

Domuz Gribi (Pandemik İnfluenza 2009, İnfluenza 2009 H1N1)

Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Doçenti

SUMMARY: Kara A. (Department of Pediatrics). Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). H1N1 virus infection. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 42-58.

Novel H1N1 (referred to as “swine flu” early on) is a new influenza virus causing illness in humans. This new virus was first detected in the United States, but at present has been identified worldwide. The virus spreads person-to-person, probably in much the same way as regular seasonal influenza viruses, and causes similar clinical disease, including more common gastrointestinal complaints. The antiviral drugs oseltamivir and zanamivir are effective against 2009 H1N1, and the vaccine has been on the market since early fall of 2009.

Key words: influenza, swine flu, H1N1, pandemics.

ÖZET: Nisan 2009’da Amerika kıtasından başlayarak çok kısa bir sürede tüm dünyayı etkileyen, ve neden olduğu klinik tablo ile domuz gribi olarak adlandırılan yeni influenza H1N1 virüsü tamamen yeni bir influenza virüsüdür. Klinik tablosu mevsimsel influenza ile aynı özellikler gösterirken, gastrointestinal şikayetler daha sık görülmektedir. Özellikle çocukları ve yetişkinleri etkileyen 2009 H1N1 için oseltamivir ve zanamivir etkili antiviral ajanlar iken aşısının 2009 sonbaharından itibaren klinik kullanıma girmesi ile korunmanın olanaklarına da ulaşılmış olmasına rağmen aşı üzerindeki tartışmalar nedeni ile bugün hâlâ tereddüt yaşanmaktadır.

Anahtar sözcükler: influenza, domuz gribi, H1N1, salgın.

Nisan 2009 başlarında, Dünya’nın en büyük ve nüfus yoğunluğu en yüksek olan şehirlerinden Meksiko City’de sağlık birimleri, influenza sezonunun son günlerinde olunmasına rağmen, influenza vakalarının artarak devam ettiğini fark etmişlerdi¹. Aslında Meksika’da da, bizim ülkemizde ve diğer pek çok ılıman iklim ülkesinde olduğu gibi grip Eylül sonu ile Nisan, özellikle de Aralık-Mart ayları arasında görülmekte idi, ancak devam eden bu influenza aktivitesi için, o dönemde bir nedende gösterilebilmiş değildi. Ancak Amerika Birleşik Devletleri’nde Kaliforniya’nın Meksika sınırına yakın San Diego bölgesinde 17 Nisan’da iki çocuk hastada influenza benzeri klinik tablonun bildirilmesi² ve alınan örneklerde, tarih 21 Nisan’ı gösterirken, daha önce tespit edilmemiş olan, diğer influenza virüslerinden farklı influenza A, H1N1 virüsü izole edilmesi ile birlikte devam eden influenza vakalarının nedeni ortaya çıkmaya başladı. Amerika

Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’ndeki ilk çalışmalarda virüsün daha önce karşılaşmamış, tespit edilmemiş (“novel”, ki daha sonra, bir dönem için domuz gribi teriminin yerini alacak olan betimleme) bir influenza A H1N1 virüsü olduğu belirlendi. Domuz, kanatlı ve insan influenza virüslerinden genetik elemanlar içerdiği belirlenen bu yeni influenza virüsü ile, bir anda dikkatler Meksika’ya ve devam eden grip vakalarına çevrildi. Eş zamanlı olarak Kanada’daki viroloji laboratuvarlarından da Meksika’daki grip vakalarının nedeni olan virüsün domuz kaynaklı olduğu dünyaya bildirildi³. Böylece yıllardır bilim çevrelerinde beklenen ve her an geleceği söylenen influenza pandemisinin, belki de kapıyı çalmakta olduğu dünyada konuşulmaya başladı ve Dünya Sağlık Örgütü; WHO, influenza için hazırlamış olduğu pandemi planı çerçevesinde, 25 Nisan’da faz 3 olarak ilk bildirisini yaparak acil eylem konseyini topladı (Tablo I)⁴.

Tablo I. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), influenza pandemi derecelendirmesi ve hareket planı.
(<http://www.who.int/csr/disease/influenza/GIP3AideMemoire.pdf>)⁴

Faz	Tanımlama
Faz 1	Hayvanlarda dolaşan influenza virüslerinin, insanlarda hastalık yaptığını gösteren herhangi bulgunun olmaması
Faz 2	Vahşi veya evcil hayvanlarda influenzaya neden olan virüsün insanlarda hastalığa neden olduğunun bilinmesi, pandemi riskinin ortaya çıkışı
Faz 3	Hayvan veya insan-hayvan genetik materyel değişimi olan influenza virüsünün, insanlarda, sporadik veya küçük gruplar halinde hastalığa neden oluşu, ancak toplumda yayılıma neden olacak, insan-insan bulaşının olmayışı
Faz 4	Hayvan veya insan-hayvan genetik materyel değişimi olan influenza virüsünün, insandan insana geçişinin gerçekleşmesi ve toplum içinde yayılımının başlaması
Faz 5	Aynı virüsün toplum içinde yayılması ve Dünya Sağlık Örgütü'nün aynı bölgesi içerisinde yer alan iki veya daha fazla ülkede gösterilmesi
Faz 6	Faz 5'te yer alan kriterlerle birlikte aynı virüsün bir başka WHO bölgesinde yer alan ülkede de görülmesi
Tepe atak noktası sonrası	Ülkelerin çoğunda vaka sayısının, en üst noktadan, uygun kontrol yöntemleri ile düşürülmesi
Pandemi sonrası dönem	Ülkelerin çoğunda influenza rakamlarının mevsimsel influenza sayılarına, kontrol yöntemleri ile dönüşü

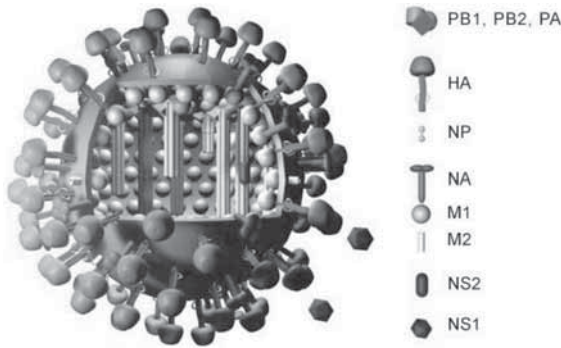
Influenza virüsleri, ortomiksovirus grubunda yer alan A, B, C, D olarak adlandırılan, farklı antijenik özellik taşıyan virüslerdir. Bu tiplendirme virüsün genetik materyaline yakın bulunan nükleer ve matriks proteinlerine göre yapılmaktadır. D sadece laboratuvar ortamında gösterildiği için, influenza virüsleri temel olarak üç grup şeklinde ele alınırlar. Ortomiksovirusler, negatif polarite gösteren tek zincirli, RNA virüsleridir ve aile; influenza virüsleri ile birlikte, balıklarda kansızlığa neden olan Isavirüs ve kenelerden bulaşan, mortalitesi yüksek memeli ensefalitlerine neden olan virüslerin yer aldığı Thogotovirüsleri'nden oluşur⁵. Bugün, tam olarak isimlendirilmemiş ve bilinen bir klinik tabloya neden olmayan birkaç ortomiksovirusün daha bulunduğu da bilinmektedir. Influenza A, B, C ise insanlarda enfeksiyonlara yol açmaktadır, D tipinin ise insanlarda enfeksiyondan sorumlu olup olmadığı kesin olarak kanıtlanmamıştır. Influenza B ve C, influenza A ile karşılaştırıldığında çok daha hafif klinik tablolara neden olmaktadır, ancak B'nin neden olduğu klinik tablo yine de aşının içerisinde yer almasına neden olacak kadar ciddi olabilmektedir. Genetik materyalin dizi analizi tüm ortomiksoviruslerin aynı kökenden geldiği göstermektedir, kalıtsal özellikleri aktaran RNA, bir bütün şeklinde değil de segmentler

halinde bulunmakta ve virüsler arasında segmentel genetik materyalin değişimine olanak tanımaktadır. Ancak bu değişim türler arasında olmamakta ancak aynı tür içinde gerçekleşmektedir. Genetik yapısı RNA şeklinde ve sekiz ayrı segmentten oluşan influenza virüslerinde (influenza C'de yedi segmentli genetik materyal bulunmaktadır), segmental genetik yapı nedeni ile genetik materyalin ürünlerinde sık değişiklikler görülebilmektedir. Bu segmentlerin değişimi özellikle influenza A'da görülürken, ciddi büyük değişimler influenza B'de gerçekleşmemektedir. Bu sıklıkla salgınların influenza A ile görülmesinin de nedenidir. Bununla birlikte morfolojik olarak elektron mikroskopik incelemede influenza A ve B birbirinden ayıramaz (Şekil 1); virüsler küresel veya filamentöz görünümde olabilir ve küresel yapıda olduklarında çapları 100 nm iken filamentöz halde, uzun eksenleri 300 nm'ye ulaşabilir⁶.

