Gripte Zor Bir Yıl Değişen Virüs, Değişen Bağışıklık

Dr. Özlem Ak [*TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*

Grip virüsleri, geçirdikleri mutasyonlar nedeniyle her yıl vakaların arttığı grip sezonunda bağışıklık sisteminin karşısına bazı özelliklerini değiştirerek çıkar. Bu küçük genetik değişiklikler, virüsün bağışıklık sisteminin tanıdığı yüzey yapılarını zamanla değiştirerek önceki yıllarda oluşan bağışıklık yanıtlarından kısmen kaçmasına olanak tanır. Grip salgınlarının her yıl yeniden ortaya çıkmasının temelinde de bu süreç yatar. Bu yüzden "her yıl yeni bir grip"ten söz edilir, ancak çoğu durumda tamamen yeni bir virüs ortaya çıkmış değildir, grip virüsleri her yıl vakaların arttığı dönemde küçük mutasyonlarla biraz değişir. Ancak 2025-2026 grip sezonu, bu doğal döngünün ötesine geçen bir tablo ortaya koydu: Grip dalgası beklenenden erken başladı, alışılmadık bir hızla yayıldı ve birçok ülkede yüksek vaka sayısı nedeniyle sağlık sistemlerini zorlayan geniş çaplı bir etki yarattı. Peki bu yıl tabloyu farklı kılan neydi?

ozgurcankaya / iStock

Bu sıra dışı seyir ilk olarak 2025 yılının Ağustos ayında Avustralya ve Yeni Zelanda'da dikkat çekti. Güney yarım kürede grip sezonu beklenenden erken başlamakla kalmadı, aynı zamanda olağan dışı biçimde uzun sürdü. Vaka sayıları grip sezonundaki ortalamanın üzerine çıktı, solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölümlerde grip yeniden öne çıkan etkenlerden biri hâline geldi. Bu tablo son yıllarda sıkça görüldüğü gibi yalnızca o bölgeyle sınırlı kalmadı, birkaç ay içinde Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da benzer eğilimler ortaya çıktı.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre Avrupa'da grip sezonu önceki yıllara kıyasla yaklaşık dört hafta erken başladı. Birçok ülkede grip virüsü hızla yayılmaya başladı ve vaka sayıları yükseldi. ABD ve Birleşik Krallık'ta da kısa sürede belirgin artış kaydedildi. Bu durum yalnızca hasta sayılarında değil, hastaneye yatışlarda ve yoğun bakım gereksinimlerinde de dikkat çekici bir artışa yol açtı.

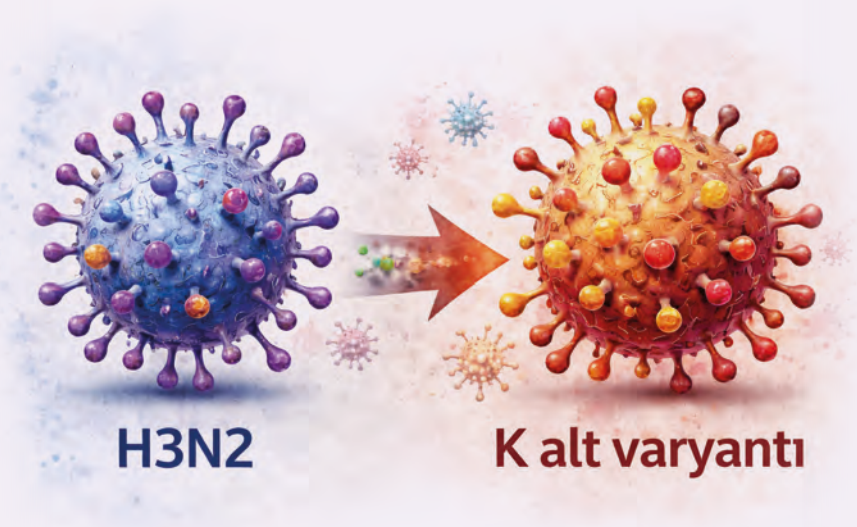
Bu olağan dışı enfeksiyon artışının temel nedeni influenza A virüsünün H3N2 alt tipine ait K alt varyantı. Günlük hayatta ve haberlerde zaman zaman kullanılan "süper grip" ifadesi ise bilimsel bir terimden ziyade bu yıl grip enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiğine dair toplumsal bir yakıştırma. Bilimsel açıdan bakıldığında ise söz konusu olan durum, yıllardır dolaşımda olan H3N2 virüsünün genetik olarak değişmiş bir alt soyunun (varyant) kısa sürede baskın hâle gelmesi.

