

İnfluenza Virüsü ve Domuz Gribi

Kamuran ŞANLI *

ÖZET

İnfluenza, ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, non-prodükatif öksürük, burun akıntısı ile karakterize; burun, göğüs, bronşlar ve seyrek olarak da akciğerleri tutan viral enfeksiyondur.

İnfluenza epidemileri toplum sağlığını ilgilendiren, hemen hemen her kış mevsiminde görülen, klinik morbidite, mortalite ve ciddi ekonomik kayba yol açabilen büyük bir problemdir. Bütün yaş grupları influenzaya duyarlı olmakla birlikte, ileri yaşta olanlar, kronik hastalığı olanlarda komplikasyon ve ölüm riski daha yüksektir.

İnfluenza Orthomyxoviridae ailesinden bir RNA virusudur. Kuşları ve memelileri etkiler. Domuz influenzası diğer influenza virusları ile aynı genetik yapıya sahiptir. Virus RNA'sının farklı proteinleri kodladığı sekiz segmenti vardır. İnfluenza virusları bu segmentli yapısı nedeniyle sık değişime uğrar, farklı genetik yapıya sahip viruslar oluşur. İnfluenza viruslarından tanımlanmış olanlar Hemagglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) adı verilen iki majör yüzey glikoproteinidir. Bu glikoproteinler virusun antijenitesini ve patojenitesini belirler. Hemagglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) proteinleri virus tiplerini belirlemede ve tanımlamada çok önemlidir.

2009 Mart ve Nisan aylarında Meksika ve ABD'de yeni bir İnfluenza A(H1N1) kökeni tanımlanmıştır. Bu yeni virus birkaç haftada bir çok bölge ve ülkeye yayılmıştır. 11 Haziran 2009'da; Dünya Sağlık Örgütü bir pandemi varlığından bahsetti ve pandeminin faz 5-6 seviyesinde olduğunu açıkladı. Enfeksiyonun tedavi ve kontrol altına alınmasında mevsimsel influenza virusu ile H1N1 virusunun kesin olarak ayırımının yapılmasının çok önemli olduğunu belirtti.

Pandeminin sebep olduğu hastalık ve ölümden en az etkilenmek için ülkelerin çok dikkatli planlamalar ve uygun politikalar üretmesi gerekmektedir.

Anahtar kelime: influenza A (H1N1), influenza A epidemisi, domuz gribi

SUMMARY

Influenza is a viral infection that affects mainly the nose, throat, bronchi and, occasionally, lungs. Infection usually lasts for about a week, and is characterized by sudden onset of high fever, aching muscles, headache and severe malaise, non-productive cough, sore throat and rhinitis.

Influenza epidemics occur almost every winter and are associated with considerable morbidity, mortality and economical loss. All age groups are susceptible, but increasing age, certain chronic medical conditions increase the risk of complications and death.

Influenza A is RNA viruses of the family Orthomyxoviridae, that affects birds and mammals. The genetic make up of swine influenza viruses is identical to other influenza A viruses and consists of 8 segments of RNA that code for different proteins. Influenza viruses have the ability to exchange these segments, creating new genetically different viruses. Two major surface glycoproteins, called hemagglutinin (H) and neuraminidase (N), are how influenza A viruses are identified. These glycoproteins also determine the host range, antigenicity and the pathogenicity of the viruses. The hemagglutinin and neuraminidase proteins are important targets for diagnostics and used to designate the subtype of the virus.

A novel strain of influenza A (H1N1) virus was isolated in Mexico and the US in March and April 2009. This novel virus spread to many countries and regions in a few months, and WHO raised the level of pandemic alert from phase 5 to phase 6 on June 11, 2009. The accurate identification of H1N1 virus and other human seasonal influenza A viruses is very important for further treatment and control of their infections.

Careful planning is therefore important to ensure expensive policies to mitigate the pandemic are effective in minimizing illness and deaths it.

Key words: influenza A (H1N1), epidemi of influenza, swine influenza

GİRİŞ

Tarihçesi: İnfluenza virusu ilk defa 1933 yılında Smith tarafından izole edilmiştir. İnfluenza B 1939 yılında Francis ve İnfluenza C virus 1956 yılında Taylor tarafından izole edilmiştir. Bilinen en eski pandemi 1580 yılına aittir. Bu pandemiden sonra 31

Alındığı tarih: 02.11.2009

Kabul tarihi: 25.11.2009

* Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

pandemi tanımlanmıştır. 1918-1919 yılında görülen pandemi en büyüğü olup 21 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. 1941 yılında Hirst virusun Hemagglutinasyon özelliğini tanımladı. Virusların bu özelliklerinden yola çıkarak, geçmişte pandemilere sebep olan İnfluenza viruslarının canlılarda oluşturdukları antikorları tespit etmeyi başardı. Böylece; hemagglutinasyon inhibe eden antikorlarla, eski pandemilere neden olan influenza tipleri aydınlatılmış oldu. Bir çeşit serolojik arkeoloji oluşturuldu. 1940 yılında ilk influenza aşısı, 1960 yılında da tedavi ve profilakside kullanılan amantadin geliştirilmiştir.

Mikrobiyolojik özellikleri: Orthomyxoviridae ailesinden 80-120 nm çapında, pleomorfik, küresel yapıdadır. Negatif polariteli tek zincirli RNA içeren; helikal simetri gösteren viruslardır. Nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre üç antijenik tipi vardır. Segmentli genom yapısı rekombinasyon ve yeni influenza alt antijenlerinin değişikliğine göre A, B ve C olmak üzere üç ana tipe ayrılır. İnfluenza viruslarının çok sayıda alt tipi bulunmaktadır.

