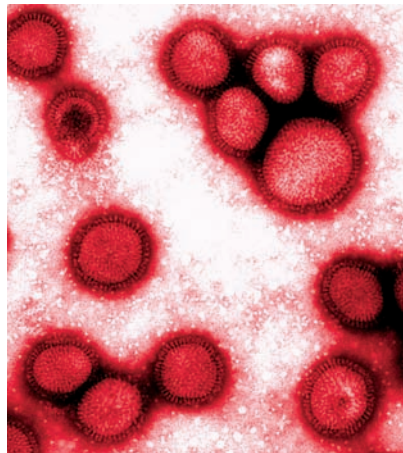




Genellikle kış aylarında görülen ve influenza virüsünün yol açtığı üst solunum yolu hastalıklarına “grip” deniyor. Her ne kadar halk arasında tüm üst solunum yolu hastalıklarına grip adı verilse de, aslında bunların çoğundan influenza virüsü sorumlu değil. Influenza dışındaki virüslerin yol açtığı bu tür rahatsızlıklar “soğuk algınlığı” (common cold) olarak adlandırılıyor. Soğuk algınlığı, gribe göre, nezlenin ön planda olduğu, genellikle ateş yapmayan ve çok daha hafif seyreden bir hastalık. Influenza virüsünün yol açtığı gribal enfeksiyonları, kış aylarında sıklıkla nezle ve hapsizlikle kendini gösteren, hafif halsizlik ve kas ağrısı yapan soğuk algınlığıyla karıştırmamak gerekiyor. Influenza virüsünün yol açtığı hastalık, diğer virüslere bağlı gelişen üst solunum yolu hastalıklarından oldukça farklı. Grip (flu) olarak adlandırılan influenza enfeksiyonu genellikle ağır ve yüksek ateşle seyreden bir hastalık. Öksürük, halsizlik, yaygın kas ağrıları ve 38 derecenin üzerinde ateşle seyreden grip, genellikle kişiye

yatağa düşürüyor. İstatistiklere göre, Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 114 bin kişi grip nedeniyle hastaneye yatırılıyor ve 36 bin kişi buna bağlı ölüyor. Grip ve onun yol açtığı pnömoni (zatürece), ölüme yol açan hastalıklar arasında 6. sırada yerini alıyor.

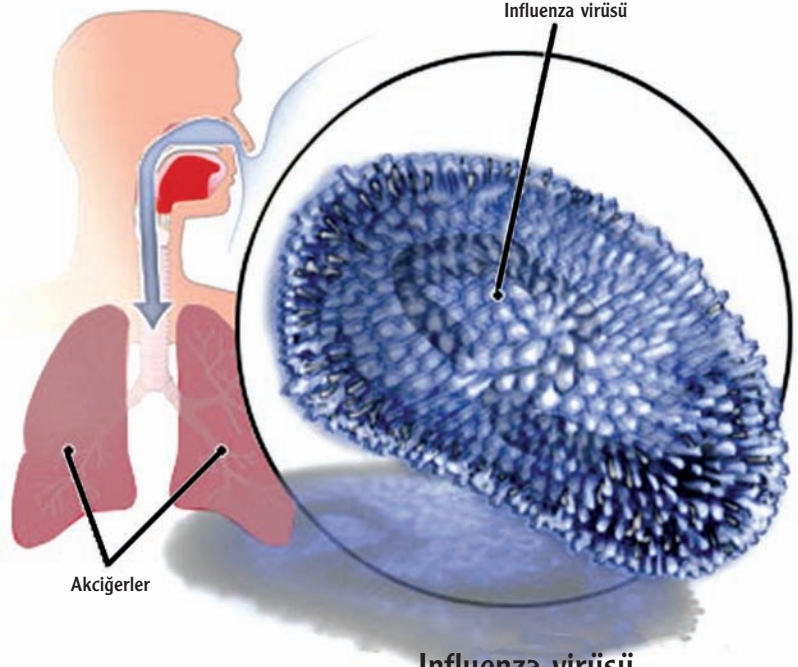
Bazı bölgelerde her mevsimde görülse de grip genellikle kış hastalığı olarak biliniyor. Grip, sonbahar mevsiminin sonlarından ilkbahara kadar görülüyor. Gripin kış aylarında görülme-



