salgının olabileceğine dikkati çekmiştir.
- İnsanlarda ölüm sayısı 2005'in sonunda 76'ya, Ekim 2006'da 151'e ulaşmıştır.

23

Avian influenza A H5 virüsler

- Sıklıkla şiddetli pnömenilere neden olup dünya genelinde %60 mortaliteye sahiptir

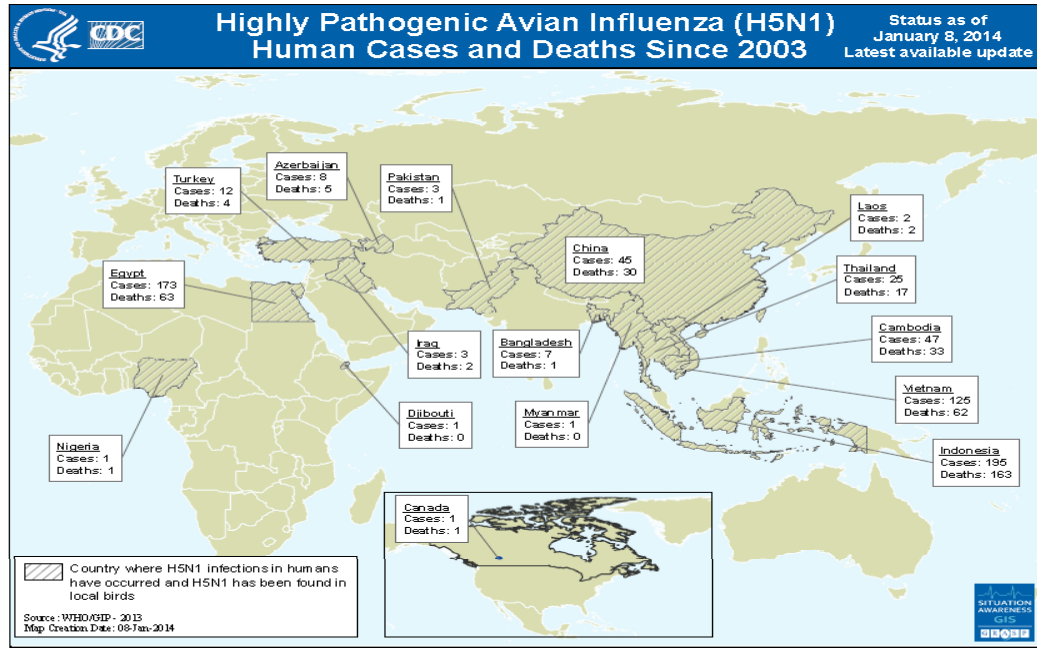
Avian influenza A H7 virüsler

- İnsanlarda yaygın olarak görülmez ancak enfekte kuşlar ile direkt temasta olan kişilerde bildirilmiştir
- Nisan 2013 te ilk olarak Çin'de bildirilmiştir ve şiddetli respiratuvar hastalık ile karakterize ölümlere neden olmuştur.

Avian influenza A H9 virüsler

- H9N2 İnsanlarda nadiren ve sporadik olarak görülmekte, genellikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarına (ÜSYE) neden olmaktadır.

24



Avian Flu Human World Summary CD C SA-GRASP since 2003 (2013-JAN-08)

25

Mücadele

- İnsanlar için henüz bir aşı tam olarak mevcut değildir.
- Günümüzde mevcut olan trivalan insan influenza aşısı, insanlarda H1N1, H3N2 ve B genus virüslere karşı etkilidir, H5N1 suşuna karşı koruma sağlamamaktadır.
- Ancak, kuş gribi salgını yaşanan ülkelerde pandemi potansiyeli olan yeni bir suşun ortaya çıkma ihtimalini azaltmak amacıyla, enfeksiyonun bulaşma ihtimali fazla olan kişilere bu aşının uygulanması önerilmektedir.
- Avian influenzaya karşı insanlarda da bir aşının geliştirilmesiyle yeni bir pandemi riski taşıyan bu enfeksiyon kontrol altına alınabilecektir.