İnfluenza epidemileri, virusun yüzey glikoproteinlerinin değişimi ile ortaya çıkan antijenik varyasyonlar nedeni ile oluşmaktadır. İnfluenza Viruslarında antijenik değişiklik esas olarak, yüzey glikoproteinlerinde, hemaglutinin (HA) Nörominidaz (NA) antijenlerinin çeşitli determinantlarında görülür. İnfluenza A virusunun antijenik kompozisyonunda görülen ani ve büyük değişikliklere şift, daha yavaş görülen değişikliklere drift adı verilir. İnfluenza virusunun dört antijeni bilinmektedir. İç de bulunan nükleoprotein ve matriks protein tipe özeldir ve antijenik olarak değişmez. Nükleoprotein, virusun A, B ve C olarak tiplendirilmesinden sorumludur. Enfeksiyon sonrası nükleoprotein ve matriks proteine karşı oluşan antikorlar kısa ömürlüdür ve koruyucu özelliğe sahip değildir. Buna karşılık Hemaglutinin (HA) ve Nörominidaz (NA) antijenleri alt tipe özeldir ve değişkendir. Hemaglutinasyon inhibisyon antikorları (HI) viral infektiviteyi nötralize eder ve en önemlisi, insanlarda influenzaya karşı bağışıklığı sağlar. Anti nörominidaz antikorlarının ise hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Hücrel enfeksiyon: İnfluenza virusu alt ve üst solunum yolları epitel hücrelerini infekte eder. Solunum yollarını kaplayan musin tabakası viruslara karşı koruyucu bariyer oluşturur. Virusun solunum yolu hücre reseptörlerine bağlanmasını engeller. Ancak; Nörominidazlar solunum yollarındaki musin tabakayı, nöraminik asidi ayrıştırarak uzaklaştırır. Böylece açığa çıkan konak hücrenin N. Acetyl neurominic acid (NANA) içeren konak hücre reseptörleri açığa çıkmış olur. Böylece virus Hemaglutininleri aracılığı ile konak hücre reseptörlerine tutunmayı sağlar. Plazma membranı ve virusun zarfı arasında füzyon gerçekleşir. Zarftan soyunma (uncoating) aşamasından sonra endozom içine pinositozla penetre olur. Replikasyonu için konak hücre mRNA'sı gereklidir. Nükleokapsid hücre nükleusunda gerçekleşir. Diğer viral proteinlerin sentezi ise stoplazmada gerçekleşir. Olgun virus lipid zarfını konak hücreden alarak tomurcuklanma yolu ile hücreden serbest bırakılır.

Lipit zar tomurcuklanma sürecinde serbest bırakılır. Yeni oluşan virionların yüzey glikoproteinleri karbonhidrat yapılarının parçası olarak NANA yı ihtiva eder. NANA artıkları virionların kümeleşmesine neden olur. Nörominidazın temel fonksiyonlarından biri küme oluşumunu engellemek, NANA'nın enzimatik artıklarını dağıtmaktır. Böylece, serbest enfektif partiküllerin sayısı artar. Tek bir replikasyon döngüsü 4-6 saatte tamamlanır. Yeni sentezlenmiş viral antijenler virion haline gelmeden önce, hücre yüzeyinde, spesifik olarak sentezlenmiş lenfositler, antikor veya komplemanlar, enfeksiyonun kontrolünde rol oynayabilirler.

Konak seçimi ve sınıflandırma; İnfluenza A insan domuz, at, kuş ve deniz memelilerinde; İnfluenza B sadece insanda; İnfluenza C ise insandan başka domuzlarda hastalık yapar. İnfluenza A virusları HA ve NA yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. İnfluenza A viruslarında 16 HA ve 9 NA tipi saptanmıştır. İnsanlardan izole edilen İnfluenza A viruslarında, sadece HA1,2,3 ve NA 1ve 2 saptanmıştır. İnfluenza A viruslarının adlandırılmasında klasik olarak influenza tipi izole edildiği canlı türü (insandan izole edilmişse belirtilmez) ilk izolasyon yeri, suş sayısı, ilk izolasyon yılı ve HA ve NA alt tipleri parantez içinde gösterilir.

Örnek: A/Johannesburg /33/94(H3N2)

İnfluenza A suşlarında genetik değişim 1918 pandemisinin ağır sonuçlarını takiben grip konusunda yoğun çalışmalar başlatılmış; 1920'li yıllarda Richard E. cope filtrelerden geçebileceğini gösterdiği etkenin bir virus olduğunu belirlemiş; 1933 yılında ise Londra-National Institute for Medical Research kuruluşundan Willson Smith, Sir Christopher Andrews ve Sir Patrick Laidlaw insandan alınan örneklerden etkeni izole etmişlerdir. Sonraki çalışmalar A suşlarındaki değişkenlik özelliği üzerinde yoğunlaşmış; sonuç olarak HA ve NA genlerinde replikasyon başına tek bir nükleotiddeki mutasyon sıklığı 10-5 olarak saptanmıştır. Replikasyonda rol oynayan RNA polimerazın özelliğine ve ekzonükleaz aktivitesinin bulunmayışına bağlı olarak ortaya çıkan bu mutasyon yoğunluğu, aslında diğer RNA viruslarında gözlenen den pek farklı değildir. Ancak özellikle iki değişim tipi influenza A suşları için önem taşır:

a) Antijenik drift: Bir İnfluenza alt tipinde her yıl veya birkaç yılda bir görülür. Daha sık HA'lerde olmak üzere, HA ve NA glikoproteinle-

rinde nokta mutasyonu minör değişiklikler ve yeni suşlar ortaya çıkar. Antijenik drift epidemilere yol açar.

- b) Antijenik şift:** Influenza virusunun segmentli yapısı nedeniyle rekombinasyon (reassortmen) sonucu oluşan antijenik değişim sonucu virusta yeni bir yüzey proteini ortaya çıkararak yeni bir influenza alt tipi oluşur. Antijenik shift HA ve NA veya her iki yüzey glikoproteininde birden olabilir. Yeni alt tipte eski suşa göre % 20-50 oranında farklı bir aminoasit dizilimi saptanır. Yeni virusa karşı toplumda bağışıklık olmadığından hastalık hızla yayılır. Pandemiler ortaya çıkar.

