

Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype a disease in England from 2008–09 to 2021–22: a prospective national surveillance study

Marta Bertran, Joshua C D'Aeth, Erjola Hani, Zahin Amin-Chowdhury, Norman K Fry, Mary E Ramsay, David J Litt, Shamez N Ladhani

-

Lancet Infect Dis 2023; 23: 1197–206

THE LANCET
Infectious Diseases

2008-09'dan 2021-22'ye İngiltere'de İnvazif Haemophilus influenzae Serotip A Hastalığındaki Eğilimler: Prospektif Bir Ulusal Sürveyans Çalışması

Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Literatür Saati, 19/10/2023

Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. Ali KUKARACI

Moderatör: Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN

Sunum Planı

- Giriş
- Yöntem
- Bulgular
- Genetik Analizler
- Veri Analizleri
- Sonuçlar
- Tartışma

GİRİŞ

Haemophilus influenzae

- İnsan nazofarenksinde yaygın olarak taşınan
 - Sinüzit ve orta kulak iltihabı gibi invaziv olmayan enfeksiyonlara
 - Septisemi ve menenjit gibi ciddi invaziv hastalıklara da neden olabilen gram-negatif bir kokobasildir.

GİRİŞ

Haemophilus influenzae

- Polisakkarit kapsüllerine (a,b,c,d,e,f) ,
- Kapsülsüz - tiplendirilemeyen (NTHi) suşlarına göre serotiplere ayrılır.

GİRİŞ

Haemophilus influenzae

- Kapsülsüz-tiplendirilemeyen (NTHi) serotip invaziv *H.influenzae* vakalarının en yaygın nedenidir.
 - *H .influenzae* serotip b (*Hib*) geçmişte invazif hastalığa neden olan en yaygın serotip iken
 - *Hib* konjuge aşılarının uygulanması sonucunda NTHi en yaygın neden olmuştur.

GİRİŞ

İnvazif H. İnfluenza Serotip A

- 10 yıl öncesine kadar Kuzey Amerika ve Avustralya yerlileri dışında *H. influenzae serotip a'*ya bağlı invaziv hastalık son derece nadirdi.
- Bu popülasyonlarda, invaziv *Hia* hastalığının klinik belirtileri;
 - Tipik olarak 2 yaşından küçük çocuklarda menenjit ve septisemi,
 - Yetişkinlerde pnömoni, septik artrit ve osteomyelittir.

GİRİŞ

- İngiltere'de, 2016-17 epidemiyolojik yılında 45 yaş ve üzeri yetişkinler arasında invaziv *Hia* hastalığında bir artış tespit edilmiş.
- COVID-19 pandemisini de içeren 14 yıllık dönemdeki araştırmaların bulguları rapor edilmiştir.

GİRİŞ

- Bu çalışmanın amacı invaziv *Hia* vakalarının;
 - Epidemiyolojik trendlerini belirlemek
 - Vakaların klinik özelliklerini tanımlamak
 - Potansiyel genomik faktörleri değerlendirmektir.

Yöntem

- İngiltere'deki hastane laboratuvarları, invaziv *H. influenzae* izolatlarını doğrulama ve serotiplendirme için Birleşik Krallık Sağlık Güvenliği Ajansı'na (UKHSA) göndermektedir.

Yöntem

- 2008-2009'dan 2021-2022 epidemiyolojik yılına kadar invaziv *Hia* pozitif olan tüm hastaların klinisyenleri ile iletişime geçildi.
- Hastanın; demografik özellikleri, altta yatan koşulları, klinik tablosu, komplikasyonları, sonuçları ve seyahat geçmişi hakkında anket doldurmaları istenmiştir.

Yöntem

- İngiltere'de yaşayan kişilerden elde edilen tüm *Hia* invaziv izolatları çalışmaya dahil edilmiş, invaziv olmayan izolatlar hariç tutulmuştur.
- Bakteri izolatlarının;
 - Tüm genom dizilemesi (WGS)
 - Multilokus dizi tiplendirmesi (MLST),
 - Tek nükleotid polimorfizmi ve
 - K-mer tabanlı analizi gerçekleştirilmiştir.

Yöntem

- Sonuçlar arasında;
 - Epidemiyolojik eğilimler,
 - Doğrulanmış Hia vakalarının klinik özellikleri,
 - Gen analizleri
- yer almıştır.

Bulgular

- 2008-2009 ile 2021-2022 yılları arasında İngiltere'de *H. influenzae serotip a* ile 52 invaziv enfeksiyon vakası görülmüş
 - 25'i kadın (%48) ve 27'si erkek (%52)