Influenza A virüsünün yüzeyinden dışarıya doğru glikoprotein yapısındaki, uzantılar; olan hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) virüsün patojenitesinde önemli rol oynar (Şekil 2)⁷. Influenza A, antijenik özellik gösteren glikoproteinlere göre alt gruplara ayrılır ve ayrıca bu dış uzantılar virüsün isimlendirilmesinde kullanılır (Tablo II) (Şekil 3). İnsanlarda



Şekil 1. Nisan 2009'da Meksika'da izole edilen influenza A H1N1'in elektron mikroskopik görünümü (www.cdc.gov)



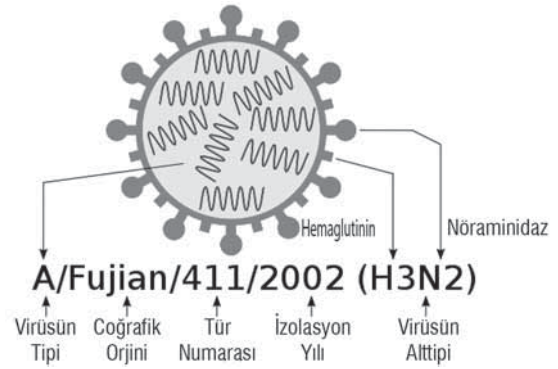
Şekil 2. İnfluenza A virüsünün, glikoprotein yapısındaki yüzey uzantılarının şematik görünümü; HA hemagglutinin, NA nörominidaz.

Tablo II. İnfluenza virüslerinin sınıflandırılması ve isimlendirilmesi.

Tip	Altgrup	Örnek
A	H1N1	A/England/1/51/(H1N1)
	H2N2	A/Japan/305/57/(H2N2)
	H3N2	A/Panama/2007/1999 (H3N2)*
B	Yok	B/great Lakes/1/54
C	Yok	C/Paris/1/67

H hemagglutinin, N nöraminidaz.

* Tip/isolasyon yeri/isolat numarası/isolasyon tarihi/ (altgrubu): A/Panama/2007/1999 (H3N2): izolasyon numarası 2007, izole edildiği yer Panama ve ilk izolasyon zamanı 1999 ve HA altgrubu 3, NA altgrubu 2.



Şekil 3. İnfluenza virüslerinin adlandırılması.

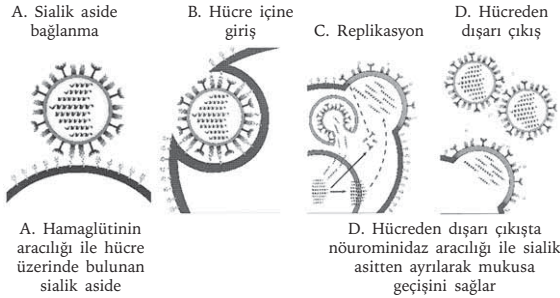
enfeksiyonlara neden olan influenza virüsü temelde üç hemagglutinin (H1, H2 ve H3) ve iki nöraminidaz (N1 ve N2) alt grubunu taşır, ancak son yıllarda kanatlılara ait HA'lerinde nadiren izole edildiği vakalar (özellikle H5), bir diğer ifade şekli ile kuş gripi vakaları da tespit edilmiştir (Tablo III). Antijen tipleri ile bakıldığında 15 HA ve 9 NA tipinin doğada var olduğu gösterilmiştir⁸, ancak bunlardan sadece belirli tipler insanlarda hastalık etkeni olabilmektedir. Bu farklılık influenza virüsünün türe özgüllüğünü belirler, bu nedenle türler arasında influenza geçişi normal şartlarda olmaz; ancak yapıdaki hızlı değişim zaman zaman (ki salgınlara neden olur) türlere arası bulaş ile sonuçlanabilir.

Bu antijenlere karşı gelişen spesifik antikorlar influenzaya karşı immün cevabı belirler. İnfluenza virüsü, vücuda girişi ile birlikte, hücreye tutunmasını, bağlanmasını HA ile sağlar, replikasyon sürecini tamamladıktan sonra hücreden çıkışı, bir diğer hücreye geçişi sırasında da NA görev alır (Şekil 4)⁵. İnflenzaya karşı gelişen immünite de, HA ve NA karşı gelişen antikorlar ile gerçekleşir, ancak bu immünite kısa süreli koruyuculuk sağlamaktadır⁹. Hem immünitinin kısa süreli oluşu, hem de her sene dolaşımda bulunan influenza virüsünün değişim göstermesi nedeni ile aşının her yıl uygulanması zorunlu hale gelmektedir. İki temel noktadan ötürü immünite kısa süreli olmaktadır. İlki yüzey proteinlerinde aminoasit yapısının %50'sine kadar mutasyon gerçekleşebilmektedir; bu da belirli ölçülerde fonksiyon korunurken, antijenik özelliğin değişimine neden olabilmektedir. Bu her sene farklı bir virüs ile karşılaşma ve her sene yeniden aşılma anlamına gelebilmektedir. Ayrıca genetik materyalin de segmentli yapıda

Tablo III. İnfluenza A virüsün, tür dağılımı hemagglütinin ve nöraminidaz alt gruplarına göre, insanlarda hemagglütinin altgruplarından 1 ve 3 yoğun olarak etken olan influenza A virüsünde tespit edilmektedir. Domuzlarda, hemagglütinin 1 ve 3 daha sık tespit edilmektedir.

Hemagglütinin	Nöraminidaz	İnsan	Domuz	At	Kanatlılar
H1	N1	HA* NA	HA NA		HA NA
H2	N2	HA* NA	HA NA		HA NA
H3	N3	HA*	HA	HA	HA NA
H4	N4		HA		HA NA
H5	N5	HA	HA		HA NA
H6	N6				HA NA
H7	N7	HA		HA	HA NA
H8	N8			NA	HA NA
H9	N9	HA	HA	NA	HA NA
H10					HA
H11					HA
H12					HA
H13					HA
H14					HA
H15					HA
H16					HA

*İnsanlarda sık izole edilen hemagglütinin alt grupları.



Şekil 4. İnfluenza virüsünün hücreye bağlanması ve yaşam döngüsü.

olduğu ve birbirinden bağımsız olarak fonksiyon gördüğü de değerlendirildiğinde, aynı anda iki influenza virüsü aynı konakta bulunacak olursa kolaylıkla segmental genetik materyal değişimi ile tamamen yeni bir virüsün ortaya çıkışına neden olabilmektedir.

İnfluenza virüsü, aslında göçebe su kuşlarının ve kanatlıların virüsüdür, ancak onlarda her zaman klinik tabloya da neden olmamaktadır¹⁰. İnsanlara geçiş, hayvanların evcilleştirilmesi ile olmuştur ve kanatlı kümes hayvanları ile iç içe yaşamayla birlikte, insanoğlu influenza virüsüyle tanışmaya başlamış, atları ehlileştirip seyahat ederek hem bu virüsleri birbirlerine taşımaya hem de atlarla birlikte gelen rhinovirüsler ile hastalıklarını yaşamaya başlamışlardır.

İnfluenza virüslerinin yukarıda saydığımız; antijenik kısımlarında değişiklik yapabilmesi, genetik segment değişikliği ile daha büyük

değişimler gösterebilmesi ve ona karşı gelişen immün cevabın kısa olması, sayısal olarak çok küçük olan toplumlarda bile varlığının uzun süre devam etmesine ve sürekli olarak yeni vakalar görülmesine neden olmuştur. Kalıcı immünite oluşturan kızamık ve çiçek gibi hastalıklar ise, hastalığa neden olduktan sonra yaşam boyu devam eden immüniteye neden oldukları için varlıklarının devamı için kalabalık toplumlara ihtiyaç duydu ve klinik tablolarını çocukluk çağında yaptı ancak influenza, daha az insanın olduğu gruplarda bile varlığını devam ettirdi ve her yaşta insanın kolaylıkla hastalanmasına neden oldu¹¹. Bununla birlikte influenzanın gerçek anlamda tanımlanması XVI. yüzyılda İngiliz Doktor Caius tarafından ter hastalığı olarak 1551'de yapılabildi¹¹. Ancak aynı dönemlerde Osmanlı Yazmaları'nda da paçavra hastalığı olarak bugünkü influenzaya benzer bir klinik tablonun tanımlandığına bilinmesinde fayda vardır. Ancak yapılan çalışmalarda influenzanın 1510, 1557 ve 1580'da Avrupa'da salgınlara neden olduğu, 1580 yılındaki salgının Afrika'ya da yayılarak kıtasal atlama yapan, bilinen ilk salgın olduğu gösterilirken; 1732, 1781'de salgınların gerçekleştiği ve 1781'deki salgının, 8-10 aylık dönem içerisinde 1782'de Kuzey ve Güney Amerika'yı etkilediği bugün için tahmin edilmektedir¹². Sonrasında XIX. yüzyılda kayıtlı olarak 1830-1831, 1833-1834 ve 1889-1890 yıllarında salgınlar olduğu bilinmektedir. İlk kez 1889 yılından itibaren Aralık ayında da