Epidemiyoloji: Antijenik drift ile oluşan nokta mutasyon toplumda epidemiler şeklinde infeksiyon oluşturur. Epidemiler ılıman iklim kuşağında, kuzey yarı kürede Ekim-Nisan aylarında, güney yarı kürede Mayıs-Eylül aylarında görülür. Tropikal bölgelerde tüm yıl boyunca görülebilir. Hastane ve huzurevlerinde nozokomiyal salgınlar görülebilir. Türkiye’de influenza epidemiyolojisi ait olduğu kuzey yarı küre ılıman kuşak özelliğini gösterir. 1990’larda İzmir, İstanbul ve Ankara’da yapılan, viral kültür ve serolojik çalışmaların ışığında ülkemizde İnfluenza A (H3N2) ve influenza B suşlarının hastalık oluşturduğu saptanmıştır.

Antijenik şift ile oluşan major subtiplerin ortaya çıkış aşamaları ayrıntılı olarak incelendiğinde bazı ortak

noktalar göze çarpmaktadır. Antijenik shift öncesi hayvanlarda influenza epidemilerinde artma saptanmıştır. 18. ve 19. yüzyılda insan epidemilerinde önce atlarda, son pandemilerde ise domuz ve kuşlarda salgınlar bildirilmiştir. 1957 influenza A (H2N2) ve 1968 İnfluenza A (H3N2) pandemi suşlarında, HA, NA ve polimeraz genlerinde kuş influenza virusları için genetik yapılar saptanmıştır. Kuş virusları, insanları nadiren infekte eder. Domuzlar nadiren hem kuş hem de insan influenza virusları için reseptörlere sahiptir. Antijenik şift’in domuzlarda insan ve kuş virusları arasında genetik alış verişi sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. İkinci bir olasılık ise domuz ve kuş influenza viruslarının, insanları infekte edebilecek özellik kazanmasıdır. 1918 Pandemisini domuzlardan bulaştığını gösterir serolojik kanıtlar mevcuttur. Hong Kong’da bir kuş influenza virusu olan İnfluenza A (H5N1) ile, 18 olguyu kapsayan küçük bir salgın bildirildi. Bu salgında insandan insana bulaş gösterilememiştir. Hastalarda kuşlarla temas öyküsü mevcuttur. Kuş kökenli influenza virusunun insandan insana bulaş olmasından endişe duyulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada 2003-2009 yıllarında 423 kuş gribi (H5N1) tespit edilmiş ve bunlardan 258’i hayatını kaybetmiştir. 2009 yılında Mısır, Çin ve Vietnam’da 28 kuş gribi olgusu görülmüş ve bunların 8’i ölmüştür. Endonezya’da (141 olgu/115 ölüm), Vietnam’da (111/56), Mısır’da (68/23), Çin’de (38/25), Tayland’da (25/17) Kamboçya’da (8/7), Azerbeycan’da (8/5) olgu/ölüm görülmüştür. Türkiye’de ise 2006 yılında 12 olguda 4 ölüm görülmüştür. Alınan sıkı önlemler sonucu Türkiye’de başka olgu görülmemiştir.

Yeni tiplerin oluşum mekanizması ile ilgili sonuncu olasılık ise, H1N1 Rusya suşunun bir süre sonra yeni-

den belirmesi örneğinde olduğu gibi, bir dönem epidemilere yol açan virusların, belirli bir süre adeta baskılanmış şekilde sessiz halde ve değişime uğramaksızın bir köşede kalması ve sonra aniden tekrar önem kazanmasıdır; örneğin H1N1 subtipi 59 yıl süreyle ortadan kaybolmuş ve 1977 Mayıs'ında, tekrar sahneye çıkmıştır. Bilinen bir subtipin yıllar sonra tekrar belirmesi, antijenik "recycling" olarak tanımlanır.

İnfluenza viruslarının bulaş yolları

a) Diğer canlılardan insana bulaş: Ender de olsa, örneğin kanatlılardan veya domuzlardan insanlara bulaş olasılığının varlığına, yukarıda bazı örneklerle değinilmiştir. Ayrıca, yapılan serolojik çalışmaların yanı sıra, konjonktivit şikayeti olan kişilerin göz sürüntülerinden H7N7 subtipinin izole edilmesi, örneklerden insana direkt bulaşın olabileceğinin kanıtı olarak değerlendirilir. 1997 yılında, H5N1 suşlarına insanda rastlanması, başka bir ara konak olmaksızın, bu tür bir direkt bulaşın söz konusu olabileceğinin kanıtıdır. Ancak, Çin'de belirlenen bu gelişme sürecinde tavuklar arasında % 70-100 oranında mortalite gözlenirken, aynı suş ile infekte olan sadece 18 insan olgusu saptanmıştır. Bu örnekten de anlaşılacağı gibi, diğer canlılardan insana direkt bulaş söz konusu olduğunda ancak sporadik olgulara rastlanmakta; hayvanlara özgü bu subtipler ile infekte olan bir kişinin, virusu başka insanlara kolaylıkla bulaştıramadığı anlaşılmaktadır. Nitekim 21. yüzyılın korkulan pandemisinde olası etken olarak kabul edilen H5N1 suşlarının henüz insandan insana kolaylıkla bulaşmadığı kabul edilmektedir.