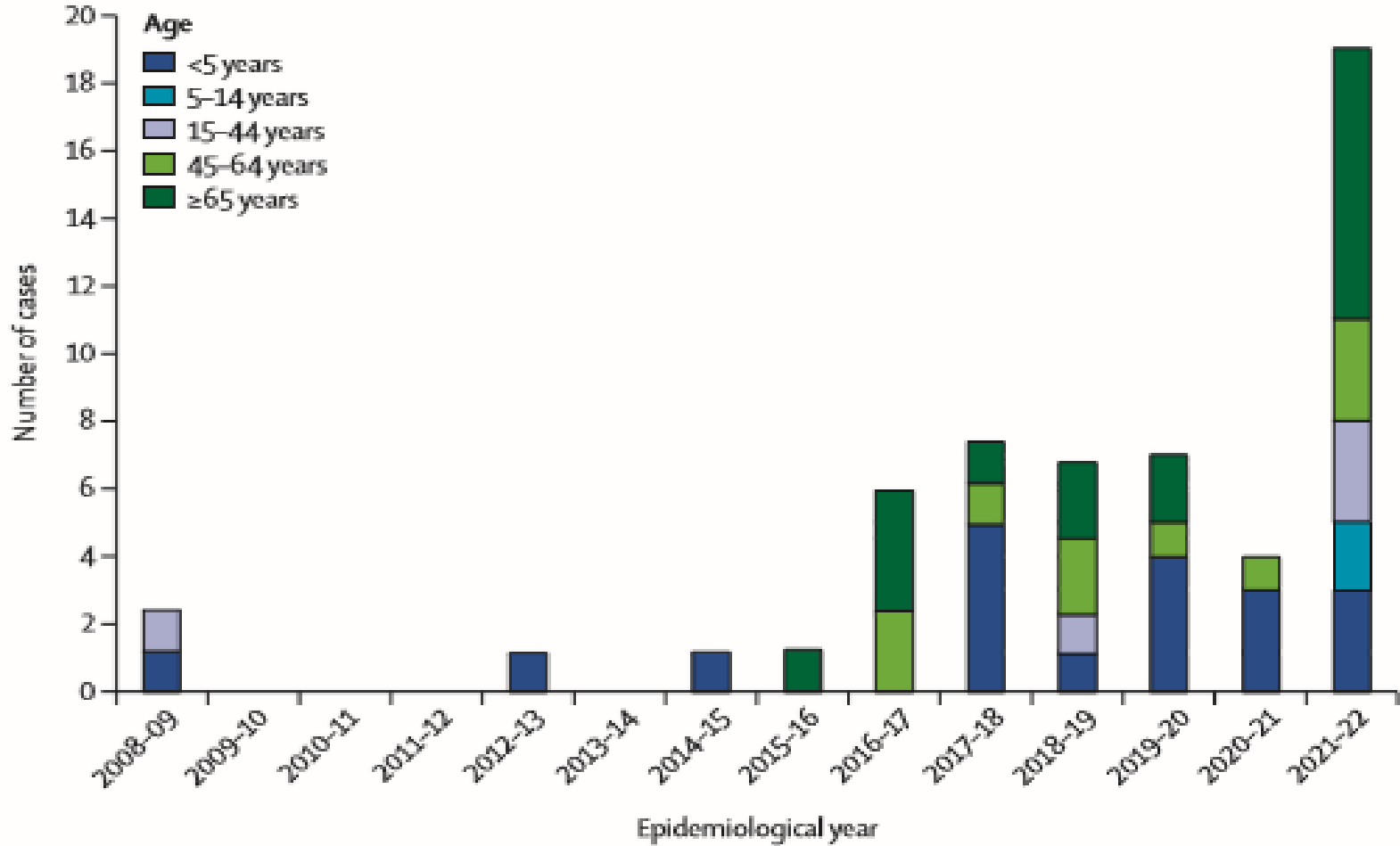
Bulgular

- 52 invaziv *Hia* vakasının 17'si (%33) 65 yaş üstü bireylerde görülmüş,
 - 17 vakanın 13'ü (%76) bakteriyel pnömoni ile başvurmuştur.
- 52 vakanın 10'u (%19,3) 1 yaşından küçük bebeklerden oluşmaktadır
 - Bu 10 vakanın 5'i (%50) menenjit ile başvurmuştur.
- Genel vaka ölüm sayısı 4 (%7,7) olarak sonuçlanmıştır.

Bulgular

- 2015-2016'ya kadar yıllık *Hia* vakası sayısı 0-2 aralığında seyretmiş.
- Bu tarihten sonra vakalar İngiltere genelinde 2021-2022'de yıllık 19 vakaya yükselmiştir.
- 2021-2022 arasında 543 *H. influenzae* vakasının 484'ü serotiplendirilmiş,
 - 100 vaka kapsüllü serotiplere ait olup 19'unu *Hia* oluşturmuştur.(484 serotipin %4 'ü)

Yaş grubu ve epidemiyolojik yıllara göre vaka sayıları



Genetik Analizler

- Serotip b'den (*Hib*) serotip a'ya (*Hia*) olası serotip geçişini değerlendirmek için aynı yıllarda İngiltere'deki 52 *Hib* izolatından oluşan bir grup da analiz edilmiş.
- Filogenetik analiz IQ-Tree yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Genetik Analizler

- Birleşik Krallık Sağlık Güvenliği Ajansı (UKHSA) *Hia* dizilerinin tüm *H influenzae* izolatları ile ilişkisini belirlemek için, Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi tüm derlemeleri Referans Dizisi veri tabanından (Refseq) indirmiş.

Genetik Analizler

- Bu derlemeler ve *Hia* derlemelerinin (toplam 892 derleme) çekirdek ve aksesuar genom mesafesi filogenisi oluşturulmuştur.

Genetik Analizler

- *Hia* koleksiyonunda tipik olarak IS1016-bexA kısmi delesyonu ile ilişkili kapsül lokusu duplikasyonunu değerlendirmek için okumalar, üretilen montajlarla eşleştirilmiş ve genom boyunca ortalama kapsama derinliği hesaplanmıştır.

Genetik Analizler

- Multilokus dizi tiplemesi (MLST) ile bakteriyel gruplandırmalar yapılmış.
- Epidemiyolojik ve klinik parametrelerle karşılaştırmak için izolatlar dört genetik gruba ayrılmıştır.

Veri Analizleri

- 2008-2009 ile 2021-2022 yılları arasında invaziv *Hia* vakaları, hastanın klinisyeni tarafından hasta bilgilerini içeren bir anket doldurması istenerek takip edilmiştir.
- Klinik tablo; menenjit, pnömoni, diğer odaklar ve septisemi olarak kategorize edilmiştir.

Veri Analizleri

- Ölümler ;Hasta Demografik Hizmeti ve Ulusal İstatistik Ofisi (ONS) tarafından sağlanan elektronik ölüm kayıtları ile tespit edilmiştir.
- Vaka ölüm oranları (CFR);numune toplama tarihinden itibaren 30 gün içinde gerçekleşen ölümler olarak raporlanmıştır.