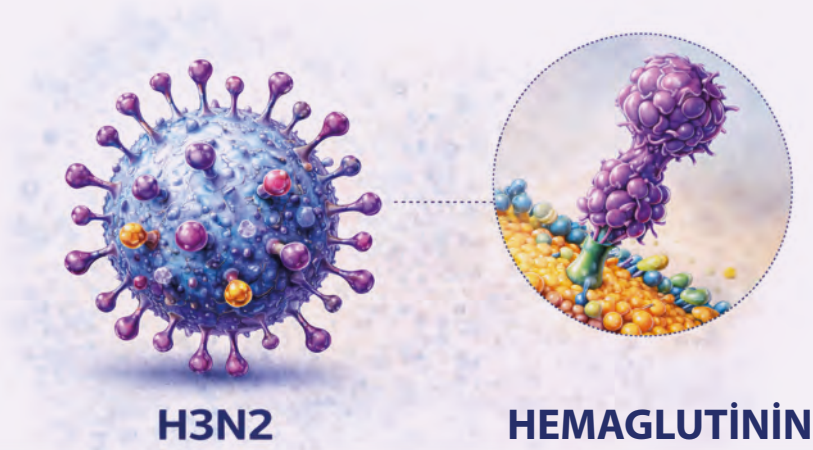
Virüsteki Küçük Değişikliklerin Büyük Sonuçları

Bilim insanları, K alt varyantının tamamen yeni bir virüs olmadığını özellikle vurguluyor. Bu, yılın başlarında grip vakalarında görülen H3N2'ye bağlı bir alt varyant ve ortaya çıkışında grip virüslerinde gerçekleşen antijenik sürüklenme süreci belirleyici rol oynuyor. Antijenik sürüklenme, virüsün genetik materyalinde zamanla biriken mutasyonların, bağışıklık sisteminin tanıdığı yüzey antijenlerini kademeli olarak farklılaştırması anlamına geliyor.

K alt varyantında değişimler temel olarak virüsün hücrelere tutunmasını sağlayan hemaglutinin adlı yüzey proteininde görülüyor. Hemaglutinin, virüsün konak hücreyle ilk temas ettiği anahtar yapı olmasının yanı sıra bağışıklık sisteminin ürettiği antikorların ve mevsimsel aşıların da başlıca hedefi. Bu nedenle hemaglutinin yapısındaki birkaç küçük değişiklik bile bağışıklık yanıtının virüsü tanıma ve etkisizleştirme kapasitesini azaltabiliyor.

Hemaglutinin üzerinde biriken mutasyonların sayısının görece yüksek olması, K alt varyantının önceki enfeksiyonlar ya da aşılarla oluşan bağışıklıktan kısmen kaçabilmesini sağladı. Buradaki "kaçış", bağışıklık sisteminin virüse karşı tamamen etkisiz kalması anlamına gelmiyor. Antikorlar hâlâ üretiliyor ancak virüsün yüzeyindeki bağlanma bölgeleri, daha önce bağışıklık





geliştirilen yapıyla tam olarak aynı olmadığı için bağışıklık yanıtı daha zayıf ve gecikmeli gerçekleşiyor. Bu gecikme bile virüsün vücutta tutunması ve yayılması için önemli bir avantaj yaratabiliyor.

K alt varyantının bu yıl baskın hâle gelmesinde etkili olan bir başka unsur da virüsün kullandığı glikozilasyon mekanizması. Hemaglutinin, virüsün çoğalmak için kullandığı konak hücrenin enzimleri tarafından üretilen şeker molekülleriyle kısmen kaplanabiliyor. Bu şekerler, antikorların virüse ulaşmasını zorlaştıran biyokimyasal bir "perde" gibi davranıyor. Oysa antikorlar normalde virüsün yüzeyine tutunarak hücreleri enfekte etmesini engeller.
K alt varyantında bu şeker moleküllerinin eklenme noktalarında meydana gelen değişiklikler, virüsün bağışıklık sisteminden kaçma kapasitesini daha da artırmış olabilir.

Erken Başlayan Sezonun Etkisi

2025-2026 grip sezonunu farklı kılan bir diğer unsur da vaka artışının beklenenden erken başlaması oldu. Grip sezonu erken başladığında, toplum genelinde bağışıklık düzeyi henüz yeterince yüksek olmayabiliyor. Pek çok kişi aşısını yaptırmamış oluyor, okulların açık olduğu ve insanların kapalı alanlardaki temasının yoğunlaştığı dönemlerde virüs hızla yayılabiliyor. Bu da virüsün kısa sürede çok daha geniş kitlelere ulaşmasını kolaylaştırıyor.