b) İnsandan insana bulaş: Geniş çapta epidemilere yol açtığı bilinen influenza viruslarının persistan veya latent infeksiyonlara neden olduğunu gösteren herhangi bir bulgu mevcut değildir. insandan insana bulaş, infeksiyonun akut döneminde, solunum yolları salgıları ve aerosoller yolu ile olur. Özellikle öksürme, aksırma, hapşırma gibi eylemler sırasında etrafa saçılan ve ortalama 2 mikrometre çapındaki damlacıklar virusun bulaşmasında rol oynarlar. Bu yoldan etkeni alan duyarlı kişinin trakeobronşial epitel hücrelerinde çok süratle ve yoğun biçimde virus replikasyonu gerçekleşir; sonuçta solunum yollarındaki çok sayıda hücre kısa sürede infekte olur ve bulaştırıcılık dönemi başlar. Hastalık belirtilerinden ortalama 24 saat öncesinden başlayan virusu yayma özelliği, zaman içinde azalarak 15 gün kadar sürer. Bu arada: belirli bir toplumda söz konusu olan bağışıklık

oranı, yöredeki aşılınmışların oranı ve infeksiyona ilk yakalananların yaş grubu, oluşacak salgının şiddetini belirleyen faktörlerdir. Genellikle okul öncesi ve okul çağı çocukları, bir toplumda influenza viruslarının yayılmasında en önemli "vektör" grubunu oluştururlar. Örneğin 1957'de Asya suşunun (H2N2) ve 1968'de Hong Kong suşunun (H3N2) neden olduğu epidemilerin, Eylül-Ekim aylarında, yani okulların açılmasını izleyen günlerde ortaya çıkmış olması rastlantı değildir. Ayrıca ilk salgına yol açan H2N2 suşunun NA bölgesine ait ortak antijenik yapı nedeniyle, 1968 yılında H3N2 tipinin yol açtığı epidemilerin ilk yılında mortalite oranının daha düşük olması, salgının şiddeti açısından toplumlardaki bağışık birey oranının önemini gösteren bir bulgudur.

Epidemilere etki eden etmenler

1. Toplumdaki bağışıklık düzeyi: İnfluenza virusları ile temas eden bireylerde, infeksiyona yakalanma ve klinik belirtilerin şiddeti, dolaşımdaki nötralizan antikorların düzeyi ile ters orantılıdır. Etken ile temas öncesinde düşük titrede antikora sahip bireylerde infeksiyona yakalanma olasılığı daha fazladır. Her ne kadar infekte bireylerde hastalığı semptomlarla geçirme oranı % 70-80 düzeyinde ise de, bu belirtilerin şiddeti seronegatif veya düşük titrede antikor taşıyanlarda çok daha güçlü olmaktadır.

2. Kronik hastalıkların varlığı: Özellikle bir pandemi sırasında, yaşlıların yanısıra kronik hastalığı olan bireylerde mortalite oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, zaman içinde, influenza salgınlarında bir dizi risk grubunun tanımlanmasına yol açmış; sonuçta astım, bronşit, amfizem, hatta tüberküloz gibi kronik akciğer hastalığı olanların yanısıra; iskemik kalp hastalığı olanlar, diyabet veya kronik nefrit hastaları, Parkinson veya multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkları olanlar, sirozlular, kanser hastaları, anemisi olanlar bu listede yer almışlardır. ABD ve İngiltere'de yapılan prospektif çalışmalar, salgınlarda kaybedilen olguların % 93- 95'inde yukarıda belirtilen hastalıkların en azından birine rastlanıldığını göstermiştir. Benzer şekilde, salgınlar sırasında kronik allerjisi ve astımı olanlarda komplikasyonların çok daha sık ortaya çıktığı, kistik fibrozislielerde ise akciğer sorunlarına daha fazla rastlanıldığı belirlenmiştir. Fransa'daki kayıtlar, 20. yüzyılın başındaki salgınlarda, kaybedilen hastalar arasında diyabetlilerin büyük çoğunluğu oluşturduğunu göstermektedir; 1957'de, Hollanda'da Asya suşu ile oluşan

pandemi esnasında diabetliler arasındaki ölüm sıklığının % 25 oranında artmış olduğu kaydedilmiştir.

3. İmmün sistemin baskılanmasının etkisi: Birçok çalışmada kanserliler veya transplantasyon yapılmış kişilerde, pnömoni ve gribe duyarlılığın artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı bireylerde 1/32 titrede seropozitifliğin koruyucu etkisi saptanırken, immüno-supresif tedavi altındakilerde bu düzeydeki antikor varlığının yetersiz kaldığı kanıtlanmıştır. Benzer şekilde, immün sistemi baskılanmış erişkinlerin % 65'inde, çocukların ise % 20'sinde grip sonrası pnömoni geliştiği ve bu oranların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu grupta ele alınması gereken HIV ile infekte bireylerdeki duyarlılık durumunu izleyen çalışma sayısı çok azdır ve sadece hastalığın daha ağır seyrettiğine dair bazı bulgular mevcuttur. Bu arada, immüno-suprese hastaların, normal bireylere oranla daha uzun süre virüsü yaydıkları; HIV pozitif çocuklarda bu sürenin dokuz haftaya yayılabildiği gösterilmiştir.

4. Gebeliğin duyarlığa etkisi: Gebelik sırasında, influenza infeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru oranının; ayrıca ikinci ve üçüncü trimesterde infekte olanlarda ölüm oranının arttığı kabul ediliyor ise de, özellikle pandemi dönemleri dışında, böyle bir riskin yüksek olmadığı görülmektedir. Buna karşın, örneğin İngiltere'de 1989/90 yıllarındaki epidemide sürecinde mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiş; ancak bu durumun gebelerdeki kronik kalp hastalıklarının varlığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. İnfluenza viruslarının transplasental geçişleri konusunda kesin bir bulgu olduğu henüz mevcut değildir.