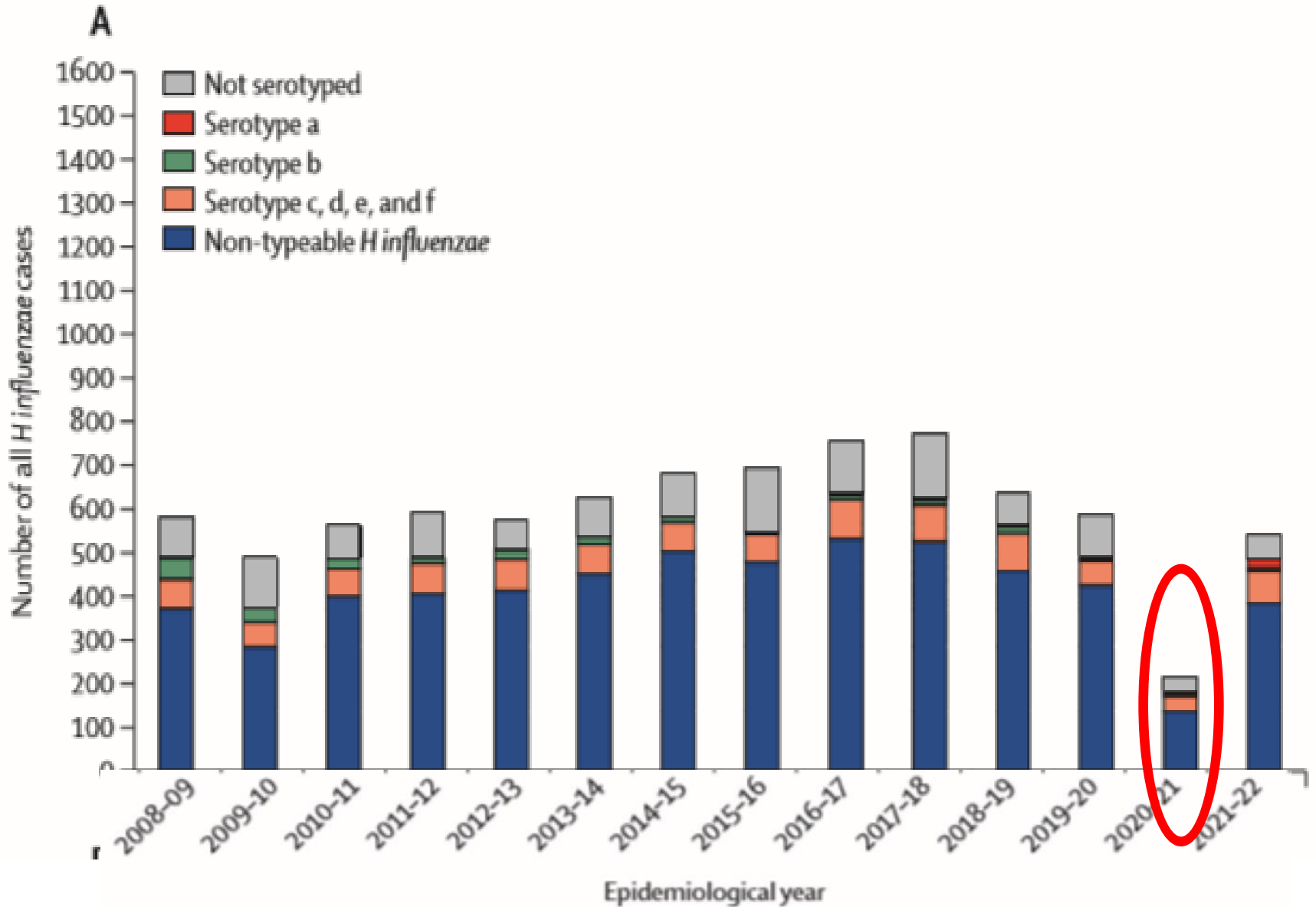
Veri Analizleri

- Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler; medyan ve IQR (çeyrek açıklığı) olarak tanımlanmıştır.
- Kategorik değişkenler oran olarak ifade edilmiş, χ^2 testi veya Fisher exact testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

