

1. İnflüenzanın Değişen Yüzü

Doç. Dr. Irmak BARAN¹, Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

İnfluenza virüsleri yıllık olarak mevsimsel salgınlara ve düzensiz aralıklarla da ciddi pandemilere sebep olabilmektedirler. Doğada sucul yabani kuşlar influenza virüslerinin rezervuarı gibi davranmaktadır. Zoonotik kaynaklı bu enfeksiyon kümes hayvanlarına, domuzlara ve insanlara geçerek etkilerini gösterebilmektedir. İnfluenza virüsleri genomik yapılarının özelliği nedeniyle sık bir şekilde antijenik değişikliğe uğrama potansiyeline sahiptirler. Bu da influenza kontrolü ve pandemilerin önceden kestirilmesi konusunda zorluk yaratmaktadır. Son yüzyılda başta 1918 İspanyol gribi olmak üzere insanlığın ağır bedeller ödemesine sebep olan üç büyük pandemi ve pek çok küçük salgınlar yaşanmıştır. İnfluenza her ne kadar üzerinde en çok çalışılan virüslerden biri olsa da mevcut kontrol önlemleri geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır. Tedavide nöraminidaz inhibitörleri temel olarak kullanılmaktadır. Şu anda uygulanan aşuların virüste meydana gelen antijenik değişimlere ayak uydurabilmek için sık bir şekilde güncellenmesi gerekmektedir. Bu nedenle yeni ilaç ve aşı yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede bu virüsün daha net olarak anlaşılması için klinisyenlere ışık tutacak şekilde mevcut verilere dayanılarak virüsün genel özelliklerinin ve geçirdiği tarihsel değişimlerin aktarılması amaçlanmıştır.

GİRİŞ

“İnfluenza” terimi, oldukça uzak bir geçmişten beri bilinen akut, solunum yolu ile ilgili, oldukça bulaşıcı, viral bir hastalığı tanımlamaktadır (1). İnfluenza virüsleri önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye sahiptirler. İnfluenza Kuzey ve Güney Yarımküre'nin kış mevsiminde salgınlardan sorumludur. Bunun yanısıra düzensiz aralıklarla pandemilere sebep olabilmektedir (2). Hastalığın oluş mekanizmalarını ve seyrini etkileyen faktörlerin bilinmesi ve düzenli aralıklarla sürveyansının yapılması bu virüslerin pandemik potansiyellerine karşı daha etkili önlemlerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

SINIFLANDIRMA

Orthomyxoviridae ailesinde influenza virüs A, B, C ve Thogotovirus olmak üzere dört cins bulunmaktadır (3-5). Nükleokapsid (NP) ve matriks (M) proteinleri arasındaki antijenik farklılıklara göre influenza virüsleri üç farklı türde (A, B ve C) sınıflandırılmaktadır. Bu üç influenza tipinden sadece influenza A virüsleri, insanlar, atlar, domuzlar ve çok çeşitli evcilleştirilmiş hayvan ve yabani kuşlar dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde bulunur. İnfluenza A virüsleri ayrıca hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) yüzey glikoproteinlerinin antijenik ilişkilerine göre alt tiplere ayrılır (5). Ana yüzey antijenlerine bağlı olarak, influenza A virüsünün 18 HA (H1-H18) ve 11

NA (N1-N11) alt tipi ve influenza B virüsünün ise iki soyu, "Victoria" ve "Yamagata" bulunmaktadır (4,6).

İNFLUENZA VİRÜSÜNÜN YAPISI, GENETİĞİ VE PROTEİNLERİ

İnflüenza virüs genomu segmentli ve negatif polariiteli RNA'dan oluşur. İnflüenza A ve B için 8 segmentli, diğer cinsler içinse 7 segmentlidir. Her biri ikişer protein kodlayan 7 ve 8. segmentler haricindeki her bir genom segmenti bir protein kodlar. Toplamda on protein kodlanır. Viriyonlar yani, virüslerin canlı hücre dışında buldukları hal, zarfı, sarmal kapsidli ve pleiformiktir. Virüsler küresel partiküllerden son derece uzun filamentli formlara kadar değişen çeşitli şekil ve boyutlar sergileyebilir (3-5). Sferik formlarının çapı 50-120 nm arasında değişmektedir (3).

Viral zarfının en belirgin özelliği üzerinde viral reseptörlerin oluşturduğu yüzey çıkıntıları bulunmasıdır. Bunlardan proteolitik olarak işlem görmüş hemaglutinin (HA) çubuk şekilli trimerlerinden (HA1 ve HA2 subüniteleri) ve nöroaminidaz (NA) (reseptör harap edici enzim) mantar şeklindeki tetramerlerinden oluşur (3,5). Bu iki yüzey proteinine, HA ve NA'ya karşı üretilen nötralize edici antikorlar, koruyucu bir immün yanıt için ana belirleyicidir (5).

HA glikoproteini, virüsün dış zarında bulunur ve konakçı hücre zarında bulunan siyalik asit kalıntılarını tanıyarak, bir nevi reseptör görevi görür ve virüsün konakçı hücre içinde alınmasına aracılık eder (1,3). Enfektivite için iki subüniteye (HA1 ve HA2) bölünmesi gereklidir. HA2'nin amino terminali virüs zarfı ile endozomal membran arasında füzyonu sağlar. Reseptöre bağlanmadan hemen sonra virüs endositoza uğrar ve endozom içi pH eşik değere ulaştığında (pH 5-6) HA'da konformasyonel bir değişiklik tetiklenir. Endozomal pH'nın yükselmesine sebep olan ilaçların varlığında (klorokin, amonyum klorid, amantadin HCl'in fizyolojik olmayan konsantrasyonlarında) hem virüsün üremesi inhibe olur hem de daha yüksek pH eşik değerine sahip mutantlar seçilebilir (3).