5. İnfecte olanların yaşları: Her ne kadar, bir toplumdaki çocuk ve adolesan çağındakilerin gribe yakalanma oranları daha yüksek ise de, hastalığın özellikle yaşlılarda ölümcül seyrettiği görülmektedir. Ancak, bu durumun sadece yaşam süreci ile ilgili mi olduğu, yoksa yaşlılarda kronik hastalıkların görülme sıklığının fazla olmasının mı asıl neden olduğu tartışma konusudur. 1957 yılından başlayarak, ABD'de takip edilen üç ayrı salgında kaybedilen hastaların % 90'dan fazlasını 65 yaş üstü gruptan kişiler oluşturmaktadır; aynı ülkede mortalite oranlarına bakıldığında ise 1-4 yaşlarındaki çocuklarda 100,000'de 1.8 olan düzey, 45-64 yaş grubunda 7'ye; 65-74 yaş grubunda ise 25'e yükselmektedir.

6. Sigara içme alışkanlığı: Bu alışkanlığın gribe

yakalanma açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilir. İsrail askerleri arasında yapılan bir çalışmada, influenza salgını sırasında, sigara içmeyenlere oranla içenlerin hastalığa yakalanma açısından daha büyük risk taşıdıkları belirlenmiştir (% 47 ve % 68); ayrıca sigara kullananlarda hastalık belirtileri daha şiddetli olmaktadır.

İnfluenza infeksiyonlarının toplumdaki etkileri Toplum sağlığı açısından grip salgınlarının nelere yol açtığı, patlama şeklinde gelişen infeksiyonların ne denli hızlı yayıldığı ve tıbbi açıdan sonuçlarının neler olduğunu gördükten sonra, bu infeksiyona ait morbidite ve mortalite oranlarına; ayrıca olayın sosyoekonomik boyutuna değinmek uygun olacaktır.

a) Morbidite: İnfluenza viruslarının yol açtığı infeksiyonlarda, morbidite oranının belirlenmesi, çocuklarda, gebelerde ve risk gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalar ile araştırılmıştır. Örneğin 1970-78 yıllarını kapsayan bir çalışmada, influenza A infeksiyonlarına bağlı olarak hastaneye yatış oranları: 1-44 yaş grubu için 1/2900; 45-64 yaş grubu için 1/1000 ve 65 yaş üstü için 1/270 olarak belirlenmiştir. Febril solunum yolu şikayetleri ile sağlık kurumlarına başvuran çocukluk çağından hastaların ortalama % 15'inde etken olarak influenza virusları saptanmıştır. Morbidite oranını etkileyen en önemli faktör, ortak yüzey glikoproteinleri taşıyan viruslar ile yapılmış aşılama veya geçirilmiş infeksiyonlara bağlı olarak, bireylerin sahip oldukları bağışıklık düzeyidir. Bu nedenle etken ile ilk kez karşılaşan örneğin çocukluk yaş grubunda hastalığın ağır seyretmesi; veya yeni pandemik suşlar söz konusu olduğunda, her yaşta kişilerde yüksek morbidite oranlarının gözlenmesi, bağışıklık durumunun önemini ortaya koymaktadır. Salgınlar sırasında morbidite artışını izlemeye farklı yöntemlerden yararlanılabilir. Örneğin sağlık kuruluşlarına ayaktan başvuran hasta sayısındaki artışa bakarak infeksiyon sıklığını belirlemek olasıdır. İngiltere'de 1986-1995 yıllarının kış aylarında grip belirtileri ile hastaneye başvurma oranı haftada 30-70/100,000 iken, salgın yıllarında bu oran 600-800/100,000'e ulaşmıştır. Aynı ülkede, 1976 verilerinde toplumun % 49'unun influenza infeksiyonu gerekçesiyle hekime başvurdukları saptanmıştır. Hastane başvuru kayıtlarında grip şikayetleri ile pnömoni ve alt solunum yolları infeksiyonlarının karışması söz konusu olabilir. Aynı şekilde etkenin izolasyonu veya serolojik bulgulara dayanan değerlendirmelerin de yanıtıcı olabileceği; semptomatik olgula-

rın ancak % 1.5-3'ünde etkenin üretilmesinin söz konusu olduğu; bir salgın sırasında serolojik veriler ile olguların ancak % 58'inde tanıya gidilebileceği saptanmıştır. Morbiditenin izlenmesinde bir diğer seçenek, işyeri veya okullardaki devamsızlık günlerinin hesaplanmasıdır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalar, bu tür "göreve gitmeme" süreci ile salgınlar arasında paralellik olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca, sigorta şirketlerinin ödemelerinin izlenmesi ile de enfeksiyonun takibi mümkündür.

b) Mortalite: Solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan viruslar arasında, mortaliteye yol açan en önemli etken influenza viruslarıdır. 1934-1990 yılları arasında geçen 56 yıllık bir dönemde, 16 yıl süreyle influenza B virusunun; 38 yıl süreyle ise influenza A virusunun en yüksek mortaliteye sahip oldukları belirlenmiştir. Yapılan bir hesaplamada, 1972- 1992 yılları arasında, ABD'de influenzaya bağlı ölüm sayısı 426,000 olarak belirlenmiş, influenza A H3N2 suşlarına bağlı mortalitenin H1N1 ve B suşları ile görülenlerden yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşın 1918 salgınında, H1N1 suşu, özellikle gençler arasında ölümlere yol açmış; ancak sonraki yıllarda hem bu suşun görülme sıklığı azalmış, hem de yüzyılın başında suşun sahip olduğu letal ensafaliteye yol açma özelliğine bir daha rastlanmamıştır. Suşlar arasındaki bu virülans farklılığının nedeni bilinmemektedir. Bir salgın sırasında influenza A virusu ile yoğun biçimde enfekte olanların özellikle 20 yaşından küçük gençler olduğu biliniyorsa da, yüksek mortalite oranlarına 65 yaş üzeri yaşlı grupta rastlanmaktadır. Kaybedilen olgu sayısının 70,000'ler dolayında olduğu hesaplanan 1957 pandemisinde, enfeksiyona yakalanan her 300 yaşlıdan birinde ölüm meydana geldiği saptanmış ise de, ortalama olarak 65 yaş üstü grubunda influenza A virusuna bağlı ölüm olayı 1/2200 olarak kabul edilmektedir. Yukarıda belirtilen bir dizi kronik hastalık, influenza olanlarda klinik tablonun ağırlaşmasına yol açar. Salgınlar sırasında gözlenen ölümler, influenza enfeksiyonundan ziyade, sekonder olarak tabloya eklenen diğer virus veya bakterilerin neden olduğu komplikasyonlardan, özellikle pnömoniden kaynaklanmaktadır. 1975-1990 yıllarında İngiltere'de, influenzaya bağlı kaybedilen hasta sayısı 29,000 kadardır ve bu sayının direkt influenzaya bağlı ölüm oranlarından en az beş misli fazla olduğu saptanmıştır. Bugün için geçerli oranlara bakıldığında her 100,000 kişiden; sağlıklı erişkinlerde 2; kalp-damar hastalığı olanlarda 104; kronik