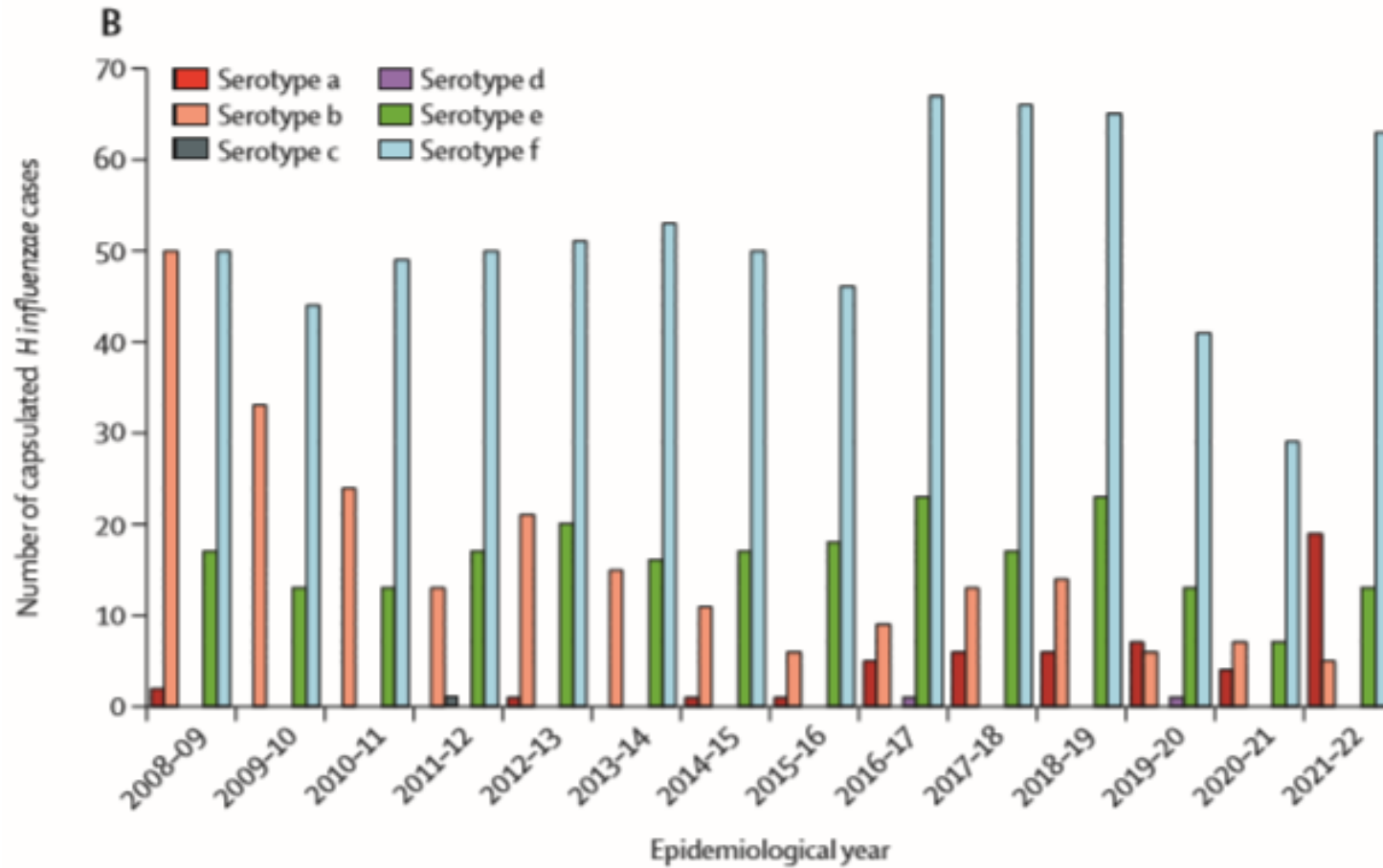
Sonuçlar

- 14 yıllık dönem boyunca 8316 invazif *H. influenzae* izolatının 7002'si serotiplendirilmiş,
- Bunlardan **5769**'u (%82,4) NTHi,
- **1181**'i (%16,9) diğer kapsüllü serotipler (b, c, d, e ve f),
 - 227'si (%3,2) *Hib*,
- **52**'si (%0, 7) *Hia* olarak doğrulanmıştır.

Epidemiyolojik yıl ve serotipe göre *Haemophilus influenzae* vaka sayısı



Epidemiyolojik yıla göre sadece kapsüllü *H influenzae* vakaları



Sonuçlar

- İlk COVID-19 pandemi yılında (2020-21), invaziv *Hia* vakaları azalmış ancak bir sonraki yıl hızla artmıştır.
- 2021-2022 döneminde 19 invaziv vaka sayısı ile en yüksek seviyeye ulaşmış,
 - Serotiplendirilmiş izolatlara sahip 484 vakanın 19'unu (%4)
 - Kapsüllü *H influenzae*'ye bağlı 100 vakanın 19'unu (%19) oluşturmuştur.

Sonuçlar

- 2016-2017'den bu yana invaziv *Hia* vakalarındaki artış ilk olarak ≥ 65 yaş ve 45-64 yaş arası yetişkinlerde görülmüş
- 2021-2022'de en yüksek insidans <5 yaş çocuklarda saptanmıştır.

Sonuçlar

- 2021-2022'de, 100 000'de yıllık invaziv *Hia* hastalığı insidansı;
 - 1 yaşından küçük hastalar için 0,33 (n=2), 1-4 yaş arası için 0,04 (n=1),
 - 5-14 yaş arası için 0,03 (n=2),
 - 15-44 yaş arası için 0,01 (n=3),
 - 45-64 yaş arası için 0,02 (n=3)
 - 65 yaş ve üstü için 0,08 (n=9) olup
- Genel yıllık insidans 100 000'de 0,03'tür. (n=19)

Sonuçlar

- *Hia*'lı hastaların ortanca yaşı 55 .
- Etnik grubu bilinen 51 *Hia* hastasının 44'ü (%86) beyaz.
- 2016-2017'den bu yana vakalar arasında zamansal veya coğrafi ilişki tespit edilmedi.
- Yakın zamanda seyahat öyküsü olduğu bilinen 31 hastadan ikisi yakın zamanda ABD'ye seyahat etmiştir.

Demografik ve klinik bilgilere göre *Hia* vakaları

	Age <1 year (n=10)	Age 1-4 years (n=8)	Age 5-14 years (n=2)	Age 15-44 years (n=5)	Age 45-64 years (n=10)	Age ≥65 years (n=17)	Total (n=52)
Sex							
Female	2 (20%)	2 (25%)	1 (50%)	2 (40%)	7 (70%)	11 (65%)	25 (48%)
Male	8 (80%)	6 (75%)	1 (50%)	3 (60%)	3 (30%)	6 (35%)	27 (52%)
Ethnicity							
White	7 (70%)	7 (100%)*	1 (50%)	4 (80%)	10 (100%)	15 (88%)	44 (86%)*
Non-White	3 (30%)	0*	1 (50%)	1 (20%)	0	2 (12%)	7 (14%)*
Comorbidities							
Any comorbidity†	1 (10%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	6 (60%)	13 (76%)	28 (54%)
Chronic lung disease	0	2 (50%)	1 (100%)	0	3 (50%)	10 (77%)	16 (57%)
Chronic liver or gastrointestinal disease	0	0	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (7%)
Chronic heart disease	1 (100%)	1 (25%)	0	1 (33%)	1 (17%)	3 (23%)	7 (25%)
Chronic renal disease	0	0	0	0	1 (17%)	1 (8%)	2 (7%)
Metabolic disease	0	0	0	0	0	3 (23%)	3 (11%)
Malignancy or immunosuppression	0	1 (25%)	0	0	1 (17%)	5 (38%)	7 (25%)
Chromosomal abnormalities	1 (100%)	2 (50%)	1 (100%)	0	0	0	4 (14%)
Main clinical presentation							
Meningitis	5 (50%)	1 (13%)	0	0	1 (10%)	0	7 (13%)
Pneumonia	2 (20%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	4 (40%)	13 (76%)	27 (52%)
Other focus‡	3 (30%)	0	1 (50%)	1 (20%)	3 (30%)	1 (6%)	9 (17%)
Septicaemia	0	3 (38%)	0	1 (20%)	2 (20%)	3 (18%)	9 (17%)