NA, HA bağlanması nedeniyle salınan virüsün kümelenmesini önlemek için siyalik asidi hücrelerden ve viriyon glikoproteinlerden ayıran bir tetramer olarak işlev görür (3). Yeni oluşan viriyonların üretici hücreden salınmasını kolaylaştırıcı etkisi vardır. NA yüzey proteini, influenza virüsünün bulaşıcılığı için önemlidir (1). NA'ya karşı gelişen antikorlar, progeni virüsünün salınmasını önleyerek virüsün yayılmasını engeller (3). NA şu anda kullanılan anti-inflüenza ilaçlarının hedeflerinden birini oluşturur. NA inhibitörleri, enzim ile hücre zarı üzerindeki siyalik asit

residüleri arasında oluşan bağı taklit edecek şekilde tasarlanmıştır. Dolayısıyla, NA aktif bölgesindeki herhangi bir mutasyon, inhibitör ile hedef enzim arasındaki bağlanma afinitesini azaltma potansiyeline sahiptir. Mevsimsel influenza virüsleri H1N1 ve H3N2 ve yüksek derecede patojenik kuş H5N1 virüsü üzerine yapılan çalışmalarda, NA'nın aktif bölgesinde veya çevresinde tek amino asit mutasyonları olduğu gösterilmiştir (1).

HA ve NA proteinlerine ek olarak, az miktarda M2 proteini, zarfın içerisine bir tetramer şeklinde yerleşmiştir. M2 proteini bir iyon kanalı olarak işlev görür ve endozomda viral soyulmanın tetiklenmesinde rol oynar (3,5).

Virüsün genomik ve komplemanter RNA'sı RNA sentezinde bir kalıp görevini görebilmesi için nükleokapsit proteini (NP) ile kapsüllenmelidir. NP hem virüsün bir araya toplanmasında hem de RNA sentezinde rol alır. Her tek sarmallı, negatif polariteli genomik RNA segmenti NP ile kapsüllenmiştir ve PB1 (polymerase basic 1), PB2 (polymerase basic 2) ve PA2 (polymerase acidic) dan oluşan üç subünitesi bulunan viral polimeraz ile sıkı bir ilişki içinde viral zarf içinde yer alır. Hep birlikte sarmal halinde olan ribonükleoprotein (RNP) kompleksini oluştururlar (3). RNP kompleksi, haberci RNA'ları (mRNA'lar) transkribe etmekten, pozitif polariteli antijenomik RNA'lar olan tamamlayıcı RNA'ları (cRNA'lar) sentezlemekten ve cRNA'ları progeniye dahil edilen viral RNA'lara (vRNA'lar) kopyalamaktan sorumlu olduğundan, adeta minimal fonksiyonel replikasyon birimidir (5).

M1 ve M2 matriks proteinleri yedinci segmentte kodlanırlar. Matriks proteini influenza en iyi korunmuş proteindir. M1, RNP ile etkileşime girerek transkripsiyonu durdurur (3). Lipid zarfın içinde yer alan matriks proteini (M1) hem RNP hem de viral zarf ile ilişkilidir (5). M1 hem RNP ve NS2 proteinleri ile zarfın iç yüzeyinde bir kompleks oluştururken hem de HA, NA ve M2 proteinlerinin sitoplazmik projeksiyonları ile temas eder (3). M1 proteininin virüs birleşmesinde temel bir rol oynadığı düşünülmektedir (5). Viral toparlanma sırasında da RNA, lipid membranlar, NS2 (non-structural protein 2, yapısal olmayan protein 2) proteini, HA ve NA'nın sitoplazmik kuyrukları ve M2 ile etkileşime girer (3).

M2 proteini, viral zarfın endozomal membran ile füzyonu için doğru pH değerini elde etmek için gerekli olan entegre bir membran proteindir ve virüsün membranı içine yerleşerek tetramerik iyon kanalları

oluşturur. Bu kanallardan viriyonlara soyulma sırasında protonlar taşınır. pH'nın asitleşmesi, virüsün soyulması ve viral genomik segmentlerin konakçı hücreye salınması için gereklidir. Amantadin ve rimantadin, influenza A virüsüne karşı etkilerini M2 inhibisyonu ile gösterirler (1,3).

NS1 ve NS2 proteinleri sekizinci segment üzerinde kodlanır (1,3). NS1, yalnızca enfekte hücrelerde sentezlendiği ve olgun viriyonun bir bileşeni olmadığı için "yapısal olmayan protein" olarak tanımlanır. NS1 proteini, çok sayıda işlevi olan düzenleyici bir proteindir ve viral patojenitenin önemli bir belirleyicisidir. Yüksek derecede patojenik H5N1 kuş influenza virüsünün NS1'inin, interferona karşı yüksek oranda direnç sağladığı gösterilmiştir (1). Nükleer ihraç proteini (NEP) olarak da bilinen NS2 ise yeni sentezlenen RNP'lerin çekirdekte dışarı aktarılmasına aracılık etme işlevi görür (5). Virüsün genom yapısı ve bahsi geçen proteinleri şematik olarak Şekil 1'de gösterilmiştir.