akciğer hastalığı olanlarda 240; kalp damar hastalığının yanısıra diabet sorunu olanlarda 481 ve nihayet kalp damar hastalığı ile kronik akciğer hastalığı olanlarda 870 kişi influenza enfeksiyonuna bağlı ölüm riski taşımaktadır.

c) Sosyoekonomik kayıplar: İnfluenza enfeksiyonlarının sosyal ve ekonomik boyutları, olayın bir diğer önemli bölümünü oluşturur. Geçmiş yıllardaki üç büyük epidemiyi ile ilgili bulgulara göre, salgının boyutuna bağlı olarak, toplam maliyetlerinin bir-üç milyar dolar olarak hesaplandığı bildirilmiştir. Günümüzde tüm dünyada ise devamsızlık nedenleri arasında grip olgusunun % 10 oranında yer aldığı; 1995 yılında yapılan bir çalışmada, ABD'de bir yılda 75 milyon günden fazla iş gücü kaybının nedeninin bu enfeksiyon hastalığı olduğu saptanmıştır.

Bugün Tartışılan H1N1 Virüsü (Domuz Gribi): Mart 2009'da Meksika'da bir domuz çiftliğindeki domuzlarda görülen ve domuzlardan insana geçen grip enfeksiyonu tanımlandı. Kısa süre içerisinde bu grip Meksika'nın diğer bölgelerine ve komşu ülke olan ABD'ye yayıldı. Arkasından da kıtalar arası yayılım göstererek tüm ülkeleri etkilemeye başladı. Dünya Sağlık Örgütü 11 Nisan 2009 tarihinde bu virüsün neden olduğu ve tüm dünyayı etkileyen enfeksiyonu "Grip pandemisi" olarak ilan etti. Salgın Meksika'da başladığı için önce "Meksika Gribi", domuz kaynaklı olduğu için "Domuz Gribi" gibi isimlerle anılmaya başlandı ise de, daha sonra insan, kuş ve domuz grip virüslerinin genetik karışımı sonucu oluşan bu virüs "Yeni A(H1N1)v" olarak anılmaya başlandı.

Salgının boyutları: Pandemik influenza H1N1 ile ilgili ilk vaka 2009 mart ayında Meksika ve Amerika'da bildirilmiştir. Bu virüsün ilk incelenme sonucunda Amerika Asya Kanatlı virusu, Domuz Virüsünden antijenik izler taşıyan yeni bir virus olduğu görüldü. Amerika'dan Avrupa'ya, Afrika'dan Asya'ya kadar tüm dünyaya yayılmış olup, ülkemizde de hasta sayısı ve buna bağlı vaka sayısı her geçen gün artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu hızlı yayılma nedeniyle, pandemi düzeyini 6'ya çıkardı. Kuş gribi salgınında pandemi düzeyi 4'te kalmıştı. Pandeminin 6 olması, artık her ülkede salgının başlayabileceği anlamına gelmektedir. Olguların dışarıdan geleceğini düşünmek yanıltıcı olacaktır. DSÖ'ye göre Pandemik İnfluenza H1N1 salgını son 50 yılın en önemli salgınıdır.

Dünyada ve Türkiye’de A(H1N1)v gribinde son durum: Kamuoyunda Domuz Gribi hastalığının çok yayılmadığı ve hafif seyirli olduğu yönünde bazı görüşler vardır. Bu tür görüşler bilimsel verilere dayalı olmayan görüşlerdir. Yukarıda 05 Kasım 2009 tarihi itibarıyla, Dünya Sağlık Örgütü’nün yayınladığı virüsün hangi ülkelere yayıldığını ve ölüm sayıla-

rını gösteren bir harita mevcuttur. Bu haritaya bakıldığında hemen hemen dünyanın bütün ülkelerinde laboratuvar tarafından doğrulanmış vakalar mevcuttur ve domuz gribinin dünyadaki tüm ülkelere yayıldığını göstermektedir. Kırmızı noktalar büyüklüklerine göre kabaca ölüm sayılarını vermektedir ve birçok ülkede ölümler görülmüştür.