Amerika'ya ulaşan grip hastalığı için ilk çıkışın olduğu ülkenin adı kullanılmaya başlanılarak Rus Gribi ismi verilmiştir. Rus Gribi 1890'ın baharında Avustralya ve Yeni Zelanda'ya da ulaşarak tüm dünyayı etkileyen ilk salgın olmuştur. Ancak asıl bilgiye sahip olduğumuz ve elimizde kayıtların olduğu salgın ise 1918'in baharında Amerika Birleşik Devletleri'nde başlayan ve savaş döneminde askerlerin Avrupa'ya hareketleri de olduğu için kolaylıkla Avrupa'ya da yayılan 1918-1919 salgını oldu. O dönemde ülkeler savaş halinde oldukları için en iyi kayıt ve verilere sahip olan İspanya bu salgınla ilgili dökümantasyonları yaptığı içinde tarihe İspanyol Gribi olarak geçen bu salgın ile I. Dünya Savaşı'nda ölen insanlarda daha yüksek sayıda, 40 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olarak büyük bir korku yarattı. Bu korkuyu da 1957-58 yıllarında Asya Gribi ile 1.5 milyon kişinin, 1968-1969 Hong Kong Gribi ile 1 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olarak pekiştirdi ve 1977-1978 Rus Gribi ile de tekrar hatırlattı. İnsanoğlu kendisini tahmin edilebilir bu felaketten korumak için influenzayı yakından izlemeye, düzenli olarak virüsü izlemeye başladı ve izole ettiği virüslerin genetik yapılarını çıkararak olası değişikliklerle bir sonraki dönemde etken olabilecek virüslere karşı aşı ile korunmaya çalıştı. Ancak tarihten çıkarttığı ders tam olarak düzenli olmamakla beraber belirli aralıklarla influenzanın ciddi salgınlar yaptığı ve ölümlere neden olduğu için de sürekli olarak bir salgını olabileceği şeklinde idi, bu salgının kaynağı olarak da tüm salgınlarda etken olarak karşımıza çıkan influenza A'yı ve erken tahmin edebilmek için tüm hemaglutinleri taşıyabilen kuşları yakın izleme aldı. Nitekim, beklediği gibi, 1990 yılların sonunda daha önce insanlarda hastalığa neden olmayan H5N1, insanlarda izole edildi ve ciddi bir pandeminin başlayacağından korkuldu. Ancak bu yeni virüs insanlara zor bulaşmakta ve insandan insana geçmeyi beceremediği için şimdilik, ki insanoğlu ilk defa karşılaştığı için çok yüksek, %61 vaka mortalite oranına ulaşmasına rağmen çok büyük problemlere neden olmadı. Ancak kaynak olarak uzakdoğu ve kuşların salgına neden olacağı düşüncesi daha da pekişmiş oldu ve kuşlar çok yakından izlenirken, 2009'da, 1918 salgınında olduğu gibi domuzlar bu influenza salgınının nedeni oldu.

İnfluenza virüsünün gerçek anlamda izole edildiği 1930'lardan itibaren neden olduğu pandemi ve epidemilerin şiddeti insanoğlunun virüse karşı hassasiyeti ile ilişkili olmuştur,

bu da virüsün antijenik yapılarının insanlara ne kadar yabancı olduğu ile direkt olarak ilişkilidir. İnfluenza virüsünün şiddetinden bahsederken iki ayrı noktadan yaklaşılması uygun olacaktır. Birincisi virüsün ev sahibi için yıkıcı etkisi yani virüsün virölansı, ikincisi ise virüsün atak hızı bir diğer ifade şekli ile belirli sayıdaki hassas kişinin virüsle karşılaşması halinde hastalığa neden olabildiği kişi sayısıdır. Bu açılardan değerlendirildiğinde bir pandemi milyonlarca kişiyi etkileyebilir, ancak avirulan ise çok hafif klinik tablolara neden olur. Bir diğer yandan şiddetli bir salgın ifadesi ile çok az kişiyi etkileyen, insandan insana bulaşın az olduğu, ancak klinik tablo geliştiğinde hastane yatışlarına ve vakaların büyük kısmının ölümüne neden olabilen, kuş gribindeki gibi influenza salgınları da olabilir. Bu yönü ile 2009 H1N1'ini değerlendirmek için hâlâ erken olmakla birlikte ilk izlenimler, pandemiye neden olan influenza virüsünün insandan insana kolay bulaştığını ve neyseki mortalitesinin göreceli olarak düşük olduğunu göstermektedir.

Salgınları anlayabilmek için tekrar HA ve NA dönecek olursak; virüsün bu antijenik yapıları farklı tipler arasında belirli oranda benzerlik taşır, örneğin HA'lar arasında ortalama olarak (H1 ile H2 arasında olduğu gibi) %40-46 farklılık bulunmaktadır. İnsan epitel hücrelerine kolay bağlanabilen H1, H2, ve H3 iken bu farklılık nedeni ile diğer HA bu kolaylıkta bağlanamamakta bir diğer ifade şekli ile türler arası direnç ortaya çıkmaktadır. Yukarıda değindiğimiz HA ve NA değişebilme özelliklerini kısaca bir başka şekilde ele alacak olursak; bu antijenlerin herhangi birisinde olan büyük değişiklik, genetik segment değişimlerinde olduğu gibi ki antijenik şift olarak adlandırılır. Ayrıca aynı altgrup içinde gerçekleşen daha küçük değişiklikler antijenik drift olarak isimlendirilmektedir ve virüslerin hem ortamda kalmalarına, hemde her sene tekrar hastalığın görülmesine neden olmaktadır. Antijenik şift sadece influenza A'da görülürken, genellikle yıl içinde görülen antijenik drift ise hem influenza A'da, hem de influenza B'de görülebilmektedir. İnsanlarda influenzaya neden olan virüsler de 1968 yılından itibaren antijenik şift görülmemiştir.

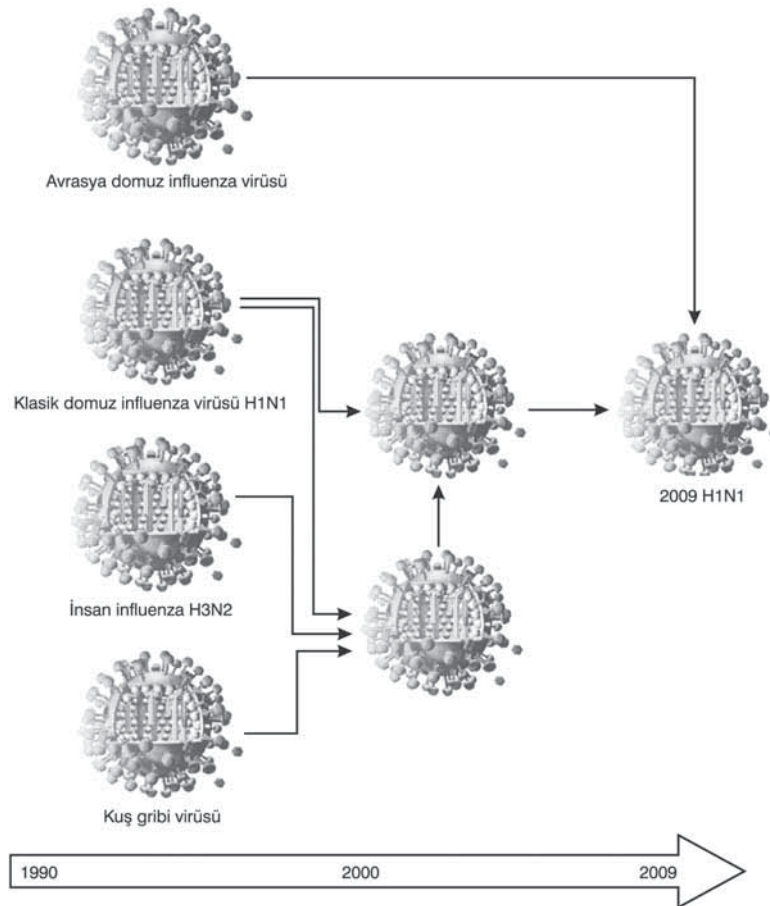
Bu antijenlerden daha belirleyici olan HA'dır ve 1918 yılındaki büyük salgındaki H1N1'de o güne kadar insanların karşılaşmadıkları bu nedenle herhangi bir şekilde immün cevapları olmayan ve insan hücrelerine kolay bağlanabilen

bir H1 ile karşılaşmaları ile gerçekleşmiştir. Bu domuzlardan gelen H1N1 günümüze kadar insanlar arasında değişiklikler göstererek, ancak gelişen immünite nedeni ile daha hafif klinik tablolara neden olarak varlığını sürdürmüştür. Daha sonrasında yeni HA girişi ile yakın tarihimizin salgınları 1957'de H2N2 Asya Gribi, 1968'de H3N2 Hong Kong Gribi şeklinde yaşanmıştır. 1977'de, 1918'dekinden farklı bir H1N1 domuz kaynaklı olarak tekrar ortaya çıkmış, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde tek tük vakalar şeklinde 2009 yılına kadar yaklaşık 170 influenza vakasına ve bir ölüme neden olmuştur¹³.