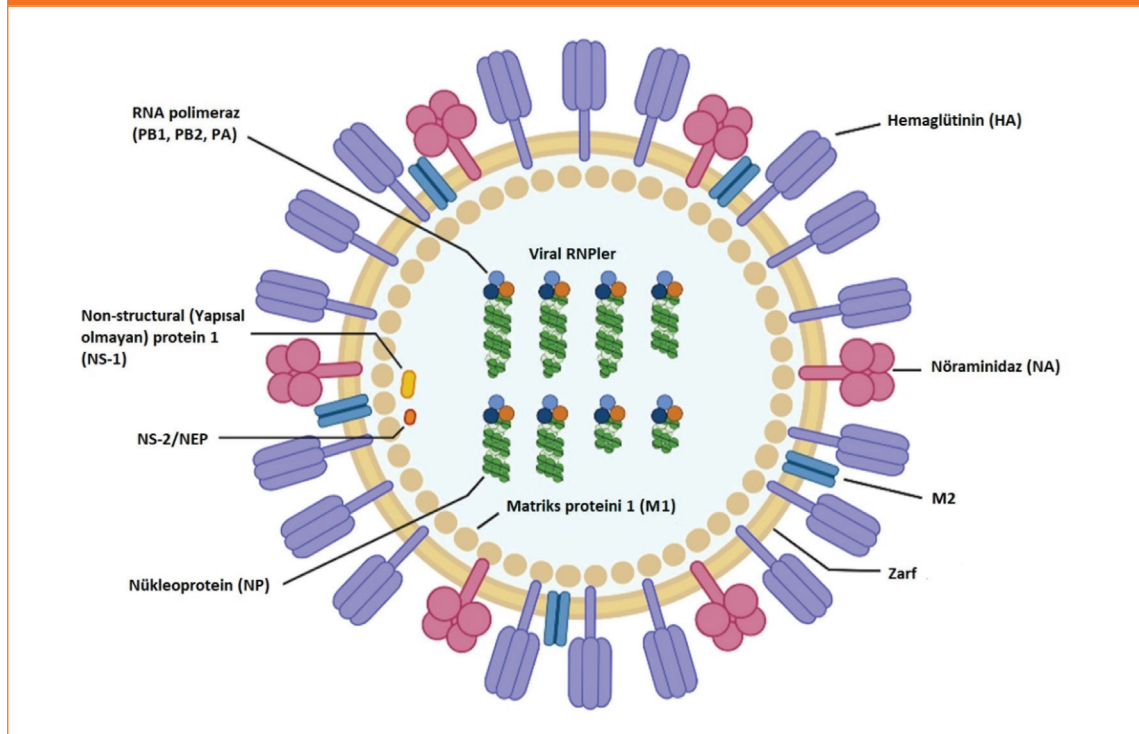
VİRAL REPLİKASYON

İnfluenza virüsünün hücreye girişinin ilk basamağı, konak hücre reseptörünün terminal α -siyalik asit residüsünün HA tarafından tanınması ve bağlan-

ması ile başlar (7). İnfluenza virüsü konak hücrenin reseptörlerine bağlandıktan sonra ve endositoz ile hücre içine girer. Endozom içerisinde genom kapsidinden soyulur. Bu soyulma sırasında iki kritik olay gerçekleşir. M2 kanalıyla protonların alınması ile viriyonun iç kısmının asidifikasyonu sonucu M1 proteininin RNP'den ayrılması tetiklenir. İkinci olarak da HA'nın düşük pH ile tetiklenen, konformasyonel değişimi sonucu, viral membran endosomal membranla füzyona uğrar ve RNP'ler sitoplazmaya salınır. RNP'ler sitoplazmaya girdikten sonra nükleusa geçerek nükleer porlardan içeri girerler. Transkripsiyon nükleus içerisinde gerçekleşir (3). Bir RNA virüsü olmasına rağmen replikasyonunu hücre çekirdeğinde olmaktadır (5).

Transkripsiyondan replikasyona geçiş için NP proteininin, progeniviral RNA sentezi için kalıp görevi görecektir. Komplementer pozitif polariteli aracılığını (cRNA) kapsüllemesi gereklidir. RNA polimeraz kompleksi, nükleotid polimerize edici molekül PB1, başlık tanıyan ve endonükleaz molekülü olan PB2 ve genom replikasyonunda rol oynayan bir molekül olan PA'dan oluşur (3).

Şekil 1. İnfluenza virüsü genomu ve proteinlerinin şematik yapısı. HA: Hemagglütinin, NA: Nöroaminidaz, RNP: Ribonükleoprotein kompleksi, NS-1: Non-structural protein 1, NS-2: Non-structural protein 2, NEP: Nükleer ihraç (export) proteini, M1: Matris proteini 1, M2 Matris proteini 2, PB1: Polymerase basic 1, PB2: Polymerase basic 2, PA2: Polymerase acidic.



NS1 proteini enfeksiyonun seyri boyunca büyük miktarlarda üretilir. Enfeksiyonun geç döneminde M1 proteini nükleusa girerek RNP'ye bağlanır ve transkripsiyonu durdurur. Daha sonra NS2 proteini RNP'ye bağlanır ve onu sitoplazmaya taşır. Burada plazma membranında toparlanma gerçekleşmeden önce polimerize olmuş aktinle etkileşime girer. Muhtemelen M1 proteini ile HA ve NA proteinlerinin plazma membranı içine luminal izdüşümlerinin arasındaki etkileşimlerin tomurcuklanma işleminde etkili oldukları düşünülmektedir. Bu progeniviriyonların salınmadan önceki toparlanma aşamalarının sonucunu oluşturur. Her bir viriyon RNP'nin bir genomik setini içerir (3,7).

PATOJENİTE

İnfluenza virüsü A, B ve C oldukça bulaşıcı insan solunum yolu patojenleridir. Küresel bir dağılım gösterirler ve özellikle kış aylarında zirve yaparlar (4). İnfluenza A, insan popülasyonunda dolaşan ana virüstür (1). Beraberinde veya hemen sonrasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Hemophilus influenzae*'ya bağlı sekonder enfeksiyonlar gelişebilmektedir (8). Çok az vakada, genellikle ikincil bakteriyel enfeksiyonlara veya kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıklarının alevlenmesine bağlı olarak ciddi hastalık meydana gelebilir. Risk altındaki gruplar arasında bebekler, yaşlı yetişkinler, hamile kadınlar ve bağışıklığı baskılanmış olanlar bulunmaktadır (4).