Soğuk algınlığı, mevsimsel grip ve domuz gribi belirtileri arasındaki farklar.

| Belirtiler | Soğuk Algınlığı | Mevsimsel Grip | Domuz Gribi |
|----------------|--|---|--|
| ATEŞ | Nadiren | Genellikle görülür. | Sıklıkla görülür. Domuz gribine yakalananların yüzde 80’inde 38.30 ateş görülür. |
| ÖKSÜRÜK | Kesik ve balgamlı öksürük olarak görülür. | Kuru ve kesik öksürük. | Balgam yoktur, kuru öksürük şeklinde görülür. |
| AĞRI | Hafif vücut ağrıları görülebilir. | Orta dereceli vücut ağrısı olarak görülür. | Ciddi boyutlarda acı verici vücut ağrısı domuz gribinde çok yaygındır. |
| BURUN AKINTISI | Kendi kendine geçecek bir haftalık burun akıntısına rastlanır. | Yaygın bir belirtidir. | Domuz gribinde az görülür. |
| ATEŞ BASMASI | Soğuk algınlığında sık rastlanır bir belirti değildir. | Hafif ve orta dereceli ateş basması görülebilir. | Domuz gribi olanların yüzde 60’ında ateş basması görülmüştür |
| HALSİZLİK | Hafif derecede halsizlik görülebilir. | Yaygın ve orta dereceli olarak görülür. | Ciddi derecede halsizlik görülür. |
| HAPŞIRMA | Yaygın görülen belirtidir. | Sıklıkla görülür. | Domuz gribinde nadirdir. |
| ANİ SEMPTOMLAR | Bir iki gün arasında belirtiler görülür. | Bir iki gün içinde yüzde kızarıklık, iştah kaybı, baş dönmesi, kusma gibi görülen belirtiler 4 ila 7 gün sürebilir. İshal de yaygın olarak görülür. | Domuz gribinin belirtileri 3 ila 6 saat arasında hızlı bir şekilde gelişir. Yüksek ateş, ağrı ve sızı gibi görülen belirtilerin süresi hastaya göre 4 ila 7 gün arasında değişebilir. İshal yaygındır. |
| BAŞ AĞRISI | Sık rastlanmaz. | Yaygın olarak görülür. | Nadirdir |
| BOĞAZ AĞRISI | Sık olarak görülür. | Genelde vardır. | Sık olarak görülmez. |
| NEFES DARLIĞI | Hafif bir şekilde görülebilir. | Orta dereceli nefes darlığı görülebilir. | Ağır şekilde görülür. |

Klinik: Salgının yaygın olması, ölüm oranının yüksek olduğu anlamına gelmez. Ölüm oranı % 1.2 kadardır. Özellikle gebelerde, aşırı kilolu ve kronik hastalığı olanlarda ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Belirtileri mevsimsel gribe benzer, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, yaygın vücut ağrıları, baş ağrısı, titreme ve yorgunluk ön plandadır. Bazı kişilerde ishal ve kusma görülür. Pnömoniye bağlı ciddi hastalıklar ve ölümler olabilir.

Bulaşma özellikleri: Pandemi İnfluenza H1N1 enfeksiyonu, 1-3 günlük kuluçka süresinden sonra başlamakta ve hastalık 3-7 gün sürmektedir. İnsandan insana hapsirme ve öksürme ile saçılan damlacıklar yoluyla yayılır. Ayrıca el teması da önemlidir. Hasta olan kişiler belirtiler görülmeden bir gün önce ve hastalık boyunca enfeksiyonu yayabilirler.

Tanı: İnfleksiyonun tanısı moleküler teknik Polimerize Zincir Reaksiyonu (PZR) ile konulmaktadır. Bu test bu konuda özelleşmiş merkez laboratuvarlar tarafından yapılmaktadır. Her olguda laboratuvar tanısının konulması da gerekmez. Özellikle enfeksiyonun yayılmasının önlenmesi için testlerin yapılması önemlidir. Grip tanısında kullanılan diğer hızlı testlerin H1N1 gribi için duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür ve hastalığın tanısında yeri yoktur.

Tedavi: Tedavide klasik gripte olduğu gibi oseltamivir veya zanamivir kullanılır. Bu ilaçlar belirtiler görüldükten sonra ilk 2 günde kullanılmalıdır. İlaçlar doktor kontrolünde kullanılmalı, grip için risk gruplarına tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca belirtilere yönelik ilaçlardan da yararlanılabilir. Ağrı kesici olarak aspirin kullanılmamalı, parasetamol tercih edilmelidir. Pandemi başladıktan sonra korunma amaçlı olarak, örneğin yurt dışına giderken ilaç alınması önerilmez.

Aşı: Mevsimsel influenza aşısına ek olarak influenza H1N1 aşıları uygulanmalıdır.

İnfluenza H1N1 aşısı gereken riskli gruplar;

1. Altı aydan 24 yaşa kadar olanlar
2. Altı aydan küçük bebeklere bakanlar
3. Gebeler (Gebeliğin her döneminde)
4. 24-65 yaş arasında kronik hastalığı olanlar
5. Sağlık çalışanları

Aşının, yapıldığı gün ortaya çıkan hafif belirtiler (ateş, aşı yerinde şişlik ve kızarıklık, koltukaltı lenf düğümlerinin şişmesi) dışında ciddi yan etkisi yoktur.

Aşılar, eczanelerde satılmamaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak uygulanacaktır. Yeni A(H1N1)v pandemisine karşı en önemli kalkan pandemik virüse karşı aşı geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Sürenin kısalığı ve teknolojik olarak üretilen antijen miktarının yetersizliği nedeni ile “Adjuvan” adı verilen maddelerle aşıların etkinliği güçlendirilerek, daha fazla sayıda insanın aşılınması hedeflenmektedir. Aşılar DSÖ’nün lisans verdiği firmalar tarafından üretilmektedir. Yeni aşıların üretim prosedürü mevsimsel aşı üretimi ile benzerdir. Ülkemizde kullanılacak aşılar üç ayrı firmadan temin edilmiş olup inaktive aşılardır. Adjuvan olarak da “squalen” adlı bir madde kullanılmaktadır. Adjuvanın yan etkisi ile ilgili son zamanlarda görsel ve yazılı basında tartışmalar yer almaktadır. Squalen, grip aşılarında 1997’den beri kullanılmakta olup, Avrupa Birliği ülkeleri de dahil olmak üzere 26 ülkede EMEA tarafından ruhsatlıdır ve bugüne kadar 40 milyondan fazla kişiye uygulanmış ve ciddi yan etkiler görülmemiştir. Çalışmalar pandemik grip aşısının yan etkilerinin mevsimsel grip aşısı ile benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle risk grubundaki kişilerin mutlaka aşılınması önerilmektedir. Tüm dünyada “çoklu doz” formundaki aşılarla koruyucu madde olarak thiomersal (etil-cıva) kullanılmaktadır. Thiomersal (etil cıva) gıdalarla da (midye ve deniz ürünleri vb.) vücuda alınan ve belli bir sınıra kadar bir zararı olmayan bir koruyucu maddelerdir. Aşıyla vücuda girecek thiomersal miktarı eser miktardadır. Toksik etkileri olan ve vücutta uzun süreler kalan metil cıva aşılarında hiçbir zaman kullanılmamıştır.