Bugün 2009 yılında ortaya çıkan H1N1, domuz gribinin genetik analiz sonuçları; virüsün üç ayrı influenza virüsünden özellikler taşıdığını ve 1918 H1N1'den gelen yapıya sahip olduğunu

göstermiştir. Ayrıntılı olarak bakılacak olursa, genetik yapısında; (a). kuşlarda influenzaya neden olan influenza virüslerinden 1979 yılında Avrupa ve Asya'da domuzlara geçen ve o tarihten itibaren domuzlarda influenza etkeni olarak devam edan virüsten iki gen segmenti, (b) uzun süredir Kuzey Amerika'da bulunan eski domuzlarda grip etkeni olan H1N1'den üç segment, (c) benzer şekilde iki gen segmentini de, Kuzey Amerika domuz gribi virüsünün üç ayrı virüsten kaynaklanmış şeklinden ve (d) son olarak bir segmenti de insanlara 1968'de kuşlardan geçen, insan influenza virüsünden aldığı 2009 yaz aylarında gösterilmiştir¹⁴ (Şekil 5).

Özellikle RNA'nın sentezi için gerekli olan polimeraz kompleksi, virüsün bulaşında önem taşıyan ve hücre üzerine tutunmasını sağlayan hemaglütinin antijeni, nükleer protein ve yapısal



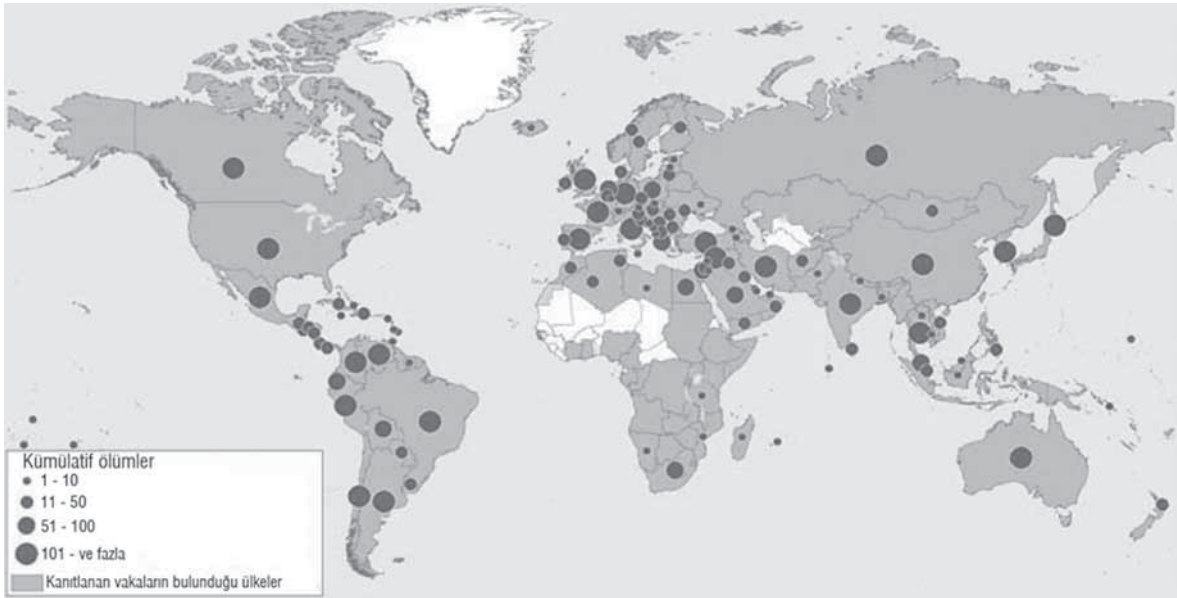
Şekil 5. 2009 H1N1'in gelişim öyküsünün şematik görünümü. 2009'da dünya genelinde salgına yol açan ve insanlardan insana bulaşan H1N1 virüsünün genetik segmentlerinden bir kısmı domuz influenza virüslerinden aşağı yukarı on yıldır bulunmaktaydı. Nörominidaz kısmının ise en az yirmi yıldır ortamda olmadığını bilmekle beraber kaynağının hangi virüs olduğunu bugün hâlâ bilmemekteyiz. Elimizdeki bilgiler 2009 H1N1'ine domuzların ev sahipliği yaparak onların vücudunda virüsün ortaya çıktığı şeklindedir.

olmayan proteinleri kodlayan genetik segmentin uzun süredir Asya-Avrupa ve Amerika'da dolaşımında bulunan H1N2'den gelmiş olması belkide insanlara kolay bulaşıyor olmasını da açıklayabilir¹⁵. Burada domuzların bu kadar büyük rol oynaması, hem kuş gribi virüsleri, hem insan virüslerini alabilmeleri ve özellikle dünyanın belirli bölgelerinde insanlarla yakın yaşamalarından da kaynaklanmaktadır.

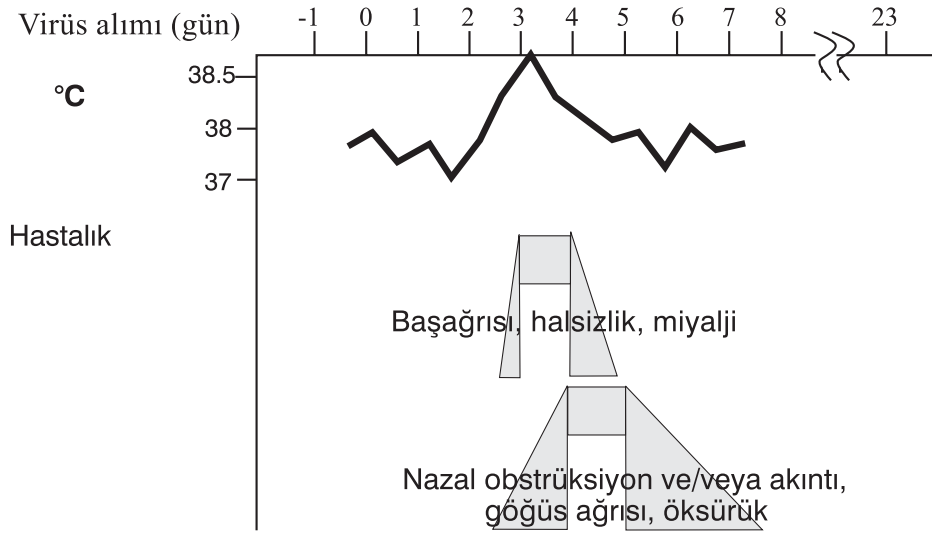
Dünya Sağlık Örgütü'nün 13 Kasım 2009'da ki açıklamalarına göre 8 Kasım 2009 tarihi itibari ile Dünya genelinde 206'nın üzerinde ülkede laboratuvarla kesinleşmiş pandemik influenza vakası tespit edilmiştir ve 6250'den fazla kayıp olmuştur¹⁶. Dünya genelinde tek tek vaka takibi yaz aylarından itibaren bırakıldığı için toplam vaka sayısı ile ilgili kesin bilgiler bulunmamaktadır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Meksika'da hastalık yaygın olarak görülmeye devam etmekte ve son üç haftanın verileri değerlendirildiğinde rakam her geçen gün artarak büyümektedir¹⁶. Tüm dünyayı etkileyen 2009 H1N1 virüsünün WHO internet sitesinde sunulan 27 Kasım 2009 tarihli coğrafik dağılımı da Şekil 6'da verilmiştir¹⁷. Vaka sayımının bırakılmış olması ve hastaneye yatışı gerekecek kadar klinik tablosu ağır olmayanlardan laboratuvar örneği alınmadığı ve Peru Sağlık Bakanlığı'nın

30 Temmuz 2009 tarihli açıklamasında, 2009 H1N1 virüsü ile enfekte olanların yaklaşık olarak %33'ünün asemptomatik¹⁸ olduğu da düşünüldüğünde vaka sayılarının ABD'de bir kaç milyonun üzerinde, dünya genelinde de 10 milyonun üzerinde olması beklenebilir. Ülkemizde ise sonbahar başına kadar genellikle dış kaynaklı (import) vakalar görülürken, vaka sayımız özellikle Ekim ortasından itibaren hızla artmaya başlamıştır. Pandemik influenza nedeni ile kaybedilen vaka sayısı ülkemizde 14 Kasım 2009 itibari ile 60'a yükselmiştir¹⁹.