İnfluenza A ve B'nin neden olduğu mevsimsel grip dünya genelinde yılda 290.000-650.000'i kişiyi öldürebilmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yetişkinlerde %5-10 ve çocuklarda ise % 20-30 arasında tahmini bir küresel atak oranı bildirmektedir (9).

Akut enfeksiyonda, insanda viral saçılma yaklaşık bir gün sonra başlar ve semptomların başlamasından önce zirve yapar. Tipik semptomlar arasında ani ateş başlangıcı, kas ağrısı, baş ağrısı ve bitkinlik bulunur. Enfeksiyondan iki-üç gün sonra semptomlar en üst noktasına ulaşırlar ve bir-iki hafta içinde geçmeye başlarlar (4).

İnfluenza, çeşitli konakçı türleri enfekte edebilen zoonotik bir hastalıktır. Suşlar türler arasında geçebilir ve ara konakçılarda ko-enfeksiyon ve genetik rekombinasyon yoluyla yeni suşlar ortaya çıkabilir (10). Çeşitli influenza A suşları, genellikle asemptomatik gastrointestinal enfeksiyonlar şeklinde sucul yabancı kuşlarında dolaşım halindedirler (4). Yabancı ördekler ve göçebe kuşlar, influenza virüsü için bir rezervuar olarak kabul edilirler (10). Bu suşların insanlara

adaptasyonu pandemi oluşturma potansiyeline sahiptir (4). Pandemi türlerin kuşlardan insanlara bulaşma ile ortaya çıkması beklendiğinden kuş gribine büyük önem verilmiştir. Bununla birlikte, H1N1 domuzlardan insanlara türler arası aktarım yoluyla geçmiştir. Kuş, domuz ve insan türleri arasında rekombinasyon gerçekleşmesi şeklinde ortaya çıktığı görülmüştür (10).

Bir pandeminin ciddiyetinin ve şiddetinin ana belirleyicisi, virüsün kendi patojenitesidir (1). Virüs, yeni omurgalı konakçı türlerine alışılmadık bir adaptasyon yeteneğine sahiptir (4). Pandemi antijenik olarak yeni bir virüsün insan popülasyonuna, girmesiyle başlar ve buna karşı hedef popülasyonun immünolojik hafızası ya çok azdır ya da hiç bulunmamaktadır. Bunlarla birlikte influenza virüslerinin patojenitelevlerinin moleküler belirleyicileri hakkında keşfedilecek daha çok şey bulunmaktadır (1).

ANTIJENİK VARYASYON

İnfluenza virüsleri antijenik açıdan oldukça değişken virüslerdir (6). Bunun sebeplerinden biri, virüse spesifik RNA polimerazın viral RNA sentezi sırasında sıkça hata yapması ancak bunu düzeltecek bir mekanizmasının olmamasıdır (6-8). Bu da replikasyon sırasında çok sayıda mutasyonun birikmesine neden olur (8). Bu biriken mutasyonlar da tüm viral proteinlerde değişikliklere sebep olur (8). HA ve NA glikoproteinlerinde antijenik epitoplarda değişikliklere yol açarak önceden üretilmiş veya aşıyla kazanılmış nötralize edici antikorlardan kaçmayı sağlarlar. Bu sayede influenza virüsü her sene mevsimsel grip salgınlarına sebep olabilmektedir (7,8). İnfluenza A virüsleri HA ve NA proteinlerindeki değişikliklere göre kategorize edilirler (8).

İnfluenza A virüsleri, bilinen bir doğal rezervuar olan sucul yabancı kuşlarda evrimsel durgunluk içinde olmalarına rağmen, insanların da dahil olduğu anormal konakçılarında hızlı evrimleşmeleriyle ünlüdür (5). Yüksek replikasyon hızı ile birleşen yüksek mutasyon oranı, her replikasyon döngüsünde üretilen çok sayıda yeni varyantlarla sonuçlanır ve böylece virüsün ortamdaki değişikliklere hızla uyum sağlamasına izin verir (8).

İnfluenza virüsünün mutasyon hızı diğer RNA virüsleri ile karşılaştırıldığında M1 geni için yılda 0.03×10^{-3} , HA geni için $1.9-3.0 \times 10^{-3}$ ve tüm genom için yaklaşık yılda $0.5-10^{-3}$ amino asit yer değiştirmesi kadardır (3). Antijenik özelliklerde nokta mutasyonların birikmesi sonucu oluşan bu kademeli değişikliklere antijenik drift (antijenik sürüklenme) adı verilir. Bu sayede, hız-

la yayılarak insan popülasyonunda baskın hale gelip mevsimsel salgına neden olan varyant bir suş yaratılır (1). Bu durum mevcut aşılı daha az etkili veya etkisiz hale getirir ve yıllık olarak aşılarda kompozisyonlarının değiştirilmesini gerektirir (5,7,8).

Bazen de influenza A virüsünün HA glikoproteininde antijenik yapısında dramatik bir değişiklik meydana gelebilir (7). Bu durum, normalde dolaşımda olan influenza virüsünün segmentli yapıda olan genom yapısının bir veya daha çok segmentinin başka bir influenza virüsünün segmenti ile yer değiştirmesi (resortment) sonucu tamamen yeni bir influenza virüsünün ortaya çıkması ile gerçekleşir (7). Eğer birbirinden tamamen farklı parçalı genomlara sahip iki influenza virüsü bir konağı aynı anda enfekte ederse her bir virüsten bir dizi genom segmentinin rekombine edilmesi ile (yeniden kendi aralarında birleştirilmesi ile) yeni bir influenza virüsü ortaya çıkabilir. Bu oluşan duruma antijenik şift (antijenik kayma) adı verilir ve pandemilerin ortaya çıkışından sorumludur (1,7). Antijenik kaymalar, sucul yabani kuş rezervuarından yeni bir HA, NA veya her iki gen segmentinin şu anda dolaşımda olan insan influenza virüslerine resortment ve eklenmesi ile meydana gelir (6). Virüs tamamen yeni antijenler edinir. Bu durumda, insan popülasyonunun bu tür yeni antijenik kombinasyona karşı herhangi bir immünolojik hafızası yoktur. Örneğin; 1957 Asya gribine neden olan H2N2 suşunun, dolaşımdaki H1N1 suşu ile bir H2N2 kuş virüsü arasındaki resortment ile üretildiği bilinmektedir. Bu resortment uğrayan virüs, insan H1N1 suşundan beş segmenti korumuş ve kuş virüsünden HA, NA ve PB1 genlerini almıştır. Benzer şekilde, 1968'de Hong Kong salgınına neden olan H3N2 suşu, dolaşımdaki Asya H2N2 virüsünden HA tip 2'nin (H2), bir kuş suşundan gelen bir H3 ile değiştirildiği bir antijenik şift (kayma) olayı sonucu ortaya çıkmıştır (1).