Pandemi yıllarında maske, mesafe ve kapanma gibi önlemler grip yayılımını belirgin biçimde baskılamıştı. Bu durum kısa vadede olumlu bir sonuçtu, ancak uzun vadede farklı etkilere yol açmış olabileceği düşünülüyor. Grip virüsüne daha az maruz kalındığında toplumda önceki enfeksiyonlar yoluyla güçlenen bağışıklığın koruyucu etkisi zayıflayabiliyor. Buna bazı ülkelerde son yıllarda düşen grip aşısı oranları da eklenince bağışıklıktan kısmen kaçabilen bir alt soy için oldukça elverişli bir yayılım zemini oluşuyor.

Bu Yıl Grip Aşıları Ne Kadar Koruyor?

Mevsimsel grip aşıları, aylar öncesinden hangi alt varyantların baskın olacağının öngörülmesine dayanarak hazırlanır. Ancak K alt varyantı, bu yılki aşı bileşimi belirlendikten sonra ortaya çıktı ve kısa sürede baskın hâle geldi. Bu da aşının yeni alt soya karşı koruyuculuğunu sınırladı.

Bu nokta çoğu zaman yanlış anlaşılıyor: Bir aşının enfeksiyonu tamamen önleyememesi, "işe yaramadığı" anlamına gelmiyor. Grip aşılarının en temel ve en güçlü etkisi ağır hastalık, hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmasıdır. Mevcut veriler, bu koruyucu etkinin K alt varyantına karşı da önemli ölçüde sürdüğüne işaret ediyor.

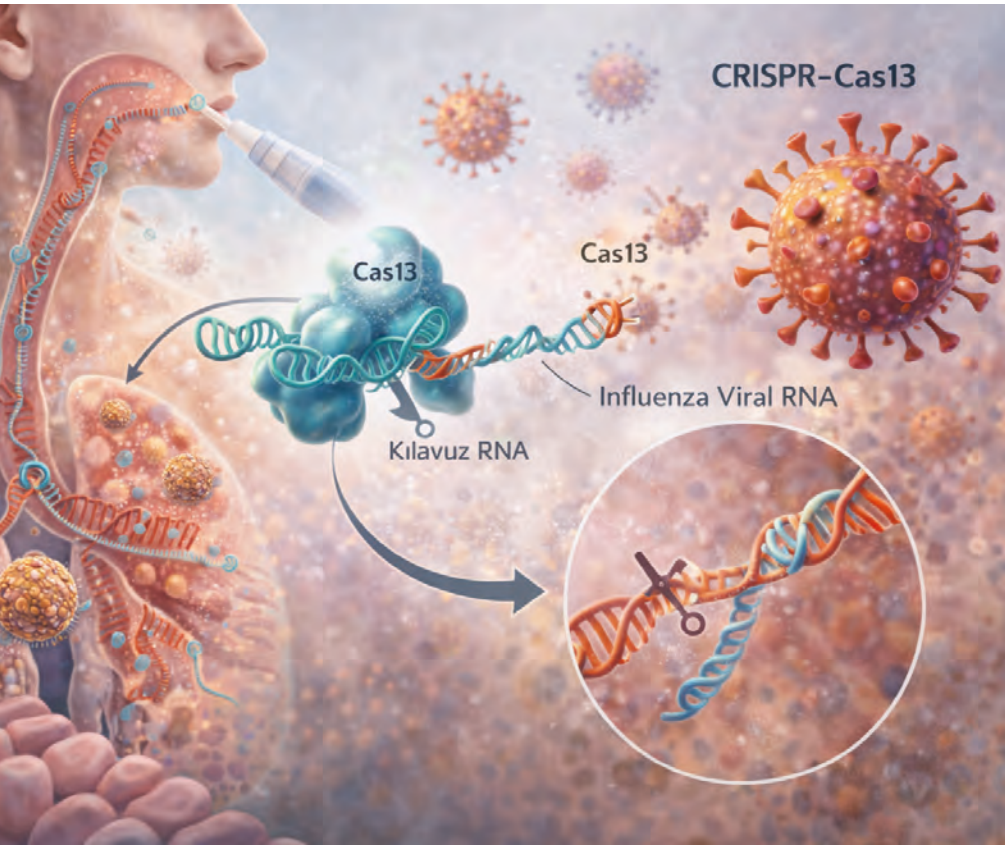
Tedavi cephesinde de görece iyi gelişmeler var. Şu ana kadar K alt varyantının mevcut antiviral ilaçlara karşı belirgin bir direnç geliştirdiğine dair güçlü bir bulgu bulunmuyor. Özellikle belirtilerin ilk 48 saatinde başlanan antiviral tedaviler, hastalığın ağır seyretmesini engellemede önemli rol oynuyor. Bu ilaçlar aşıların yerine geçmiyor ancak özellikle risk grubundaki bireyler için virüsün çoğalmasını sınırlandırarak ikinci bir koruma katmanı oluşturuyor.