Sonuçlar

- İnvaziv *H influenzae* hastalığı için altta yatan durumların prevalansı,
 - 1 yaşından küçük hastalarda %10 (10 hastadan 1'i)
 - 65 yaş ve üstü hastalarda %76 (17 hastadan 13'ü)olup yaşla birlikte artmıştır .

Demografik ve klinik bilgilere göre Hia vakaları

	Age <1 year (n=10)	Age 1-4 years (n=8)	Age 5-14 years (n=2)	Age 15-44 years (n=5)	Age 45-64 years (n=10)	Age ≥65 years (n=17)	Total (n=52)
Sex							
Female	2 (20%)	2 (25%)	1 (50%)	2 (40%)	7 (70%)	11 (65%)	25 (48%)
Male	8 (80%)	6 (75%)	1 (50%)	3 (60%)	3 (30%)	6 (35%)	27 (52%)
Ethnicity							
White	7 (70%)	7 (100%)*	1 (50%)	4 (80%)	10 (100%)	15 (88%)	44 (86%)*
Non-White	3 (30%)	0*	1 (50%)	1 (20%)	0	2 (12%)	7 (14%)*
Comorbidities							
Any comorbidity†	1 (10%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	6 (60%)	13 (76%)	28 (54%)
Chronic lung disease	0	2 (50%)	1 (100%)	0	3 (50%)	10 (77%)	16 (57%)
Chronic liver or gastrointestinal disease	0	0	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (7%)
Chronic heart disease	1 (100%)	1 (25%)	0	1 (33%)	1 (17%)	3 (23%)	7 (25%)
Chronic renal disease	0	0	0	0	1 (17%)	1 (8%)	2 (7%)
Metabolic disease	0	0	0	0	0	3 (23%)	3 (11%)
Malignancy or immunosuppression	0	1 (25%)	0	0	1 (17%)	5 (38%)	7 (25%)
Chromosomal abnormalities	1 (100%)	2 (50%)	1 (100%)	0	0	0	4 (14%)
Main clinical presentation							
Meningitis	5 (50%)	1 (13%)	0	0	1 (10%)	0	7 (13%)
Pneumonia	2 (20%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	4 (40%)	13 (76%)	27 (52%)
Other focus‡	3 (30%)	0	1 (50%)	1 (20%)	3 (30%)	1 (6%)	9 (17%)
Septicaemia	0	3 (38%)	0	1 (20%)	2 (20%)	3 (18%)	9 (17%)

Sonuçlar

- ≥ 65 yaş hastalarda en sık görülen klinik tablo %76 ile pnömoni (17 hastanın 13'ü).
- Bebeklerde en sık görülen klinik tablo %50 ile menenjit olmuştur (10 hastanın 5'i).

Demografik ve klinik bilgilere göre Hia vakaları

	Age <1 year (n=10)	Age 1-4 years (n=8)	Age 5-14 years (n=2)	Age 15-44 years (n=5)	Age 45-64 years (n=10)	Age ≥65 years (n=17)	Total (n=52)
Sex							
Female	2 (20%)	2 (25%)	1 (50%)	2 (40%)	7 (70%)	11 (65%)	25 (48%)
Male	8 (80%)	6 (75%)	1 (50%)	3 (60%)	3 (30%)	6 (35%)	27 (52%)
Ethnicity							
White	7 (70%)	7 (100%)*	1 (50%)	4 (80%)	10 (100%)	15 (88%)	44 (86%)*
Non-White	3 (30%)	0*	1 (50%)	1 (20%)	0	2 (12%)	7 (14%)*
Comorbidities							
Any comorbidity†	1 (10%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	6 (60%)	13 (76%)	28 (54%)
Chronic lung disease	0	2 (50%)	1 (100%)	0	3 (50%)	10 (77%)	16 (57%)
Chronic liver or gastrointestinal disease	0	0	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (7%)
Chronic heart disease	1 (100%)	1 (25%)	0	1 (33%)	1 (17%)	3 (23%)	7 (25%)
Chronic renal disease	0	0	0	0	1 (17%)	1 (8%)	2 (7%)
Metabolic disease	0	0	0	0	0	3 (23%)	3 (11%)
Malignancy or immunosuppression	0	1 (25%)	0	0	1 (17%)	5 (38%)	7 (25%)
Chromosomal abnormalities	1 (100%)	2 (50%)	1 (100%)	0	0	0	4 (14%)
Main clinical presentation							
Meningitis	5 (50%)	1 (13%)	0	0	1 (10%)	0	7 (13%)
Pneumonia	2 (20%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	4 (40%)	13 (76%)	27 (52%)
Other focus‡	3 (30%)	0	1 (50%)	1 (20%)	3 (30%)	1 (6%)	9 (17%)
Septicaemia	0	3 (38%)	0	1 (20%)	2 (20%)	3 (18%)	9 (17%)
Time period							
2008-09 to 2012-13	2 (20%)	0	0	1 (20%)	0	0	3 (6%)
2013-14 to 2017-18	3 (30%)	2 (25%)	0	0	3 (30%)	5 (29)	13 (25%)
2018-19 to 2021-22	5 (50%)	6 (75%)	2 (100%)	4 (80%)	7 (70%)	12 (71%)	36 (69%)
30-day fatality	1 (10%)	0	0	0	0	3 (18%)	4 (8%)

Sonuçlar

- Klinik tablo sağlıklı olan bireylerde komorbiditesi olanlara benzer şekilde görülmüş.
- Ancak 15 yaşından küçük hastalarda ;
 - Daha önce sağlıklı olan çocuklarda menenjit
 - Altta yatan hastalığı olanlarda septisemi daha sık görülmüştür.