Klasik olarak, influenza virüsleriyle gelişen enfeksiyon öncelikle solunum yollarını etkiler. Öksürük, burun akıntısı, sternum arkasında gelişen ağrı gibi hastalığın genel semptomları özellikle trekea ve üst bronşlardaki epitelin tamamen bozulmuş olduğunu gösterir. Genellikle viremi gösterilemez. Belirgin bir viremi olmadığı için myalji, halsizlik ve ateş gibi sistemik semptomların nedeni tam olarak açıklanabilmiş değildir (Şekil 7). Bu arada bir ayrıntı olarak belirtilmesi uygun olacaktır; viremi olmadığı için pasif immünizasyon yöntemlerinin tedavide kullanılma olasılığı yoktur. Bugün salgın yapan H1N1 influenza virüsünün neden olduğu klinik bulgular da klasik influenza virüsü ile aynıdır. Bu nedenle klinik olarak ayırım yapılmasına olanak yoktur, mevsimsel influenza virüsü genel olarak



Şekil 6. 27 Kasım 2009 itibari ile H1N1'in dünya üzerinde etkilediği coğrafi bölgeler ve laboratuvar olarak kanıtlanmış pandemik influenza ilişkili ölümler. (http://gamapserver.who.int/h1n1/cases-deaths/h1n1_casesdeaths.html erişim 31 Aralık 2009)



Şekil 7. İnflüzanın klinik gidişi.

Ekim sonu Nisan ayı aralığında görülürken, 2009 yılı içerisinde H1N1'in aktivitesi yaz aylarında da devam etmiş ve daha önceki salgınlarda olduğu gibi bir yol izleyerek sonbahar aylarında rakamsal olarak çok büyük bir artış göstermiştir. Aslında bu aşamada üç olasılığın varlığından söz edilmektedir; birincisi ve iyimser senaryoya göre, salgına neden olan H1N1, mevsimsel gribin başlangıcı ile birlikte ortadan kaybolacaktır, bir diğer ifade şekli ile kışın başlangıcı itibari ile yeni vaka sayısı çok çok azalacaktır. İkinci olasılık, virüs düşük virülansı ile mevsimsel virüsle birlikte azalan bir hızla varlığını sürdürecektir. Üçüncü ve en karamsar senaryoya göre ise insandan insana başarı ile geçen virüs değişim göstererek daha da ağır klinik tablolara ve ölümlere neden olarak ciddi, ağır bir salgın haline dönüşecektir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün Aralık ayı sonu itibari ile yaptığı

açıklamaya göre Kuzey Yarım Küre'de Aralık ayının ortalarından itibaren vaka sayısında çok ciddi azalma olmuştur. Bu özellikleri ile, Aralık ayına kadar, influenza benzeri şikayetler ile başvuran ve temas hikayesi veya vakaların göreceli olarak yoğun bölgelerde bulunma öyküsü olan kişilerde domuz gribi olasılığı düşünülmelidir. Ayrıca klasik influenzadan bir az farklı olarak gastrointestinal semptomlar bir miktar daha sık görülmektedir (Tablo IV ve Tablo V), bununla birlikte klinik şikayetleri gelişen kişilerin hemen hemen tamamında ateş, öksürük ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları dikkati çekmektedir. Bizim kendi deneyimlerimiz de bu verileri destekler şekilde ve Haziran sonu ve Kasım ayları içerisinde izlediğimiz vakaların yarısından fazlasında karın ağrısı ve yaklaşık %15-20'lik kısmında da çok kısa süreli ishal şikayetleri vardı. İnfluenza virüsü aslında üst solunum yollarında tutunarak

Tablo IV. Klasik influenzada yaş grubuna göre ön planda olan şikayetler.

Semptom	Çocuk <5 yaş	Yetişkin	Yaşlılar
Solunum	Rinit Boğaz ağrısı	Balgamsız öksürük Boğaz ağrısı	Nazal obstrüksiyon
Sistemik	Ateş Kusma İshal	Ani başlangıçlı semptomlar Ateş sıklıkla 39°C'nin üzerinde Titreme/terleme Baş ağrısı, Miyalji Ciddi ağır uzun süreli halsizlik Substernal ağrı Fotofobi ve oküler şikayetler	Ateş >38.5 °C Yorgunluk Konfüzyon

Tablo V. 2009 H1N1 ile enfekte vakaların klinik özellikleri; Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatarak takip edilen 268 hastanın ilk değerlendirme sonuçlarına göre semptomlar. (<http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillanceqa.htm>)

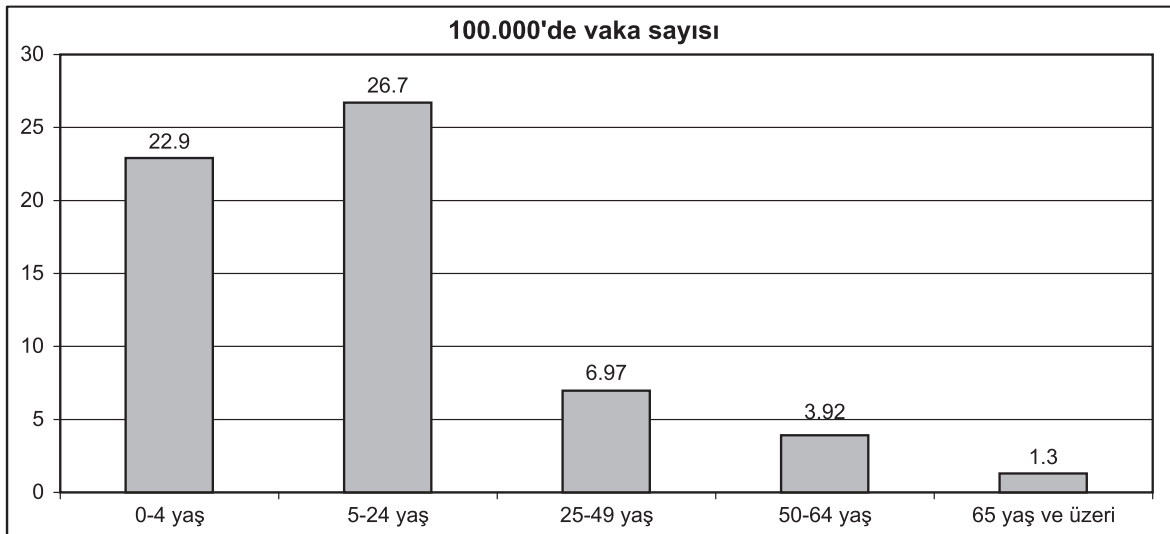
Semptom	Sayı (%)
Ateş (>39°C)	249 (%93)
Öksürük	223 (%83)
Nefes Darlığı	145 (%54)
Halsizlik/Yorgunluk	108 (%40)
Titreme	99 (%37)
Myalji	96 (%36)
Rinore	96 (%36)
Boğaz ağrısı	84 (%31)
Baş ağrısı	83 (%31)
Kusma	78 (%29)
Hışıltı ("wheezing")	64 (%24)
İshal	64 (%24)

klinik tabloya neden olmakta iken, virüs yapısındaki değişikliklerle ilk defa karşılaşıldığında gastrointestinal sisteminde etkilebildiğini iddia etmek bu verilerle çok kolay olmasa da akla yatkın bir açıklama gibi görünmektedir. Ancak vakaların klinik bulgularından söz edilirken, Peru Sağlık Bakanlığı'nın 30 Temmuz 2009 tarihli açıklamasının da dikkate getirilmesi gerekecektir. Bu açıklamada 2009 H1N1 enfeksiyonlarının %33 oranında asemptomatik geçirildiği ve bazı vakalarında çok hafif tek günlük bulgularla hastalığı geçirdiği belirtilmektedir¹⁸.

Toplum genelinde mevsimsel influenzanın atak hızı %5-10 arasında iken çocuklarda bu rakam %15-40'a kadar çıkabilmektedir ve ortalama olarak

bu enfeksiyonların %1'nin hastaneye yatması gerekmektedir. Bu Amerika Birleşik Devletleri'nin en çok vaka görülen bölgelerinden New York şehrinde hastane başvuruları ve örneklemelere telefon ile ulaşılarak yapılan 1-20 Mayıs tarihleri arasındaki taramalarda atak hızı %6 olarak bulunmuştur¹⁹. Atak hızının tam değerlendirilmesi ancak bir kaç yıl içinde yapılabilecektir, ancak bu rakam ilk izlenimlerle uyumlu ve mevsimsel influenzaya yakın görünmektedir. Ancak salgınlarda kullanılan bir başka değerlendirme ölçütü olan reproduksiyon hızı, bir diğer ifade ile bir vaka tespit edildikten sonra onun neden olduğu yeni vaka sayısı H1N1'de 1.2-1.6 arasında hesaplanırken, mevsimsel influenzada bu rakam 1.3'tür. Bu rakamlar genel olarak ifade ettikleri ise vaka sayısının bugün için her an artarak devam edeceğidir.