Domuzlar hem memeli hem de kuş virüslerine duyarlılıkları nedeniyle, farklı kökenlerden suşlar arasında antijenik reassortment olayının gerçekleşebileceği önemli bir ara konakçılardır. Adeta bir karıştırma kabı gibi davranışları düşünülmektedir (1).

KONAK KISITLILIĞI

Farklı konaklardan kaynaklanan influenza virüslerinin HA'ları, galaktoza 2-3 veya 2-6 bağlı siyalik asit için gösterdikleri özgüllük ve affiniteleri açısından farklılık sergilerler. Kuş (avian) kökenli türler 2-3 bağlı siyalik asite bağlanırken, insan kaynaklı türler 2-6 bağlı siyalik asidi tercih eder (1,3). Bu durum ko-

nak aralığı kısıtlılığının esas belirleyicisini oluşturmaktadır (5, 6).

Kuşlarda bağırsak hücrelerindeki karbonhidrat zincirleri, ağırlıklı olarak galaktoza 2-3 bağlı ile bağlanan siyalik asit içerirken, insanlarda trakeal epitelyumda bulunan karbonhidrat zincirleri, galaktoza 2-6 bağlı ile bağlanan siyalik asit residüleri içerir. Domuzlarda ise trakeal epitelyum, galaktoza hem 2-3 hem de 2-6 bağıyla bağlanan siyalik asitleri içerir. Bu nedenle domuzlar hem kuş hem de insan kaynaklı influenza virüslerine duyarlıdır. 2009 yılında pandemi yapan H1N1 virüsünün hem 2-3 hem de 2-6 bağıyla bağlı siyalik asit reseptörlerine bağlanabildiği gösterilmiştir (1).

H5N1 ve H9N2 alt tipinin bazı virüsleri haricinde tüm kuş influenza virüsleri, 2-3 bağlantısı ile galaktoz şekerlerine bağlanan siyalik asitlere yüksek afiniteye sahip HA'lara sahiptir. Bunun tersine, insan influenza virüsleri, tercihen 2-6 bağı ile şekerlere bağlanan siyalik aside bağlanan HA'lara sahiptir. Bu nedenle, HA'larındaki adaptif mutasyonlar, 2-3 veya 2-6 bağlantısına tercihli bağlanma özelliği kazanma ile sonuçlanır ve kuşlardan insan enfeksiyonuna geçişi sağlamak için çok önemlidir. 1968'deki pandemik influenza virüsleri için bu durum iyi bir şekilde gözlenmiştir (5).

Influenza virüsünün konakçı aralığı kısıtlaması ayrıca konakçılardaki reseptör dağılımına bağlıdır. Matrosovich ve ark. yaptıkları çalışmada insan trakeobronşiyal epitelindeki siyalik hücrelerde 2-3 bağlantısına sahip siyalik asitlerin de bulunabildiğini göstermişlerdir. Bu da bir ölçüde türsel farklılığa rağmen insanların nasıl kuş virüsleri ile enfekte olabildiklerini açıklamaktadır. Yakın zamanda iki farklı araştırma grubu da insanların burundan akciğerlere kadar solunum yolu boyunca 2-6 bağlı siyalik asit içeren galaktoz reseptörlerine sahip olduğunu, ancak akciğerlerin derinliklerinde alveollerin içinde ve çevresinde 2-3 bağlı galaktoz reseptörlerine sahip olduklarını buldular. Bu da H5N1 virüsünün neden tercihen alt solunum yolundaki hücreleri enfekte ettiğini ve akciğerlerde ağır hasara neden olduğunu, üst solunum yolunu çok az etkilediğini ve neden insandan insana bulaşmada etkisiz kaldığını açıklamaktadır (5).

MEVSİMSSEL GRİP VE EPİDEMİLER

Mevsimsel influenza sonbahar sonundan ilkbahar başlangıcına kadar devam eden bir dönemde görülür. Virüs semptomların görülmeye başlamasından üç-dört gün sonrasında en bulaştırıcı evrededir. Mev-

simsel influenzanın insidansı her yıl değişmektedir, bu da önceki aşularla devamlı koruma sağlanmadığı anlamına gelir. İnflüenza A ve influenza B, yıllık mevsimsel salgınlara neden olur. İnflüenza B öncelikle insanları enfekte ederken influenza A, insan olmayan konakları enfekte edebilir.

İnflüenza A virüsleri ayrıca HA ve NA glikoproteinlerinde karakteristik değişikliklere uğrayarak antijenik şift ile epidemilere ve pandemilere yol açarken, antijenik drift ile lokalize küçük salgınlara ve mevsimsel olarak influenza virüs varyasyonlarına yol açabilirler.