Sonuçlar

- İnvaziv *Hia*'sı doğrulanan 52 hastadan 4'ü 30 gün içinde ölmüştür.
 - Bunlar; menenjit ile başvuran bir bebek (<1 yaş) ve bakteriyel pnömonisi olan üç yaşlı yetişkin (>65 yaş).
- Dört ölümün tamamı *Hia* ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuçlar

- Yetişkinlerde görülen bu ölümlerden 2'sinde kardiyak ve solunumsal komorbiditeler bulunurken birinin daha önce sağlıklı olduğu bildirilmiştir.
- Ölüm görülen üç vaka ST1511 suşuna, bir vaka ise ST2162 suşuna bağlıydı.

Demografik ve klinik bilgilere göre *Hia* vakaları

	Age <1 year (n=10)	Age 1-4 years (n=8)	Age 5-14 years (n=2)	Age 15-44 years (n=5)	Age 45-64 years (n=10)	Age ≥65 years (n=17)	Total (n=52)
Sex							
Female	2 (20%)	2 (25%)	1 (50%)	2 (40%)	7 (70%)	11 (65%)	25 (48%)
Male	8 (80%)	6 (75%)	1 (50%)	3 (60%)	3 (30%)	6 (35%)	27 (52%)
Ethnicity							
White	7 (70%)	7 (100%)*	1 (50%)	4 (80%)	10 (100%)	15 (88%)	44 (86%)*
Non-White	3 (30%)	0*	1 (50%)	1 (20%)	0	2 (12%)	7 (14%)*
Comorbidities							
Any comorbidity†	1 (10%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	6 (60%)	13 (76%)	28 (54%)
Chronic lung disease	0	2 (50%)	1 (100%)	0	3 (50%)	10 (77%)	16 (57%)
Chronic liver or gastrointestinal disease	0	0	0	1 (33%)	1 (17%)	0	2 (7%)
Chronic heart disease	1 (100%)	1 (25%)	0	1 (33%)	1 (17%)	3 (23%)	7 (25%)
Chronic renal disease	0	0	0	0	1 (17%)	1 (8%)	2 (7%)
Metabolic disease	0	0	0	0	0	3 (23%)	3 (11%)
Malignancy or immunosuppression	0	1 (25%)	0	0	1 (17%)	5 (38%)	7 (25%)
Chromosomal abnormalities	1 (100%)	2 (50%)	1 (100%)	0	0	0	4 (14%)
Main clinical presentation							
Meningitis	5 (50%)	1 (13%)	0	0	1 (10%)	0	7 (13%)
Pneumonia	2 (20%)	4 (50%)	1 (50%)	3 (60%)	4 (40%)	13 (76%)	27 (52%)
Other focus‡	3 (30%)	0	1 (50%)	1 (20%)	3 (30%)	1 (6%)	9 (17%)
Septicaemia	0	3 (38%)	0	1 (20%)	2 (20%)	3 (18%)	9 (17%)
Time period							
2008-09 to 2012-13	2 (20%)	0	0	1 (20%)	0	0	3 (6%)
2013-14 to 2017-18	3 (30%)	2 (25%)	0	0	3 (30%)	5 (29)	13 (25%)
2018-19 to 2021-22	5 (50%)	6 (75%)	2 (100%)	4 (80%)	7 (70%)	12 (71%)	36 (69%)
30-day fatality	1 (10%)	0	0	0	0	3 (18%)	4 (8%)

Sonuçlar

- Gen analizi için 52 *Hia* enfeksiyonunun 51'inden (%98) bakteri izolatları mevcuttu
- MLST analizi, vakaların çoğuna ;
 - ST1511 izolatu (51 vakanın 20'si [%39]),
 - ST23 izolatu (51 vakanın 13'ü [%25])
 - ST56 izolatının (51 vakanın 7'si [%14]) neden olduğunu ortaya koymuştur.