26

232 **Table 6: Fluzone Ingredients**

Ingredient	Quantity (per dose)	
	Fluzone 0.25 mL Dose	Fluzone 0.5 mL Dose
Active Substance: Split influenza virus, inactivated strains^a:	22.5 mcg HA total	45 mcg HA total
A (H1N1)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
A (H3N2)	7.5 mcg HA	15 mcg HA
B	7.5 mcg HA	15 mcg HA
Other:		
Sodium phosphate-buffered isotonic sodium chloride solution	QS ^b to appropriate volume	QS ^b to appropriate volume
Formaldehyde	≤50 mcg	≤100 mcg
Octylphenol ethoxylate	≤75 mcg	≤150 mcg
Gelatin	0.05%	0.05%
Preservative		
Single-dose presentations	-	-
Multi-dose presentation (thimerosal)	12.5 mcg mercury	25 mcg mercury

233 ^a per United States Public Health Service (USPHS) requirement234 ^b Quantity Sufficient

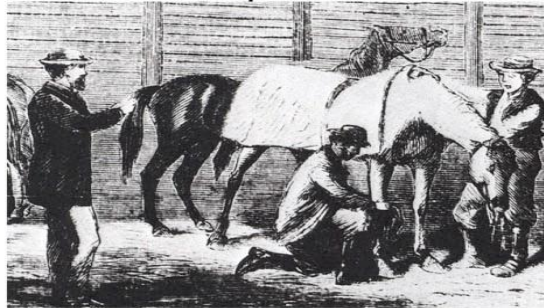
235 "-" Indicates information is not applicable

27

AT İNFLUENZASI

- A Tip 1 (H7N7)
- A Tip 2 tarafından (H3N8)

The Great Epizootic of 1872

Source: The Long Riders Guild Academic Foundation (<http://www.lrgaf.org/medical/ty-dimes.htm>)

28

Klinik

- 1-3 gün inkubasyon
- Nazal kızarıklık ve eksudat artışı
- Yüksek ateş 39.5-41°C



Epidemiyoloji

- Aerosol yolla hızlı yayılım



29

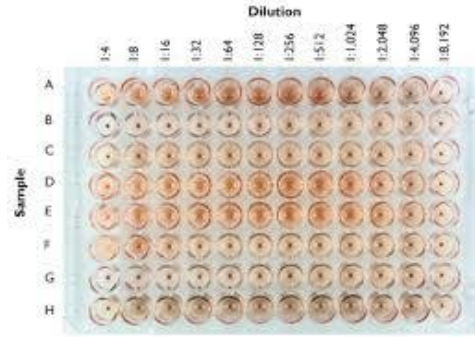
Patogenezi ve bağışıklık:

- Aerosol yolla virüs girişi
- Burun, trachea ve bronşların epitel hücrelerinin siliyasına tutunur veya direkt alveollere girebilir
- Virus 1-3 gün içinde solunum kanalı vasıtasıyla yayılır.
- Atların influenzaasında geçici viremi saptanmıştır, fakat nadirdir.
- Epitel hücrelerin nekrozu, klinik belirtilerin şiddeti, ateş ve pnömoni
- İnflenzavirus enfeksiyonu bronkopnömoniye neden olabilen sekonder bakteriyel enfeksiyonlara direnci düşürür.

30

Teşhis

- Klinik teşhis
- ETY ekim
- Hücre kültürü
- HI testi



31

Korunma

- İnaktif Bivalan aşı
- 8. ve 12. haftalarda ve 6 ay sonra 3. doz
- 9 ay aralıklarla yapılmaktadır.
- Alt tip 2 ye karşı bağışıklık zayıftır ve sadece kısa bir süre için etkilidir.
- Yarış atlarının her 3-6 ayda tekrar aşılanmasını takiben korunma yüksektir



32

KÖPEK İNFLUENZASI

- H3N8 ve H3N2
- Öksürük, burun akıntısı, ateş (her zaman görülmeyebilir)

Korunma:

- İnaktif aşı