Epidemi (salgın), genellikle bir hastalık vakası sayısında beklenenin üzerinde ani bir artıştır. Bu virüs türünün tamamen yeni/farklı bir türüne dönüşmesi bir pandemiye neden olabilir. Pandemiden, daha önce dolaşımda bulunmayan bir influenza virüsü ortaya çıkarsa ve bağışıklığı olmayan insanları etkilerse; çok sayıda insan etkilenirse; geniş bir coğrafik alana yayılımı olursa ve olağan influenza mevsimi dışında ortaya çıkan bir salgın varsa söz edilir.

İnflüenza C ise genellikle hafif solunum yolu hastalığına neden olur; sporadik vakalar ve küçük lokalize salgınlarla ilişkilidir. Sadece insanları etkiler. Epidemilerle ilişkisi gösterilmemiştir. Mevsimsel influenza aşularının içerisinde genellikle dahil edilmez (11).

İnflüenza A H3N2 ve B virüsleri, küresel olarak yaygın dolaşımdaki influenzanın büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır ve H3N2 virüsünün diğer virüs şuşlarından daha hızlı mutasyona uğradığı bilinmektedir (12).

ANTİJENİK ŞİFTLER VE İNFLÜENZA PANDEMİLERİ

Genel kabullere göre 18. ve 19. yüzyılda, her yüzyılda ikişer influenza pandemisi (1729, 1780, 1830 ve 1889 pandemileri), 20. yüzyılda ise 1918, 1957 ve 1968 pandemileri olmak üzere 3 influenza pandemisi yaşanmıştır (13). Yirminci yüzyıl 1918-İspanyol Gribi pandemisi ile ve 21. yüzyıl ise 2009-Domuz Gribi pandemisi ile başlamıştır. İspanyol Gribi salgını sonrasında geçen 100 yıl içinde yaşanan dört salgından hiçbirisi 1918 salgını kadar ölümcül olmamıştır. 1957-İnflüenza Pandemisi ile birlikte, influenza virüsünün modern laboratuarlarda incelenme imkanı olmuştur (14).

1918-19 İnflüenza Pandemisi (İspanyol Gribi)

Birinci Dünya Savaşının son yılında, 1918 yılı ilkbaharında Amerika'nın Kansas City şehrinde bir askeri kampta ortaya çıkan İspanyol Gribi, ilk olarak 11 Mart 1918'de bir ABD askeri personelinde saptan-

mıştır (13,15,16). Salgın İspanya'da başlamamıştır, ancak birinci dünya savaşına katılan ülkelerde uygulanan sansür nedeniyle konu ilgili ülke gazetelerinde yer almamış, savaşa katılmayan İspanya'da ise salgını konu alan haberler nedeniyle hastalık İspanyol Gribi olarak adlandırılmıştır. Ancak bu salgının da uzak doğu orijinli olduğu ve 1917 sonbaharında Çin'de başladığı ve askeri hareketlilik ile batıya ulaştığı iddia edilmektedir. Salgın özellikle Eylül-Kasım 1918 aylarında tepe noktasına ulaşmış, tüm dünya ve Osmanlı coğrafyası da bu salgından etkilenmiştir. Salgın muhtemelen Avrupa üzerinden Osmanlı'ya giriş yapmış ve Anadolu'nun pek çok yerine ulaşmıştır. İstanbul gazetelerinde konu ilk olarak Temmuz 1918'de gündem olmuş ve İstanbul'da ilk vakaların şehrin çeşitli semtlerinde görüldüğü bildirilmiştir (15). Askeri birliklerde ise ilk vaka Ağustos 1918'de Nusaybin sahra hastanesinde saptanmıştır (17). Nisan 1920'ye kadar süren pandemi sırasında ABD'de 675 bin, dünyada ise 50-100 milyon kişi ölmüştür (18). Daha sonraki dönemde yaşanan 1957 ve 1968 influenza pandemilerinde küresel mortalite sırasıyla %0.02-0.03 ve %0.01-0.02 iken, 1918 pandemisinde mortalite %2.5 civarındadır (13). Osmanlı Devleti'nde ölenlerin sayısı ile ilgili olarak net bir sayı ortaya konulmasa da sadece başkentte, İstanbul şehremanetine göre 6403 kişi hayatını kaybetmiştir ve İstanbul'daki ölü sayısı ortalaması binde 5.6'dır (15).

1918-19 pandemisinde İnflüenza A virüsünün yüzeyinde bulunan iki major glikoproteinden hem hemaglutininin (H1) ve hem de nöraminidaz (N1) proteinlerinde antijenik şift oluşmuştur. Tıbbi ve teknolojik imkanların yeterli olmadığı 1918 şartlarında yapılamayan incelemeler, daha sonraki yıllarda İspanyol gribi nedeniyle ölen insanların cesetlerinden alınan örneklerde yapılmış ve virüse ait genetik materyalin izolasyonu ile virüsün 1997-2005 yıllarında genetik dizilimi çözümlenmiştir (13). Günümüzde İspanyol gribi etkeni virüsün, İnflüenza A (H1N1) şuşu olduğu bilinmektedir (16). Sekans analizleri virüsün kuş kökenli olduğunu göstermektedir ancak virüsün konakçısı ve insanlara nasıl bulaştığı tam olarak bilinmemektedir (16).

İspanyol gribinin dünyadaki seyri dikkate alındığında yaklaşık dokuz ay aralar ile üç pik yaptığı söylenebilir (13,17). Mart-Ağustos 1918 arasında yaşanan salgında hafif semptomlarla ve düşük mortalite ile seyreden ilk dalga (ilkbahar-yaz dalgası) sonrasında Ekim 1918'de şiddetli semptomlar ve yüksek mortalite ile seyreden ikinci dalga (yaz-sonbahar dalgası) Aralık 1918'de sonra ermiştir. Bu

dalgada dünya nüfusunun yarısının gribe tutulduğu ve bunların da %3'ünün öldüğü sanılmaktadır. Salgının son dalgası ise Ocak-Mayıs 1919 döneminde (kış dalgası) yaşanmıştır.