sinin en önemli sebeplerinden birisi, bu aylarda insanların, kalabalık, kapalı ve havalandırması iyi olmayan ortamlarda daha fazla bulunması. Bu tür bir ortamda virüs çok daha kolay yayılıyor. Soğuk havanın, üst solunum yolunu kaplayan hücrelerdeki tüye benzer ve “cilia” denilen moleküllerin hareketini azaltması da virüslerin hücrelere tutunup hastalığa yol açmasını kolaylaştırıyor. Dünyanın her bölgesinde ve her yaşta görülen grip, çocuklar, gebeler ve yaşlılarda öldürücü seyredebiliyor. Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler, şeker, kalp, böbrek ve akciğer hastalarında da grip oldukça tehlikeli. Parkinson, multiple skleroz (MS) ve kanser hastalarıyla aşırı sigara ve alkol tüketen kişilerde de grip ölüme yol açabiliyor.

İnfluenza virüsleri insandan başka domuz, kuş, at ve deniz memelilerinde de hastalığa yol açıyor. Kuşlarda görülen influenza virüsü, insanlara bulaşsa da halen insandan insana bulaşma özelliğine sahip değil. Domuzlar, influenza virüsü için ara konak görevi gö-

rüyor. Virüs, domuzların solunum yollarında yaşayıp buradan insan ve kuşlara geçiyor. İnfluenza virüsünün yaşadığı yer sadece solunum yolları değil. Ördeklerin bağırsal hücrelerinde de virüs yaşayıp çoğalabiliyor. Böylece, sulara bol miktarda virüs atılıyor. Su yoluyla virüs kuşlara ve insanlara geçebiliyor. İnfluenza virüsü, en sık olarak öksürme ve hapşırma sonucunda ortama yayılan damlacıklar yoluyla insandan insana bulaşıyor. Hastalığın bulaşmasında, çocuk nüfusu oldukça önemli rol oynuyor. Virüs bulaşan elle temas ya da öpüşmeyle de hastalık bulaşabiliyor. Bu nedenle, yemek öncesi ellerin yıkanması, hapşırırken ağzın elle değil de peçeteye kapatılması ve özellikle kış aylarında öpüşmenin kısıtlanması gibi önlemler almak oldukça faydalı.



İnfluenza virüsü

Gribin Klinik Seyri ve Teşhisi

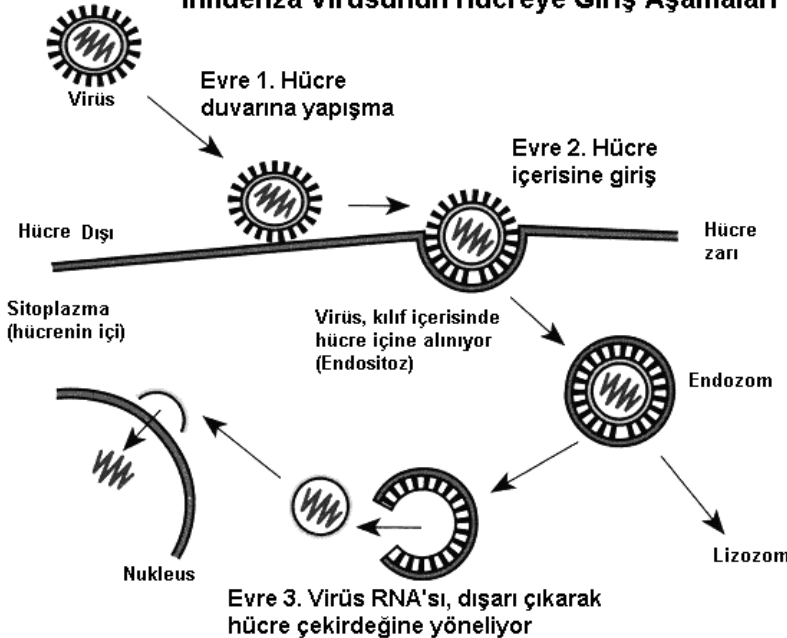
İnfluenza virüsü, solunum yolu hücrelerine yapıştıktan sonra, "endositoz" denilen bir mekanizmayla hücre içerisine alınıyor. Hücre içinde, virüs RNA'sı çekirdeğe girerek milyonlarca kopyasını üretiyor. Kopyalanan RNA ve virüs proteinleri, hücre zarının bir kısmını kılıf olarak kullanıyor ve sonra hücreyi terk ederek diğer hücrelere saldırıyor. Gribin kuluçka süresi 1-4 olmakla beraber, şikayetler başlamadan önceki 24 saat ve sonrasındaki 5 gün,