Kişisel korunma: En etkin önlem ellerin yıkanmasıdır. Genel sağlık önlemlerine dikkat etmek gerekir, uykusuz kalınmamalı, fiziksel aktivite sağlanmalı, günlük stres kontrol edilmeli, bol sıvı ve besleyici gıdalar alınmalıdır. Hasta kişilerle yakın temastan kaçınılmalıdır. Cansız yüzeylerin çamaşır suyuyla silinmesi yeterlidir.

Başkalarına bulaştırmamak için ne yapmalı?

Öksürürken ve hapsirirken ağız ve burun kapatılmalıdır. Kullanılan mendiller hemen çöpe atılmalıdır. Eller sabunlu suyla yıkanmalı, su ve sabuna ulaşamazsa alkol bazlı el dezenfektanları kullanılmalıdır. El hijyenine uyulması en önemli kontrol önlemlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Eller ağız ve buruna götürülmemelidir, virus bu yolla yayılabilir. Hastalardan uzak durulmalıdır. Hastalanınca vakit geçirmeden doktora başvurulmalıdır. Hastalanma durumunda tamamen

iyileşip bir gün sonrası veya yedi güne kadar okula ve işe gidilmemesi gerekmektedir.

Bu süreçte öncelikle yapılması gerekenler;

1. Salgına yönelik çalışmalar ve hesaplamalar saydam bir şekilde sunulmalıdır. Sunulan hesapların referansları ortaya konulmalıdır.
2. Aşı hakkında detaylı ve doğru bilgilendirme yapılmalıdır
3. Milli Eğitim Bakanlığı, okullardaki el yıkama koşullarının iyileştirilmesini hedeflemelidir.

KAYNAKLAR

1. **Artuk Ç.** İnfluenza viruslar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş. (ed.) 1999 Eylül:919-35.
2. **Aktaş F.** Orthomyxovirus ailesi (İnfluenza virus). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 2. Wilke A. Söyletir G, Doğanay G (ed.), 2002;(2);1274-1282
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Commite ein immunization Practiees (ACIP). MM WR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47(RR-6):1.
4. [http://www.ars.usda.gov/2009H1N1/Çocuk ve Erişkinlerde İnfluenza A ve B virus antikör seroperavalansının araştırılması](http://www.ars.usda.gov/2009H1N1/Çocuk%20ve%20Erişkinlerde%20İnfluenza%20A%20ve%20B%20virus%20antikör%20seroperavalansının%20araştırılması) Mikrobiyoloji Bülteni 1998; 32:329.
6. **Yener ŞO.** Pandemik influenza (Domuz Gribi) sunumu Ulusal Kan Merkezleri Transfüzyon Tıbbi Kursu (XII) 5 Ekim 2009.
7. **Badur S.** Pandemik H1N1 gribi toplantılarından çıkan sonuçlar, Türkiye Klinikleri Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 21 Ekim 2009.
8. **Badur S.** İnfluenza İnfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Çocuk Enfeksiyon Derneği 2007; 1(Özel Sayı 1):56-60.
9. **Aktaş F.** Soğuk algınlığı ve influenza. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, 1. Wilke A. Söyletir G, Doğanay G (ed.), 2002; 1:465-9.
10. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/assess/disease_swineflu_assess_20090511/en/index.html 11-<http://www.saglik.gov.tr>
12. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, ed Red Book 2003 Report of the Commite on Infectious Diseases. 26th Ed. Elk Grove Village IL: American Acamedy of Pediatrics; 2003; 382-91.
13. **Kuruçöl Z.** Pandemik influenza aşılı, Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi (Journal of Pediatrics) Editöre mektup 2009; 18(4):358-60.
14. **Chowell G, Viboud C, Wang X, Bertozzi SM, Miller MA.** Adaptive vaccination strategies to mitigate pandemic influenza: Mexico as a case study.PLoS One. 2009 Dec 3;4(12):e8164. PMID: 19997603 [PubMed - in process]
15. Committee on Infectious Diseases Prevention of Influenza: Recommendations for Influenza Immunization of Children, 2008-2009 PEDIATRICS November 2008; 122(5):1135-41.
16. **Can Çalışkan S, Çelebi S, Hacmustafaoğlu M.** Bursa'da influenza virus enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, 4. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet kitabı İstanbul (2005);267-77
17. **Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği:** Çocuklarda Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları, İstanbul 2002: 1-17.
18. **Cox NJ, Kawaoka Y.** Orthomyxoviruses: İnfluenza. İçinde Mahy BWJ, Collier L,editors. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. New York: Oxford University Pres: 1998. pp. 385-433
19. **WHO:** Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/Influenza.pdf>
20. **Kuszewski K, Brydak L.** The epidemiology and history of influenza . Biomed Pharmacother 2000.8. 54(4); 188-95,
21. **Wright PF, Webster RG:** Orthomyxoviruses: Fields virology. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). 4rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott, 2001; 1487-581.
22. **Nicholson KG, Wood JM, Zambon M.** influenza. Lancet ,2003; 362:1733-4523.
23. **Dolin R.** İnfluenza In: Fauci AS, Martin JB, Braunwald E et al (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw Hill Companies; 1998; 1112.