İspanyol gribi virüsü oldukça virülan bir virüstü ve 1889 pandemisinde olduğu gibi oldukça bulaşıcı özellikte ve birçok ölüm pnömoni, bakteriyel invazyon gibi solunumsal komplikasyonlar nedeniyle gerçekleşmişti. Otopsi serilerinde özellikle iki klinikopatolojik durum; ağırsif bronkopnömoni ve akut solunum zorluğu sendromu (ARDS) tablosu saptanmıştır. Ölümler özellikle salgının iki ve üçüncü piklerinde daha fazla görülmüştür. Mortalite tüm yaşlarda belirgin yüksek olmakla birlikte, önceki influenza pandemilerinden farklı olarak ve özellikle 20-40 yaşları arasında sağlıklı genç erişkinlerde belirgin mortalite yüksekti (16). Tersine, yaşlı popülasyonda mortalite beklenenin altında seyretmişti.

1918 pandemisi sonrasında, 1957 pandemisine kadar influenza olağan mevsimsel forma dönüşmüştür.

1957-58 İnfluenza Pandemisi (Asya Gribi)

1957-58 İnfluenza Pandemisi Doğu Asya'da ortaya çıkmış ve ilk vaka Şubat 1957'de Singapur'da bildirilmiştir. Takiben Hong Kong ve 1957 yaz aylarında da ABD'de kıyı şehirlerine ulaşmıştır (19). Asya Gribi, influenza H2N2 virüsü ile gelişmiştir ve kuş kaynaklı olduğu bilinmektedir. Mortalite tüm yaş gruplarında fazla bulunmuştur. Hastaların birçoğunda altta yatan kronik akciğer ya da kalp hastalığı mevcuttu ancak, sağlıklı kişilerde de kayda değer ölümler gözlenmiştir (14). Virüs ABD'de 116 bin, dünyada ise 1.1 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (19,20). Pandemi mortalite hızı binde 2 civarında seyretmiştir (13,20). Asya Gribi aşılamanın etkisinin gözlemlendiği ilk influenza salgını olmuştur. Virüs, bir sonraki Hong Kong gribine (H3N2) kadar olan 11 yıllık süre içerisinde insanlarda yok olmuştur (14).

1968-69 İnfluenza Pandemisi (Hong Kong Gribi)

Pandemi etkeni İnfluenza A (H3N2) virüsüdür ve bir önceki Hong Kong Gribi etkeni virüste olduğu gibi, nöraminidaz (N2) aynı kalmış, hemagglütininde değişiklik (H3) olmuştur. Virüs kanatlı hayvanlarda hastalık yapan influenza virüsünden iki gen taşımaktaydı (21). 1968-69 Pandemiğinde de virüs, Güney Çin bölgesinden çıkmıştır. Mortalite tüm yaş gruplarında ama özellikle 65 yaş üzerinde daha fazla bulunmuş ve dünyada 1 milyon kişinin, ABD'de ise 100 bin kişinin ölümüne neden olmuştur (20,21). Mortalite hızı binde 2 civarında seyretmiştir (13,20).

2009-2010 İnfluenza Pandemisi (H1N1 - Domuz Gribi Pandemisi)

Virüs 2009 yılı baharında, Nisan ayında Meksika'da başlamış ve ardından Kuzey Amerika'ya sıçramış ve takiben tüm dünyaya yayılmıştır (10). Hastalık etkeni virüs, domuz, kanatlı hayvanlar ve insan influenza virüslerine ait genetik özellikleri taşıyan yeni bir influenza A (H1N1) virüsüdür (20). İlk olgu 15 Nisan 2009 tarihinde ABD'de Kaliforniya eyaletinde saptanmış, ardından genişleyerek tüm dünyayı etkilemiştir. Ülkemizde ilk vaka 15 Mayıs 2009'da yurtdışından gelen bir turistte bildirilmiştir (22,23). Salgın 2009 yaz döneminde ılımlı bir seyir göstermiş, ancak sonbahar ve kış mevsimi ile artış göstermiştir.

Virüsün inkübasyon süresi mevsimsel gripte olduğu gibi 1.5-3 gündü. Hastalığın kliniği mevsimsel grip ile benzer olmakla birlikte, daha ağır semptomlarla ve daha yüksek mortalite ile seyretmiştir. Klinik afebril üst solunum yolu hastalığından, fulminan viral pnömoniyeye kadar giden bir spektrumda seyretmiştir. Hastaneye ve yoğun bakıma yatış gerektiren primer sendrom ciddi hipoksemi, ARDS, bazen da renal yetmezlik ve şok ile seyreden diffüz viral pnömoni tablosudur (24). Akciğer radyografisinde genellikle alveolo-interstisyel infiltratlar, daha nadiren lobar segmental konsolidasyonlar gelişmiştir (24,25). Sekonder bakteriyel pnömoni etkenleri olarak daha çok *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ve diğer bakteriler izole edilmiştir (24).

Özellikle daha önceden herhangi bir hastalığı olmayan genç erişkinlerde, gebelerde ve obez olanlarda daha mortal seyretmiş, bu hastalarda gelişen primer influenza pnömonisi veya sekonder bakteriyel pnömoniler ve ARDS nedeniyle hastalar solunum yetmezliğinden kaybedilmişlerdir. Fatal seyreden olguların akciğerinde nekrotizan bronşiolit, diffüz aleoler hasar, hyalen membranlar ve ödem izlenmiştir (24). Mortalite özellikle herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklar ve genç erişkinlerde daha fazla görülmüş ve pandemi birinci dalga olarak kabul edilen ve Ağustos 2009'a kadar olan ilk beş ay içinde yaklaşık 200.000 vaka ve 1.800 ölüm bildirilmiştir (20). Pandemi süresinde dünyada 100-300 bin kişinin öldüğü hesaplanmaktadır (20,26). Mortalite hızı onbinde 2-4 civarında seyretmiştir (20,24). Yaşlılarda mortalitenin daha düşük olması, atmış yaş üzeri grubun 1918 ispanyol gribi pandemisi nedeniyle virüs ile daha önceki olası teması ile ilişkilendirilmiştir.