Yaş dağılımı olarak bakıldığında, 1918 salgınında olduğu gibi özellikle sağlıklı genç yetişkinleri ve çocukları etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin Nisan ayı ile 15 Temmuz 2009 aralığındaki verilerine göre, H1N1 virüsü ABD'de 43.771 kesin kanıtlanmış vakaya neden olmuş ve bildirimi yapılan vakalar içerisinde 100.000'de en yüksek vaka sayısı 26.7 ile 5-24 yaş grubunda olmuştur. Vaka sayısının en yüksek olduğu ikinci yaş grubu da 0-4 yaş grubundan 100.000'de 22.9 ile tespit edilmiştir¹⁶. Diğer yaş gruplarında rakamlar düşerek; 25-49 yaş grubunda 100.000'de 6.97 kişi, 50-64 yaş grubunda 3.9 kişi ve 65 yaş ve üzerinde ise en düşük rakam ile



Şekil 8. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaş gruplarına göre Nisan 2009 ile 15 Temmuz 2009 tarihleri arasında 100.000 kişide H1N1 ile klinik tablosu gelişen vaka sayısı¹⁶.

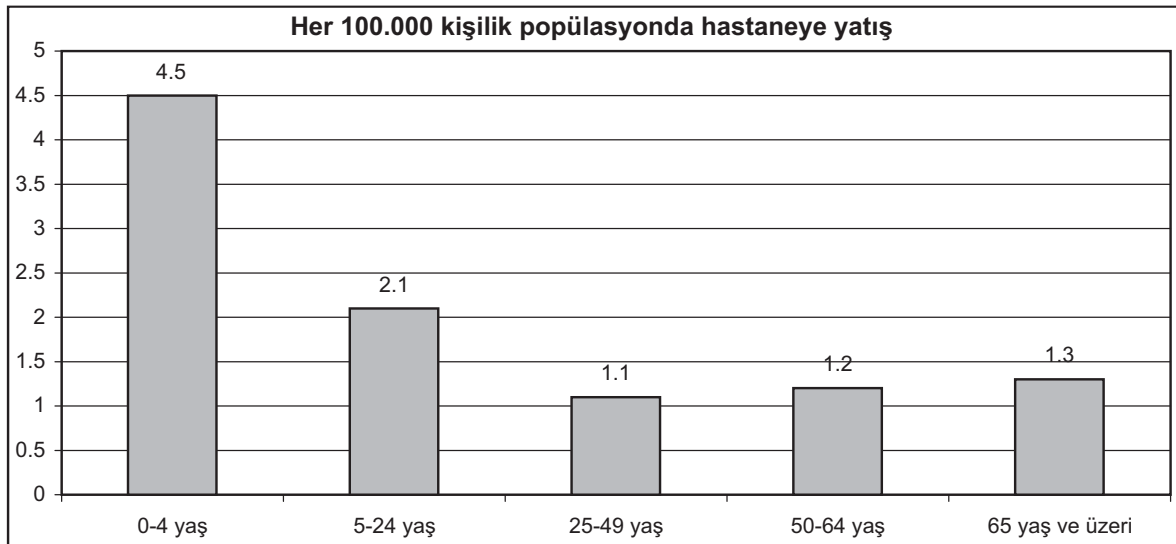
100.000’de 1.3 kişi olarak bulunmuştur (Şekil 8). Aslında yetişkinlerin “deneyimli” yaş grubunda vaka oranlarının az olması şaşırtıcı olmaması gereken bir bulgudur, aynı veriler 1918 ve 1950’li yıllardaki salgınlarda da yaşanmıştır. Eski salgınlarda ileri yaşlardaki atak hızının düşük olması, belirli yaşın üzerindeki kişilerin hayatlarının erken dönemlerinde yeni ortaya çıktığı düşünülen virüs veya onların ataları ile karşılaşmış olmaları ile gelişen immün cevaba bağlanmıştır.

Vaka sayısının, genç yetişkinlerle çocuklarda yüksek olması yukarıda belirtildiği gibi şaşırtıcı olmamıştı; ancak hastaneye yatış oranlarında da özellikle 0-4 yaş arasında, diğer yaş gruplarına göre 100.000’de 4.5 gibi yüksek oranın olması çocuklarda klinik tablonun çok daha ağır olduğunun işaretidir. Bu rakam 5-24 yaş için 2.1, 25-49 yaş için 1.1, 50-64 yaş grubu için 1.2 ve 65 yaş ve üzeri için 1.7 olarak bulunması da ilgi çekicidir (Şekil 9)¹⁶. Bu rakamların bir farklı ifadesi; biz çocuk doktorlarının diğer meslektaşlarımıza göre hastane içerisinde bu vakalarla karşılaşma olasılığımızın daha yüksek oluşudur.

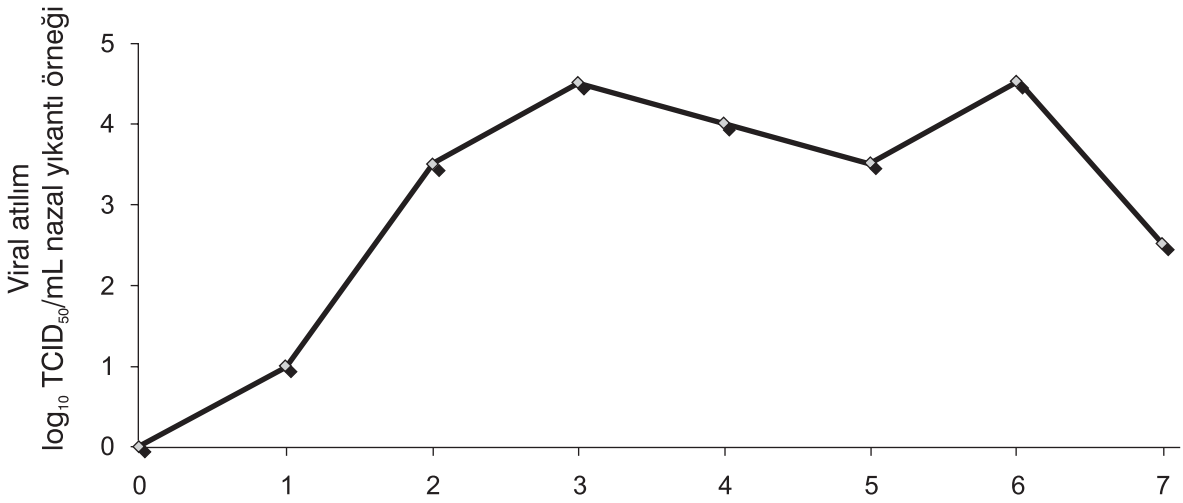
Mevsimsel influenzada altta yatan hastalığı olanlarda influenza komplikasyonlarının daha sık olduğu, hastaneye yatış oranlarının ve mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir^{20,21}. Ancak bilinen risk faktörlerinin yanı sıra, altta yatan herhangi bir hastalığı olmadan, yani sağlıklı olan, obes kişilerde de H1N1’in daha ağır ve

mortaliteyle gittiği 17 Temmuz’da Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin Yayın organında ilk kez Michigan’dan yoğun bakım hastalarından bildirildi²². Bu döneme kadar H1N1 nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenen ve ventilatöre bağlanan 10 vakanın, üçünün kaybedildiği; bu 10 vakanın dokuzu obes (yedisi aşırı obes ve ölen üç vakadan ikisi aşırı obes) olduğu belirtilmiştir²². Hem ülkemizin verilerinde hem de ABD’nin verilerinde mortalitenin çok yüksek olduğu görülen bir diğer grubu da gebeler oluşturmaktadır. Ülkemizde 500’ün üzerindeki kayıplar arasında 30’a yakınının gebe olduğu ve ABD’de de pandemik influenza ile hastalanan 100 gebeden 27’sinin kaybedildiği bilinmektedir^{13,19}.

Influenza kişiden kişiye direk temas veya nasofaringeal sekresyonlar ile kontamine olmuş materyallerin kullanılmasıyla bulaşır. Bir diğer ifade şekli ile bulaş enfekte kişilerin öksürmesi, aksırması ile virüs içeren büyük damlacıkların yakında bulunan kişiler tarafından mukozal yolla alınması ile gerçekleşir. Buradaki yakınlık 1-3 (ortalama 1.82) metre olarak kabul edilebilir. Bulaştırıcılık semptomların başlamasından itibaren en az yedi gün devam etmektedir (Şekil 10). Nadiren kişilerin influenza virüsü ile kontamine olmuş yüzeylerle temas etmesi ve daha sonrasında ellerini göz, ağız ve burunlarına götürmeleri ile de bulaşabilir. Hapşırma ve aksırma ile ortama yayılabilen influenza virüsü



Şekil 9. Amerika Birleşik Devletleri’nde yaş gruplarına göre Nisan 2009 ile 24 Temmuz 2009 tarihleri arasında, hastaneye yatırılarak takip edilen 4738 vakaya göre hastaneye yatış oranları¹⁶.