hastalığın bulaştığı dönem olarak kabul ediliyor. Grip hastalığı, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, titremeye yükselen ateş, yaygın kas ağrıları ve halsizlikle kendini gösteriyor. Ateş genellikle 38°C'nin üzerinde oluyor ve ortalama 3 gün sürüyor. Virüs, solunum yolu hücrelerini etkiliyor. Hücreler, virüsün direkt etkisine ya da interferona bağlı olarak ölüyor. İlerleyen günlerde, "sitotoksik T hücreleri" de hücrelerin ölümüne yol açıyor. Hücre ölümüne bağlı olarak, solunum yollarını kaplayan hücrelerin sayısı azalarak, hava yollarını temizleme kapasitesi düşü-

yor. Bu da, diğer mikropların akciğerlere grip enfeksiyon olasılığını artırıyor. Böylece, virüs, kendi olumsuz etkilerine ek olarak, çeşitli bakterilerin de vücuda girip, "sekonder enfeksiyon" denilen hastalıklara yol açmasını da kolaylaştırıyor. İnfluenza, alt solunum yollarına ve akciğer inerek pnömoni, yani zatüreye yol açabiliyor. İnfluenza virüsü, sadece gribe yol açmakla kalmıyor. Virüs, kalp kasını ya da kalbi çevreleyen perikard zarını enfekte ederek ölümle neticelenebilecek "myokardit" ve "perikardit"e yol açıyor. Ayrıca, beyin dokusuna da geçerek ensefalit denilen beyin iltihabına yol açıyor. Virüs, nadiren "Reye sendromu" denilen bir hastalığa sebep oluyor. Virüsün karaciğer ve beyin üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı gelişen bu hastalık %40 oranında öldürücü. Gribal enfeksiyon sırasında aspirin kullanılan küçük çocuklarda bu öldürücü hastalığın görülme sıklığı artıyor. Parasetamol ya da ibuprofen gibi ateş düşürücüler bu riski arttırmıyor.

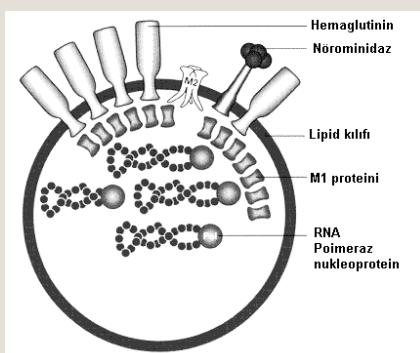
Grip teşhisi, genellikle klinik bulgular ve muayeneyle konuluyor. Ancak kesin tanıya ulaşmak ve sebep olan virüsün tanımlanması için bazı testler uygulanıyor. Virüse karşı vücutta geliştirilen antijenin tayini, hastalığın tanısındaki en hızlı yol. Yaklaşık 30 dakikada sonucu veren bu testlerin duyarlılığı %70 civarında ve salgın zamanlarında en hızlı teşhis yöntemi. Po-

İnfluenza Virüsünün Hücreye Giriş Aşamaları



Virüs Yapısı

Gribe yol açan influenza, Orthomyxoviridae ailesinden, kapsüllü ve tek sarmallı bir RNA virüsü. Kapsül ve protein yapısına göre A, B, ve C olmak üzere 3 gruba ayrılıyor. Ağır hastalığa ve salgınlara yol açan türü esas olarak A grubu. B ve C türleri genellikle hafif seyreden gribal enfeksiyona yol açıyor. Influenza yaklaşık 100 nm çapında bir virüsü ve yağ tabakasından oluşan bir dış kabuğa sahip. Virüs, dış kabuğu, enfekte ettiği hücreden çıkarken bu hücrenin zarından alıyor. Dış kabukta yani kapsülde, yaklaşık 500 adet hemagglutinin (H) ve 100 adet nöraminidaz (N) olarak adlandırılan ve glikoprotein yapısında moleküller bulunuyor. Dış kabuğun içerisinde ayrıca 300 adet matriks proteini bulunuyor. H proteinleri, virüsün hücrelere bağlanmasına ve hücre içerisine girmesini sağlıyor. N proteinleriyse, hücre içerisinde çoğalan virüslerin, dış ka-



buğunu oluşturup hücre dışına çıkmasına yardım ediyor. Virüsün içerisinde M1 ve NP proteinleri, 8 parça RNA molekülü, nükleoproteinler, RNA polimeraz, ve işlevi bilinmeyen bazı proteinler var. Influenza virüsünün A,B, ya da C grubuna ait olduğunu tespit etmek için M1 ve NP proteinlerine bakılıyor.

limeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle de virüs RNA'sını gösterilip hastalığın teşhisi yapılabilir. PCR yöntemiyle teşhise ulaşmak çok hızlı oluyor ve 1-2 gün sürebiliyor. Virüsün türünü ve yapısını kesin olarak belirlemek için kültür yapılıyor. Hastalığın ilk dört gününde boğaz, mide ya da alt hava yollarından (broşlar) alınan sürüntülerde virüs bulunabilir. Bu örnekler, hastalığın ilk 4 gününde alınması gerekiyor. Bu bölgelerden alınan sürüntüler en kısa zamanda uygun besiyen ortamları içerisinde virüs laboratuvarlarına gönderiliyor. Özellikle salgın dönemlerinde, gribe yol açan virüs alt grubunun tanımlanması, aşı geliştirilmesi açısından oldukça önemli.

Virüs genomundaki Değişiklikler

Kişi, influenza virüsüne bağlı gribal enfeksiyon geçirdikten sonra bağışıklık kazanıyor ve aynı genetik yapıdaki influenza virüsü bir daha o kişide hastalığa yol açmıyor. Ancak insanlar bir süre sonra tekrar gribe yakalanabiliyor. Bunun sebebi, influenza virüslerinin genetik yapısındaki değişimlerin oldukça sık olması. Bu değişimler sonrasında virüs yeni bir yapı kazanıyor. Kısaca, virüs kendisini değiştirebiliyor. Yapısı değişmiş bu virüsü vücuttaki bağışıklık sistemi algılayamıyor ve kişi tekrar gribe yakalanıyor. Meydana gelen genetik değişikliğin boyutuna göre virüsün hastalık yapma özelliği de değişiyor. Genetik yapı değişiklikleri, "antijenik drift" (sürüklenme) ve "anti-

jenik shift" denilen iki ana gruba ayrılıyor. Influenza virüsüne bağlı görülen bölgesel grip salgınlarına antijenik drift yol açıyor. Virüs yüzeyinde bulunan H ve N proteinlerini kodlayan genlerdeki nokta mutasyonları bu proteinlerin yapısında küçük değişikliklere sebep oluyor. Bu tür yapısal değişiklikler dünya çapında salgınlara yol açmasa da yer yer görülen sınırlı düzeyde hastalık oluşturabiliyor. Antijenik drift'e göre çok daha nadir görülen antijenik shift, virüs genomunda, rekombinasyon sonucunda tamamen yeni bir yüzey antijeninin ortaya çıkmasına yol açıyor. Antijenik drift sonrasında neredeyse yeni bir virüs oluşuyor. Influenza'nın hastalık yapma özelliklerine sahip olan bu virüs, bağışıklık sistemi tarafından algılanmadığı için rahatlıkla hücre içe-



risine girip hastalığa yol açıyor. Antijenik drift sonrasında yüzey glikoproteinini değiştiren influenza virüsleri dünya çapında çok tehlikeli ve öldürücü salgınlara yol açabiliyor.

Dünya Çapında Grip Salgınları: Dün-Bugün-Yarın!

Grip benzeri bir salgın ilk olarak 1580 yılında görülmüş. O zamandan bu yana yaklaşık 31 muhtemel influenza salgını rapor edilmiş. Eldeki tarihsel verilere bakıldığında, her yüz yılda 3 ya da 4 büyük grip salgını bekleniyor. "Pandemi" denilen dünya çapındaki büyük salgınlara sadece influenza A türü sebep oluyor. Antijenik sift mekanizmasıyla yüzey antijen yapısını değiştiren virüs oldukça hızlı bulaşma özelliğine sahip öldürücü salgınlara yol açıyor. İlk olarak 1903 yılında yapıya ortaya konulan influenza virüsünün sebep olduğu ilk dünya çapındaki salgın 1918 yılında yaşandı. Virüsün H1N1 alt grubunun sebep olduğu ve İspanyol gribi olarak adlandırılan bu salgın, kısa süre içerisinde sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 500 bin, dünya genelindeyse 20 milyon insanın ölümüne yol açtı. Bu salgını, 1957 yılında, dünya çapında milyonlarca insanın ölümüne yol açan Asya gribi izledi. Bu salgına virüsün H₂N₂ alt grubu sebep oldu. Asya gribinden 10 yıl sonra, H₂N₂ alt grubunun yol açtığı Hong Kong gribi salgını görüldü. Bu iki salgın dünya genelinde 40-50 milyon insanın ölümüne yol açtı. Bu salgınlarda ölenlerin çoğu yaşlılar ve çocuklardı.