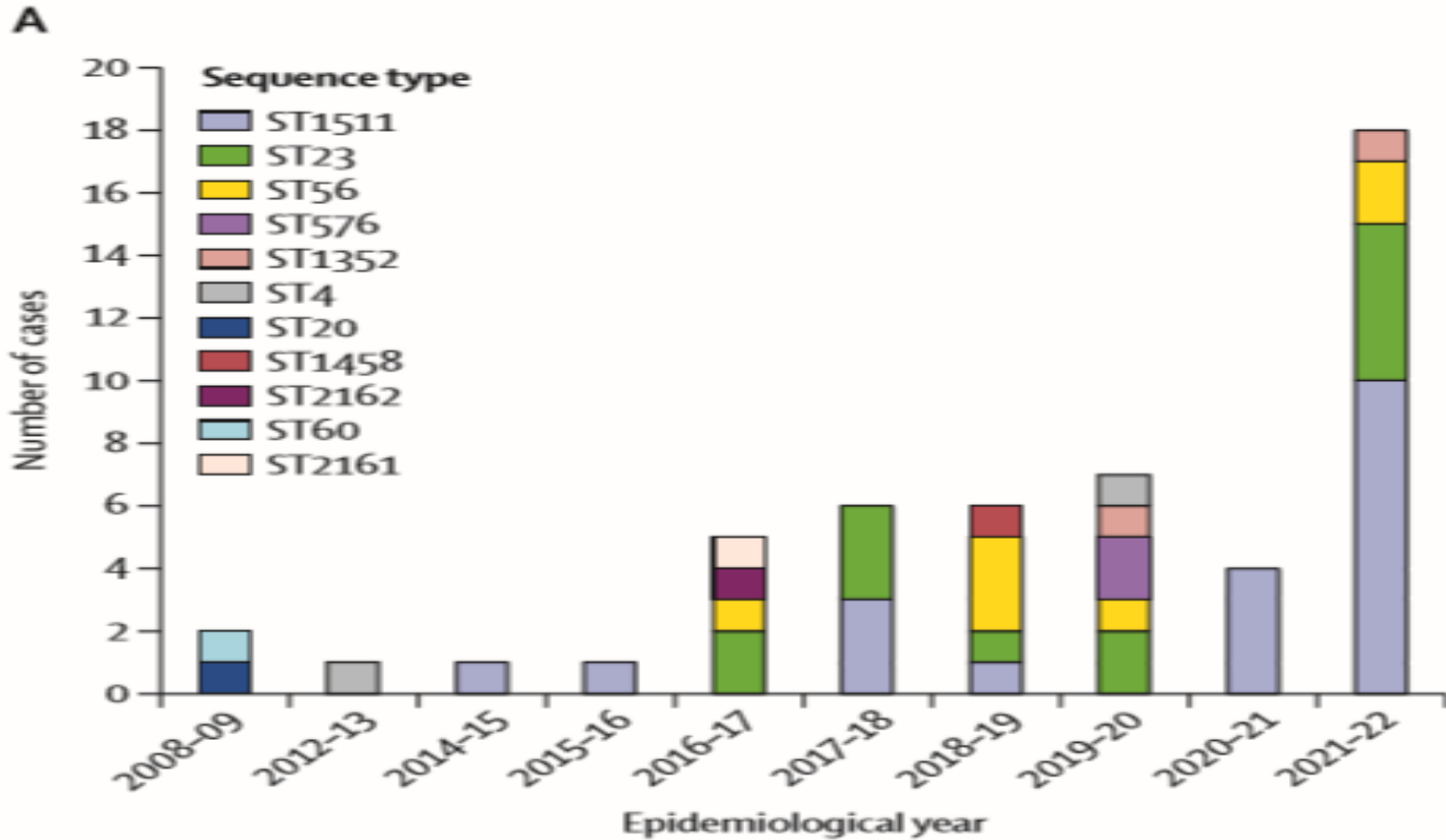
Sonuçlar

- Bu izolatlar yakından ilişkili olup, birbirlerinin veya diğer sekans tiplerinin tek veya çift lokus varyantlarıdır .
- Sadece üç dizi tipi ana küme ile ilişkili değildir: ST4, ST20 ve ST60.

Sonuçlar

- Karşılaştırma için, izolatlar sıklıklarına ve akrabalıklarına göre dört gruba ayrılmıştır
 - Grup 1 (ST1511)
 - Grup 2 (ST23)
 - Grup 3 (ST2161, ST56, ST2162, ST1458, ST576 ve ST1352)
 - Grup 4 (ST4, ST60 ve ST20)

Epidemiyolojik yıla göre her sekans tipinin sıklığı



Sonuçlar

- Bu verilere rağmen sayılar, epidemiyolojik ve genomik veriler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için çok küçük olarak yorumlanmış.

Sonuçlar

- *Hia* genomlarının küresel *H influenzae* genom veri kümesiyle karşılaştırılması;
 - Grup 4 izolatları (ST4, ST60 ve ST20) hariç tüm İngiliz *Hia* izolatlarının 64 küresel *Hia* izolatından oluşan Suş 1 içinde yer aldığını ortaya koymuştur.

Sonuçlar

- Dolayısıyla, Birleşik Krallık izolatları, bireysel multilokus dizi tiplendirme (MLST)'lerde bazı çeşitlenmelere rağmen birbirleriyle ve uluslararası izolatlarla çok yakından ilişkiydi.

Sonuçlar

- İngiltere'den *Hia* ve *Hib* izolatları karşılaştırıldığında, MLST'ler arasında bir örtüşme olmamıştır.
- Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tabanlı filogeni de çoğu *Hia* izolatını *Hib* izolatlarından ayrı bir gruba ayırmıştır.

Sonuçlar

- Aykırı *Hia* grup 4 izolatları (ST4, ST60 ve ST20) da *Hib* suşlarıyla ilişkili değildi.
- Dolayısıyla, İngiliz *H. influenzae* popülasyonu içinde *Hib* ve *Hia* arasında serotip değişimine dair bir kanıt bulunamadı.

Sonuçlar

- *Hia*'lar arasında olası kapsül duplikasyonunu test etmek için 36 izolatın (%72) kapsül bölgeleri genel genomlarına kıyasla 5 kattan daha fazla kapsama alanı barındırıyor.
- Bu da bölgenin olası bir duplikasyonuna işaret etmektedir.

Sonuçlar

- En yaygın üç dizi tipinden
 - 13 ST23'ün 12'si (%92)
 - 20 ST1511'in 14'ü (%70)
 - 7 ST56 izolatının 6'sı (%86)
- bu olası kapsül duplikasyonuna sahipti.

Tartışma

- İngiltere, nadir görülen invaziv *Hia* hastalığında küçük ama istikrarlı bir artış yaşamaktadır.
- Son zamanlardaki artıştan önce, *Hia*, yüksek risk altındaki belirli popülasyonlar(Kuzey Amerika ve Avustralya yerlileri) dışında çok nadirdi.
- Bu popülasyonlarda en yüksek insidans menenjit ile başvuran bebeklerde rapor edildi.