Şekil 10. Mevsimsel influenzanın atılımı.

kuruduktan sonra da canlı kalabilir, eğer dış ortam şartları uygunsa bu süre 24 saatten 48 saatte kadar uzayabilir ve tekrar aerolize olabilir. Bazı büyük salgınlarda küçük partiküllerin aerosolleşerek hava yoluyla yayılımı da önem kazanır. Bugün veriler hâlâ açık olmamakla birlikte H1N1 ile enfekte kişilerin her türlü solunum yolu salgısının, ishal ise dışkılarını bulaştırıcı kabul edilmelidir. İnfluenza virüsü alındıktan sonra inkübasyon süresi 1-7 gün arasındadır; ancak sıklıkla klinik tablo 3-4 gün içinde gelişir. İnkübasyon süresi, bir gün kadar kısa ve yedi güne kadar uzayabildiğinden, temas sonrasında, temas eden kişinin ilk günden itibaren bulaştırıcı olabileceği ve temastan sonraki en az yedi güne kadar da bulaştırıcılığının başlayabileceği düşünülerek önlem alınmalıdır.

Tanıda virüsün nasofarinksten alınan örneklerde üretilmesi veya varlığının gösterilmesi esastır. Virüs miktarı ilk 72 saatten sonra hızla azaldığı için kültür örneklerinin mümkün olduğu kadar erken alınması gereklidir. Ancak hastalığın süresi dikkate alınır, kültür çalışmaları salgınlarda virüsün tiplendirilmesi için önem kazanır. Ayrıca retrospektif olarak akut ve konvelasan dönemlerde alınan serum örneklerinde antikor düzeylerindeki değişikliklerle kesin tanı konulabilir. İnfluenza A viruslarını tespit etmeye yönelik hızlı antijen testleri 2009 H1N1 virüsünü de test edebilmektedir, hızlı kullanımı ile bugün FDA'den onay almış üç ayrı test bulunmaktadır. Ancak bu testlerin duyarlılıkları düşüktür ve yanlış negatif sonuç verebilir. Ayrıca mevsimsel influenza A ile 2009 H1N1 ayrımı her zaman net olarak yapılamadığından ileri tetkiklere ihtiyaç duyulur.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından İnfluenza A H1N1 virusunun tanısına yönelik PCR protokollerinin güncellenmiş ve uygun primer prob ve pozitif kontrolleri içeren "Swine İnfluenza PCR Test Kiti" ulusal influenza merkezlerine gönderilmiştir^{23,24}. Bugün 2009 H1N1 için ülkemizde referans laboratuvarlarda tanı nazofarinksten alınan sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile konulmaktadır. Ulusal İnfluenza Laboratuvarı olarak, Ankara Refik Saydam Hıfızısıha Merkezi'nde İnfluenza A H1N1 (swine orjin) tanısı için, CDC'nin primer ve prob dizileri ile "in house real time" PCR yöntemi kullanılmaktadır.

Mevsimsel influenzanın etkisini azaltabilen iki yöntem mevcuttur: Aşı ile immünoprofilaksi ve influenza spesifik bir antiviral ilaç ile (bir yaştan üzerindeki çocuklarda influenza A'nın profilaksisi için amantadin veya rimantadin, ayrıca oseltamivir de bir yaş üzeri çocuklarda profilaksi için kullanılabilir, zanamivir profilakside önerilmemektedir) tedavi veya kemoprofilaksi. Ancak amantadin ve rimantadinin özellikle son yıllarda influenza A'da görülen direnç nedeni ile daha az kullanılır olmuştur ve 2009 H1N1'de de etkili değildir. 2009 H1N1 için ise şu an aşı söz konusu olmadığı için kemoprofilaksi ve tedavi önerilmektedir. Üzerinde durulması gereken bir önemli noktada, 27 Nisan'da FDA onaylı olmasa da influenzaya karşı etkili ilaçların yaştan bağımsız olarak acil durum nedeni ile kullanılabileceği bilgisini ve iznini vermiş olmasıdır.

Bugün için H1N1 için gösterilmiş olan risk faktörlerinin yanı sıra beş yaşın altındaki çocuklar ve özellikle iki yaşından küçük olanlar,

teorik olarak (mevsimsel influenzada elde edilmiş bilgilere göre, ancak şu ana kadar tersi bilgiler elde edilmesine rağmen) 65 yaş ve üzerindeki “deneyimli” erişkinler ve ayrıca kronik pulmoner, kardiovasküler, renal, hepatik, hematolojik, nörolojik, nöromusküler veya metabolik hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle immünsüpresyonu bulunanlar, gebeler, uzun süreli aspirin tedavisi alan 19 yaşın altındakiler ve kimsesizler yurdu, güçsüzler evi veya yaşlı bakım evlerinde kalanların influenza yönünden artmış risk taşıdığı bilinmektedir. Bu grupların içerisinde kalanların influenzadan özellikle korunması gereklidir.

2009 H1N1 salgını ve H1N1’in bulaştırıcılığı değerlendirilirken yakın temas; enfekte kişinin normal şartlarda bakımını gerçekleştiren, aynı evde yaşayanlar, enfekte olduğu dönemlerde bu kişileri öpenler, yeme-içme malzemelerini ortak kullananlar, herhangi bir önlem almadan fizik muayene yapanlar veya bir şekilde solunum

yolu sekresyonları ile temas edenler yakın temaslı sayılmalı ve kemoprofilaksi açısından değerlendirilmelidir. Aslında salgının ilk birkaç ayında bu kişilere direkt profilaksi başlanması önerilirken, H1N1’in klinik tablosunun çok ağır gitmediği görüldükçe risk faktörlerine göre profilaksi gerekliliğine karar verilebilir.

Bu karar sırasında, salgınlarda genellikle en yüksek atak hızı okul yaşındaki çocuklarda görüldüğü akılda tutularak, toplum içinde influenzanın yayılımında çocuklar önemli rol oynadığı da bilindiğinden ve çocuk vakalarda sağlanabilecek bir azalma toplum içinde de influenzanın daha az yayılımına neden olacağından çocukluk çağında profilaksiye başlama eşiği daha aşağıda tutulabilir.

Kısaca kemoprofilaksi ve tedavi üzerinde duracak olursak; çocuklarda ve yetişkinlerde oseltamivir, yetişkinlerde de oseltamivir ve zanamivir influenzanın kemoprofilaksisinde ve tedavisinde kullanılabilir (Tablo VI ve Tablo VII).

Tablo VI. Osetalmivirin’in bir yaşından küçük çocuklarda kullanımı.

Beş gün için önerilen tedavi	
<3 ay	12 mg günde iki kez
3-5 ay	20 mg günde iki kez
6-11 ay	25 mg günde iki kez
On gün süre ile profilaksi için önerilen tedavi	
<3 ay	Önerilmez, ancak bebeğin durumuna göre karar verilmelidir (Bu yaş grubu ile ilgili veriler çok kısıtlı olduğu için)
3-5 ay	20 mg günde bir kez
6-11 ay	25 mg günde bir kez

Tablo VI. Antiviral ilaçların kullanımı.

İlaç		Tedavi	Profilaksi
<i>Oseltamivir</i>			
Yetişkin		75 mg kapsül günde iki kez beş gün	75 mg kapsül günde tek doz
Çocuk ≥12 ay	15 kg veya daha az	60 mg/gün iki doza bölünmüş olarak	30 mg günde tek doz
	16-23 kg	90 mg/gün iki doza bölünmüş olarak	45 mg günde tek doz
	24-40 kg	120 mg/gün iki doza bölünmüş olarak	60 mg günde tek doz
	>40 kg	150 mg/gün iki doza bölünmüş olarak	75 mg günde tek doz
<i>Zanamivir</i>			
Yetişkin		İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg toplam) günde iki doz	İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg toplam) günde tek doz
Çocuk		İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg toplam) günde iki doz (7 yaş ve üzeri için)	İki kez 5 mg inhalasyon (10 mg toplam) günde tek doz (5 yaş ve üzeri)

İlk bir yaşta tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır, bununla birlikte 2009 H1N1 nedeni ile FDA klinik kullanımı acil şartlar nedeni ile onaylamaktadır²⁵. Her iki ilaçla yapılan tedavinin etkin olması için semptomların görüldüğü ilk 48 saat içinde başlanması gerekmektedir. Oseltamivir ve zanamivir tedavisi; klinikteki çok az düzelmenin faydalı olacağı kişilere (yenidoğanlarda, orak hücreli anemisi, bronkopulmoner displazisi, astması, kistik fibrozu, malignansisi, diyabeti ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda), hastalığın ağır gittiği çocuklara, atletizm yarışmaları, sınavı ve benzeri özel durumu olanlara başlanabilir. Ayrıca tedavi çocuklarda ve genç yetişkinlerde daha kolay gündeme gelmelidir.