İnfluenza virüsünün, antijenik yapısını değiştirerek her yüz yılda 3-4 salgına yol açtığı düşünülecek olursa, bu yüzyılın başlarında yeni bir grip salgını oldukça muhtemel görünüyor. Bu nedenle, son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) muhtemel bir pandemi, yani dünya çapında salgın senaryoları ve alınacak önlemler üzerinde çalışıyor. Örgütün önlem planları derhal tüm ülkelere iletiliyor. Salgın senaryolarına göre, oluşacak bir salgın bir yıldan kısa süre içerisinde tüm dünyaya yayılacak ve dünya nüfusunun %25'ini etkileyecek. Yapılan hesaplamalara gö-

re, böyle bir salgında 233 milyon insan hastaneye müracaat edecek ve 5,2 milyon insan yatırılarak tedavi edilecek. Dünya çapındaki böyle bir salgının bilançosuysa ağır olacak: 7,4 milyon ölüm. Ülkemizde meydana gelecek bir grip salgınının en az 3,6 milyon insanı etkilemesi bekleniyor. Bunların 1.8 milyonunun hastanelere müracaat edeceği, 99 bin kişininse grip nedeniyle hastaneye yatırılacağı hesap ediliyor. Böyle bir salgının Türkiye'ye bilançosuysa 66 bin ölüm olacağı düşünüyor. Geri kalmış ya da az gelişmiş ülkelerde, gribin etkisinin çok daha fazla görüleceği sanılıyor. Bir ülkede ortaya çıkan birkaç grip salgını ve buna bağlı ölümlerin görülmesi, dünya çapında bir salgının ilk habercileri olarak kabul ediliyor. Henüz bildirilen bir grip salgını bulunmamakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü tüm dünya ülkelerini olası bir salgına karşı uyarıyor.

Gripten Korunma ve Tedavi

Gripten korunmanın en önemli yolu kişisel hijyen, yani temizlik. Ellerin sık yıkanması, grip olan kişilerle teması azaltmak, kapalı ve havasız ortamlarda mümkün olduğunca bulunmamak, sigara içmemek, kış mevsiminde kişilerle öpüşmeyi bırakıp sadece tokalaşmak, alınması gereken en temel önlemler. Sadece kendimizi gripten korumak için değil, grip olduğumuzda başkalarını hasta etmemek için alınması gereken önlemler de var. Grip olan çocuğun, en az 4-5 okula gönderilmemesi, hapşırırken ağzın peçeteyle kapatılması, hasta olan kişinin maske kullanması, ve iyileşene kadar mümkün olduğunca toplum arasına girmemesi gerekiyor. Tabii bu önlemlerin alınması her zaman mümkün olamıyor. Ebeveynleri çalışan bir çocuk hasta olsa bile kreşe ya da okula gönderiliyor. Bu da sınıftaki diğer çocukların ve ailelerinin hastalanmasına yol açıyor. Yaşlıların, gebelerin, karaciğer, kalp, akciğer ve şeker hastalarının, özellikle kış aylarında, olası birer grip bulaştırıcısı olduğu için, çocuklardan mümkün olduğunca uzak durması gerekiyor.

Toplumda en merak edilen konulardan birisi de grip aşısının koruyuculuğu. Grip aşıları, önceki yıllarda

salgınlara yol açan virüsler kullanılarak hazırlanıyor. Genellikle bir önceki sene Kasım-Aralık aylarında gribe yol açan virüsler ulusal influenza merkezlerinden toplanarak dünyadaki belirli virüs laboratuvarlarına gönderiliyor. Halen mevcut aşılar influenza A'nın H₃N₂ ve H₁N₁ türleriyle, influenza B'ye karşı koruma sağlıyor. Aşılar, canlı ancak zayıflatılmış virüsler, parçalanmış virüs parçacıkları ve H-N antijenleri kullanarak esas olarak 3 yolla elde ediliyor. Canlı virüs kullanılarak yapılan aşılar çok az sayıda ülkede kullanılıyor. Burundan spray şeklinde verilen bir aşı Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılında satışa çıkartıldı. Bu aşı canlı, ancak zayıflatılmış virüsler içeriyor. Ancak 5 yaşından küçüklerin ve 50 yaşından büyüklerin kullanması sakıncalı.