Tartışma

- ABD'de, *Hia* vakalarının sadece yerliler arasında değil, 2008-2017 arasında ulusal düzeyde de arttığı bildirilmiştir.
 - Yıllık ortalama insidans 100.000'de 0,10 vakadır.

Tartışma

- Avrupa'da da invaziv *Hia* vakalarında yakın zamanda ortaya çıkan veya artış gösteren vakalar da bildirilmiştir.
- Norveç'te *Hia* vakaları 2018'den 2021'e kadar artmış (Yıllık vaka 1'den 7'ye)
 - Bu dönemde kapsüllenmiş *H influenzae*'ya bağlı 69 invaziv vakanın 15'ini (%22) oluşturmuştur.

Tartışma

- Fransa'da, *Hia* vakaları 2017- 2021 arasında artmış ve 44 vakanın 30'u (%68) 5 yaşından küçük çocukları etkilemiştir.
- Farklı olarak *Hia* vakaları 2020'de zirve yapmış ve pandemi kısıtlamalarından etkilenmemiştir.

Tartışma

- Arjantin'de, *Hia* vakaları 2011-2019 yılları arasında tüm *H influenzae* vakalarının %12'sinden (93 vakanın 11'i) %15'ine (150 vakanın 22'si) yükselmiş ve vakaların %54'ü 1 yaşından küçük çocuklarda görülmüştür.

Tartışma

- *Hia*, 2021-2022 de İngiltere'deki 484 invaziv serotipli *H influenzae* vakasınının 19'unu (%4) oluşturmakta olup diğer ülkelerle kıyasla çok küçük bir orandır.

Tartışma

- İnvaziv *Hia* hastalığının en yaygın prezentasyonu,
 - Tipik olarak altta yatan komorbiditeleri olan yetişkinleri etkileyen pnömoni,
 - < 5 yaş hastalarda, özellikle de bilinen komorbiditeleri olmayan bebeklerde menenjitir.

Tartışma

- **Vaka ölüm oranı %7,7 olup ABD verilerine (%7-8) benzerdir.**
- Kuzey Amerika popülasyonlarından ise (%10) daha düşüktür.

Tartışma

- Multilokus dizi tiplemesi (MLST), ST1511, ST23 ve ST56'nın İngiltere'deki çoğu invaziv *Hia* vakasından sorumlu olduğunu,
- Geri kalanların çoğunun bu sekans tiplerinin yakından ilişkili tek veya çift lokus varyantları olduğunu göstermiştir.
- Sadece 4 izolat ST4, ST20 veya ST60 gibi farklı sekans tiplerine sahipti.

Tartışma

- ST23, Kuzey Amerika'da en yaygın sekans tipleri arasındadır ,
 - Avrupa'da 2015'te, İngiltere'de 2016'da ilk olarak tanımlanmıştır.
- Bu nedenle, ST23'ün Avrupa'ya Kuzey Amerika'dan ithal edilmiş olması muhtemeldir.

Tartışma

- Uluslararası gen analizi, sınıf 1 izolatlarının çoğunun, artan hastalık şiddetiyle ilişkili bir kapsül duplikasyonuna sahip olduğunu bulmuştur.
- Çalışmada benzer bir analiz gerçekleştirilmiş ve İngiliz ST1511, ST23 ve ST56 suşlarının kapsül duplikasyonu içerdiği görülmüştür.

Tartışma

- Artan *Hia* virölansı için bir potansiyel mekanizma da kapsülün *Hib*'den *Hia*'ya geçiştir.
- Çalışmada *Hia* suşları ile İngiltere'deki son invaziv *Hib* suşları arasında bir örtüşme tespit edilemedi.

Tartışma

- Çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunduğu belirtilmiş;
 - Çoğunlukla referans laboratuvarlarda yeniden kültür yapılamaması,
 - Yerel hastanelerin izolatı ulusal referans laboratuvarına göndermemesi nedeniyle 14 yıllık süre zarfında 8316 invaziv *H influenzae* izolatının %15,8'i serotiplendirilemedi.
- Bu yüzden invaziv *Hia* vakalarının çok azının gözden kaçmış olması muhtemeldir.

Tartışma

- Sürveyans sadece invaziv vakaları içermektedir ancak *Hia* aynı zamanda invaziv olmayan hastalıklara da neden olmaktadır.
- Bu vakalar sürveyansda yer almamıştır.

Tartışma

- Ayrıca, küçük çocuklarda *Hia* menenjitisi gibi ciddi tabloların uzun vadeli sonuçları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Ulusal çapta az sayıda *Hia* vakası olduğu göz önünde bulundurulduğunda, eğilimler ve sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Tartışma

- İngiltere'de, 2016-17'den bu yana invaziv *Hia* hastalığında bir artış olmuş.
- COVID-19 pandemi sırasında yaşlı yetişkinler arasındaki vakalarda bir azalma olmuş ve 2021-22'de en yüksek vaka sayılarıyla geri dönmüştür.

Tartışma

- Bu artış temel olarak ;
 - ST1511,
 - ST23,
 - ST56 ve bu sekans tiplerinin yakından ilişkili tek veya çift lokus varyantlarından kaynaklanmış olup,
*Hib'*den kapsüler geçiş kanıtı yoktur.

Tartışma

- Genel olarak, *Hia* insidansı düşük kalmaya devam etmekte olup, en yüksek insidans menenjit ile başvuran bebeklerde görülmektedir.
- İngiltere'de ve başka yerlerde invazif *Hia* hastalığının eğilimlerini, genomik modellerini ve sonuçlarını izlemek için devam eden sürveyans çalışmaları önemli olacaktır.

TEŞEKKÜRLER