Gribe Karşı Yeni Bir Yaklaşım: CRISPR-Cas13

Her yıl değişen grip virüsleri, bilim insanlarını sürekli virüsteki değişimleri takip etmek yerine daha evrensel çözümler aramaya yöneltiyor. Bu arayışın en dikkat çekici başlıklarından biri, CRISPR tabanlı antiviral ilaçlar. CRISPR denildiğinde çoğu kişinin aklına DNA üzerinde hedefli değişiklikler yapılmasını sağlayan Cas9 enzimi gelir. Oysa influenza virüslerinin genetik materyali DNA değil, RNA'dır. Bu nedenle araştırmacıların odağında, RNA'yı hedefleyebilen Cas13 adlı enzim bulunuyor.

Cas13, bakterilerde istilacı virüsleri etkisizleştiren doğal bir savunma mekanizmasının parçasıdır. Araştırmacılar bu mekanizmayı, insanlarda grip gibi RNA virüslerine karşı kullanmanın yollarını araştırıyor. Temel fikir, solunum yolu hücrelerine Cas13'ün kısa süreli olarak üretilmesini sağlayacak "moleküler talimatlar" ulaştırmak. Bu talimatlar, burun spreyi ya da enjeksiyon yoluyla lipid nanoparçacıkları içinde hücrelere taşınabiliyor.

Solunum yollarını kaplayan epitel hücreleri Cas13 üretmeye başladığında devreye kılavuz RNA



CRISPR-Cas13 sistemi, genetik materyali RNA olan virüsleri hedef alabilen bir moleküldür. Ön klinik araştırmalarda bu yöntemin influenza virüsünün RNA'sını keserek virüsün çoğalmasını engelleyebildiği gösterildi. Henüz deneysel aşamada olan yaklaşımın klinik kullanım için daha da geliştirilmesi gerekiyor.

giriyor. Cas13 enzimine virüsün genetik materyali üzerinde hangi RNA dizisini hedef alacağını gösteren kılavuz RNA, âdeta bir adres etiketi görevi yapıyor. Bu sayede Cas13, influenza virüsünün RNA'sında önceden belirlenmiş bir noktayı keserek virüsün çoğalmasını engelliyor. Amaç, enfeksiyonu henüz erken aşamadayken genetik düzeyde "frenlemek".

Bu yaklaşımın en avantajlı yönü, kılavuz RNA'nın influenzanın farklı türlerinde değişmeden kalan ve virüs için hayati öneme sahip "korunmuş" bölgeleri hedefleyebilmesi. Teoride bu yaklaşım, yalnızca tek bir grip türüne değil, farklı influenza türleri ve varyantlarına karşı etkili olabilecek "pan-influenza" yani geniş kapsamlı antiviral ilaçların geliştirilmesini mümkün kılabilir.

Elbette bu teknoloji henüz erken aşamalarında. Cas13 gibi bakterilerde bulunan bir proteine insanların bağışıklık sisteminin nasıl tepki vereceği, hedef dışı etkilerin olup olmayacağı ve bu sistemin solunum yolunun derinlerine güvenli biçimde ulaştırılıp ulaştırılamayacağı gibi sorular hâlâ yanıt bekliyor. Buna rağmen erken dönem deneysel çalışmalar, CRISPR-Cas13 yöntemi ile farklı grip türlerinde viral çoğalmanın baskılanabildiğini göstererek gelecekte grip tedavisinin bugünkünden çok daha etkili hâle gelebileceğine işaret ediyor.

2025-2026 grip sezonu iki önemli gerçeği aynı anda hatırlatıyor: Birincisi, grip virüsleri hızla değişiyor ve bu değişimler, toplum bağışıklığı zayıf olduğunda geniş çaplı salgınlara yol açabiliyor. İkincisi ise bilimsel izleme ağlarının, aşı teknolojilerinin ve tedavi seçeneklerinin de bu değişime ayak uydurarak gelişmeye devam ettiği. Belki grip tamamen ortadan kalkmayacak ancak güçlü izleme sistemleri, düzenli olarak güncellenen ve zamanında uygulanan tedavilerle bu değişken virüsün toplum üzerindeki yükünü sınırlamak mümkün. ■

Kaynaklar

https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.49.2500894
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2843197
https://paedacademy.medicine.unimelb.edu.au/events/9429
https://www.scientificamerican.com/article/new-flu-variant-may-be-triggering-spike-in-severe-disease/
https://www.wired.com/story/what-is-super-flu-spreading-in-united-states-europe/
https://doi.org/10.1038/d41586-026-00061-6