Halen kullanılan grip aşıları, daha önce salgınlara yol açmış virüs türlerin karşı geliştirildiği için olası bir yeni influenza salgınında koruyucu olması beklenmiyor. Bu aşı, kişiyi sadece influenzanın H₃N₂, H₁N₁ ve B tipine karşı koruyor. Şunu unutmamak gerekiyor ki, toplumdaki yüksek direnç oranının göz önünde bulundurulacak olursa, bu alt grupların ülke ya da dünya çapında salgınlara yol açması mümkün görünmüyor. Bir çok kişinin bu alt gruplara halen bağımsızlığı olduğu için, aşılama sadece yer yer (sporadik) görülen vakaların oluşumunu engelleyebiliyor. Toplum genelinde aşı uygulaması mutlaka gerekmeseyse de, 65 yaş üzerindeki kişilerde, astım, kalp, akciğer, şe-

ker ve böbrek hastalarında aşılama öneriliyor. Bu kişilerde aşı devlet tarafından karşılanıyor. Grip aşısını yaptırmadan önce dikkat edilmesi gereken önemli noktaysa, kişide grip belirtilerinin olmaması. Grip geçiren kişiye aşı yapılması sakıncalı kabul ediliyor.

Gribe karşı korunma ve tedavi amaçlı olarak iki grup anti-viral ilaç kullanılıyor. A tipi influenza virüslerinde M2 proteinleri bulunuyor. Bu protein, iyon kanalı olarak görev yapıyor ve virüsü, hücre içi düşük pH'dan koruyor. Amantidin ve rimantidin adlı iki ilaç bu M2 proteinini bloke ederek etkisini gösteriyor. Bu ilaçlar, M2 proteinini içermeyen B tipi influenza virüsüne karşı etkili değil. Bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmuyor. Zanamivir ve oseltamivir içeren diğer grup ilaçlarsa nörominidaz (N) antijenini bloke ederek virüsün enfekte ettiği hücreden salınımını engelliyor. Bu ilaçlar direnç nadiren gelişiyor. Kuru toz şeklinde olan Zanamivir, ağızdan alınmıyor ve solunum yoluyla veriliyor. Oseltamivir ise ağızdan alınabiliyor. Bu ilaçların, hastalık başladıktan sonraki 2 gün içerisinde alınması gerekiyor. Yapılan çalışmalara göre anti-viral tedavi hastalığın süresini ortalama 1,5 gün azaltıyor. Oseltamivir, kuş gribine yol açan influenza tiplerine karşı da etkili. Bu ilaçlar, grip geçiren kişilerde ilk 48 saatte, gribe maruz kalacak kişilerde ve salgınlar sırasında sağlık personeline, başlanması gerekiyor. Grip virüsüne maruz kalmayan kişilerde, hele hastalık belirtisi yokken bu ilacın kullanılmaması gerekiyor. Bir yaşından küçük çocuklarda bu ilacın kullanımı önerilmiyor.

Ferda Şenel

Kaynaklar

1. Pandemik influenza ulusal faaliyet planı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Nisan 2006
2. <http://www.grip.saglik.gov.tr/>
3. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/>
4. <http://www.cdc.gov/flu/>
5. Mak A, Rahimian R, Lei V, Lawrence D, Kraiden M, Brunham RC, Skowronski D, Li Y, Booth T, Goh SH, Petric M. Longitudinal analysis of genotype distribution of influenza A virus from 2003 to 2005. J Clin Microbiol. 2006 Oct;44(10):3583-8.
6. Bansal S, Pourbahloul B, Meyers LA: A Comparative Analysis of Influenza Vaccination Programs. PLoS Med. 2006 Oct 3;3(10)
7. Childhood influenza vaccination coverage—United States, 2004-05 influenza season. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Oct 6;55(39):1062-5.
8. Shah RC: Shift shown in influenza A adamantane resistance. JAMA. 2006 Oct 4;296(13):1585-6
9. Todd B: Avian influenza update. Am J Nurs. 2006 Oct;106(10):30-1.
10. Day T, Andre JB, Park A: The evolutionary emergence of pandemic influenza. Proc Biol Sci. 2006