Virüs amantadin ve rimantadine sıklıkla dirençli olmakla birlikte, nöraminidaz inhibitörlerine (oselta-

mivir ve zanamivir) büyük oranda duyarlılığı nedeniyle tedavide etkin olarak kullanılmıştır. Oseltamivir ile erken tedavi (özellikle ilk 48 saat içinde) hastalığın ağır şekillere ilerlemesini ve hastanede kalış süresini kısaltabilmiştir (24). Domuz gribine karşı ilk aşı, 5 Ekim 2009 tarihinde ABD’de uygulanmış, Türkiye’de ise ilk olarak Kasım 2009’da başlamıştır (23,27). Dünya Sağlık Örgütü Ağustos 2010 tarihi itibariyle H1N1 salgınının bittiğini ilan etmiştir (23). Ancak sonraki yıllarda H1N1, mevsimsel influenza etkeni olarak dolaşımına devam etmiştir.

KAYNAKLAR

- Bavagnoli L, Maga G. The 2009 influenza pandemic: Promising lessons for antiviral therapy for future outbreaks. *Curr Med Chem* 2011; 18: 5466-75. doi: 10.2174/092986711798194397. PMID: 22087838.
- Krammer F. Emerging influenza viruses and the prospect of a universal influenza virus vaccine. *Biotechnol J*. 2015 May;10(5):690-701. doi: 10.1002/biot.201400393. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25728134.
- Brown EG. Influenzavirus genetics. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 196-209. doi: 10.1016/S0753-3322(00)89026-5.
- Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol*. 2018; 26: 809-10. doi: 10.1016/j.tim.2018.05.013. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29909041.
- Lee CW, Saif YM. Avian influenza virus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2009 Jul;32(4):301-10. doi: 10.1016/j.cimid.2008.01.007. Epub 2008 May 23. PMID: 18457876.
- Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Sep;1323(1):115-39. doi: 10.1111/nyas.12462. Epub 2014 May 30. PMID: 24891213; PMCID: PMC4159436.
- Luo M. Influenza virus entry. *Adv Exp Med Biol*. 2012;726:201-21. doi: 10.1007/978-1-4614-0980-9_9. PMID: 22297515; PMCID: PMC7123407.
- Pleschka S. Overview of influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;370:1-20. doi: 10.1007/82_2012_272. PMID: 23124938.
- Park JE, Ryu Y. Transmissibility and severity of influenza virus by subtype. *Infect Genet Evol*. 2018 Nov;65:288-292. doi: 10.1016/j.meegid.2018.08.007. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30103034.
- Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med*. 2009 Jun22;7:30. doi: 10.1186/1741-7015-7-30. PMID: 19545404; PMCID: PMC2715422.
- Keilman LJ. Seasonal Influenza (Flu). *Nurs Clin North Am*. 2019 Jun;54(2):227-243. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.009. PMID: 31027663.
- The Lancet. Preparing for seasonal influenza. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):180. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30087-4. PMID: 30277872.
- Temel MK, Ertin H. 1918 Grip Pandemisi Kıssasından COVID-19 Pandemisine Hisseler. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020; 25: 63-78S.
- Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th century. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12;9-14
- Yolun M. İspanyol Gribinin Dünya ve Osmanlı Devleti Üzerindeki Etkileri. Yüksek Lisans Tezi (Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tarih Anabilim Dalı), Adıyaman, 2012.
- Morens DM, Fauci AS. The 1918 Influenza Pandemic: Insights for the 21st Century. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;195:1018-28.
- Arda B, Acıduman A. Türk’ün H1N1’le İlk İmtihanı: 1918-19 İnfluenza Pandemisinin Ülkemizdeki Görünümü. *Klinik Gelişim* 2010; 23 (3): 28-34.
- CDC. 1918 Pandemic (H1N1 virus) (<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-pandemic-h1n1.html>, erişim tarihi 29.11.2020)
- CDC. 1957-1958 Pandemic (H2N2 virus) (<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1957-1958-pandemic.html>, erişim tarihi 29.11.2020)
- TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı, Ankara 2019. (https://grip.gov.tr/depo/saglik-calisanlari/ulusal_pandemi_plani.pdf, erişim tarihi 28.11.2020)
- CDC. 1968 Pandemic (H3N2 virus) (<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1968-pandemic.html>, erişim tarihi 29.11.2020)
- Bozkurt GY, Kutlu H, Erüz ED, et al. Grip Polikliniği Verileri Işığında Pandemi İnfluenza Salgını. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2010;63(3):73-77.
- CDC. 2009 H1N1 Pandemic Timeline (<https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-pandemic-timeline.html>, erişim tarihi 29.11.2020)
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. *Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection*. *N Engl J Med* 2010; 362:1708-1719.
- Özlü T, Bülbül Y, Taşbakan S, et al. General Characteristics and Prognostic Factors of Pneumonia Cases Developed During Pandemic (H1N1) Influenza-A Virus Infection in Turkey. *Balkan Med J* 2013;30(1):68-73.
- Viboud C, Simonsen L. Global mortality of 2009 pandemic influenza A H1N1. (Commentary) *Lancet Infect Dis* 2012 ;12(9):651-3.
- Hürriyet Gazetesi. Domuz gribi aşısı uygulanmaya başladı. *Hürriyet Gazetesi Kelebek* 02.11.2009 (<https://www.hurriyet.com.tr/kelebek/domuz-gribi-asisi-uygulanmaya-basladi-12836590>, erişim tarihi 29.11.2020).