Kemoprofilaksi antiviral ajanlarla kemoprofilaksi temastan sonra (bu bilinen en son temas olmalıdır) on gün süre ile kullanılmalıdır. Kemoprofilaksi için endikasyon konmuş, olası veya şüpheli H1N1 vakası ile enfeksiyöz olduğu dönem içerisinde temas etmiş kişilere önerilmelidir. H1N1 vakaları için enfeksiyöz dönem, mevsimsel influenzada olduğu gibi semptomlar gelişmeden önceki bir gün ile şikayetlerin başlangıcından itibaren yedi günlük dönemi içerir. Çocuklar ve özellikle küçük çocuklarda yedi günlük bu sürenin daha uzun olduğu akılda tutulmalıdır.

Temas öncesi profilaksi ise özellikle sağlık personeli için, olası temastan hemen önce başlanmalı ve temastan sonraki on gün boyunca verilmelidir.

Tedavi kararı verilirken en önemli nokta hastanın klinik değerlendirilmesinin yapılarak karar verilmesidir. H1N1'in ilk günlerinde aslında tüm vakalara tedavi verilmesi tercih edilen yaklaşım iken, klinik veriler elde edildikçe ve epidemiyolojik ve demografik veriler elde edildikçe tüm vakalara tedavinin gerekmediği düşüncesi egemen olmaya başlamıştır. Burada eldeki antiviral tedavi ve üretim kapasitesinin kısıtlılığı ve toplumda yaygın bilinçsiz ve kullanımla direnç olasılığı da önem taşımaktadır. Ülkemizde de Nisan ayı sonu itibari ile Sağlık Bakanlığı çok yerinde bir kararla influenzaya karşı etkili antiviraller oseltamivir ve zanamivir kullanımını kontrol altına almış ve eczane çıkışlarını durdurmuştur. Bugün ülkemizde yaklaşık 6-8 milyon vakanın tedavisi için gerekli doz elde hazır durumdadır. Ülkemizde benzer bir kontrollü uygulama kuş gribi döneminde yaşanmıştır, o dönemde temin edilmiş olan antiviral ajanlar hâlâ

hastanelerimizde ve sağlık kuruluşlarımızda da bulunmaktadır. Oseltamivirin (süspansiyon dışındaki formlarında) raf ömrü kutu üzerinde dört yıl olmakla birlikte bu sürenin iki yıl daha fazla uzadığı da üretici firma tarafından bildirilmiştir. Nitekim Haziran ayı içerisinde, önce Japonya'dan hemen sonrasında da Çin'den oseltamivir dirençli 2009 H1N1 izolasyonu gerçekleşmiştir. Bugün Avrupa ve ABD'de oeltamivir dirençli pandemik H1N1 bildirimleri yapılmış durumdadır. Tedavi hastaneye yatışı gereken ve influenza komplikasyonları açısından (yukarıda sıralamış olduğumuz risk faktörlerine sahip kişiler) artmış risk taşıyanlara tedavi verilmesi gerekir.

Bir kez tedaviye karar verildiğinde, tedavi mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Tedavinin etkinliği semptom ve şikayetler başladıktan sonra ne kadar erken başlanırsa o kadar etkilidir. Mevsimsel influenza için 48 saat içerisinde başlanması tercih edilen uygulama şekli iken 2009 H1N1 ile ilgili net bir bilginin olmamakla birlikte, bu sürenin farklı olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte yüksek risk taşıyan, özellikle obes ve gebelerde tedavi başlangıcı daha uzun süre olsa bile tedavi verilmesi tercih edilmelidir.

2008-2009 yılı influenza mevsiminde dolaşımda bulunan mevsimsel influenza virüsü H1N1'in oseltamivire dirençli olanlar gösterilmiştir. Ancak zanamivir dirençli olmadığı da gösterilmiştir. Bu bilginin ışığında mevsimsel influenza etkinliği başladığında 2009 H1N1 etkinliği devam ederse antiviral tedavi yaklaşımında ve profilaksi için direncin izlemi gereklidir.

Antiviral ajanların kısıtlılığı ve direnç olasılığı nedeni ile hem Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) Avrupa Birliği'nde de İlaç Dairesi tarafından Haziran ayı içerisinde influenzaya karşı etkili olabilecek ajanların onay süreçlerinin çok kısıtlanacağı ve kolaylaştırılacağı açıklanmıştır. Bu dönemde influenzaya karşı etkili yeni bir ajan "BioCryst Pharmaceuticals (BCRX.O)" ilaç firması tarafından son çalışmaları tamamlanmak üzere olan ve diğer ilaçlarla "non-inferiority" çalışmalarında eşdeğer sonuçlar alınan intravenöz yolla kullanılan peramivirin ABD'de kısıtlı olarak kullanıma girmiştir.

İnfluenzadan korunmanın ve yayılımını önlemenin asıl ve en etkili yolu aşılama değildir. Ancak mevsimsel influenza virüslerinde görülen antijenik değişiklikler ve aşı ile oluşan immün

cevabında göreceli olarak kısa süreli olması nedeniyle, aşının yıllık olarak uygulanması ve influenza aşısının hangi virüs suşları ile hazırlanacağı her yıl Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden belirlenir. İnaktif ve canlı atenué influenza aşıları bulunmakla birlikte en sık kullanılan ve ülkemizde de bulunan inaktif influenza aşılarıdır. Her yılın influenza aşısı, o kış dolaşımında olması muhtemel olan influenza virüslerini temsil etmek üzere üç virüs suşu (genellikle iki tip A ve bir tip B) içerir. Aşı yüksek derecede saflaştırılmış, noninfeksiyöz (inaktif) hale getirilmiş, yumurtada üretilmiş virüs parçacıklarından yapılmıştır. Çocuk, genç ve yetişkinlerin çoğunda aşı sonrası, yüksek hemagglutinasyon inhibisyon antikor titreleri meydana gelmektedir. Bu antikor titreleri aşılardan benzer suşların veya salgın dönemlerinde ortaya çıkabilecek akraba varyantların meydana getirebileceği hastalığa karşı koruyucudur. Belirli kronik hastalığı olan çocuklarda, sağlıklı çocuklara ve gençlere göre aşı sonrası daha düşük antikor titreleri oluşturabilirler ve bu nedenle influenzaya bağlı üst solunum yolu enfeksiyonuna karşı duyarlı olabilirler. Bununla birlikte, bu çocuklarda aşılama rağmen influenza hastalığı gelişse bile, aşı alt solunum yollarının tutulumunu ve sekonder komplikasyonları önlemede etkili olabilir, böylelikle hastaneye yatırılma ve ölüm riski azaltılabilir.

Domuz gribi için de aynı durumlar geçerlidir. Ancak Tablo VIII'de özetlendiği gibi domuz gribi ile mevsimsel influenzanın neden olacağı morbidite ve mortalite karşılaştırıldığında veriler mevsimsel influenzanın etkileri çok daha ağır olduğundan mevsimsel grip aşısının üretilmesine karar verilmiştir. Böyle bir ikilem arasında kalınmasının nedeni ise dünyanın aşı üretim kapasitesi 500 milyon doz ve kısa sürede artırılması istenirse de en fazla 800-900 milyon doz olabilecektir. Bu kapasite kısıtlaması ise aşının üretim tekniğinden kaynaklanmaktadır; aşı hâlâ 1950'lerin teknolojisi ile üretilmektedir. Bir doz aşının üretilmesi için 1.2 canlı yumurtaya ihtiyaç vardır. Aşı üreten firmaların kadrolu tavuk sayısı belirli olduğu ve bu tavuklarında yapabilecekleri yumurta sayısı da belirli olduğundan bugünkü aşı üretim teknolojisi ile bu sayının artırılması mümkün görülmemektedir. Ancak 2009 H1N1 vaka sayısının artarak salgının devam etmesi üzerine belirli miktarda öncelikli gruplara yönelik 2009

H1N1 aşısının da üretilmesine karar verilmiştir. Üretim süreci ve antijen miktarı kısıtlı olduğu için aşılardan immün sistemi güçlendirici ve uyarıcı etkisi olan adjuvanlarla üretimi yapılarak istenilen rakamlara ulaşılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri erken dönemde adjuvansız aşı tercihinde bulunmuş, bu ülkenin dışında diğer tüm ülkelerde ve ülkemizde de, daha önce mevsimsel grip aşısında kullanılan adjuvan olarak sukualen içeren aşılardan kullanıma sunulmuştur. Skualen, yapısal olarak değerlendirildiğinde, doğal bir organik bileşiktir, aşılardan kullanımı köpekbalığının karaciğerinde eldesi sonrasında immün sistemi özellikle adaptif olmayan, özgün olmayan immün cevabı daha etkili ve uzun süreli uyarma özelliği nedeniyle kullanımı tercih edilmiştir. Hayvansal ve bitkisel kaynaklardan elde edilebilmektedir, aynı zamanda kolesterolün bir ara metabolitidir ve bu nedenle insan dahil, tüm yüksek canlılarda da bulunmaktadır. İnsanda kolesterol, steroid hormonlar ve vitamin D' nin doğal bir parçasıdır. Aşıların yanı sıra kozmetik ürünlerde de kullanılmaktadır.

Aşı miktarı sınırlı olduğu için, aşılardan temin miktarına bağlı olarak öncelikli gruplar değerlendirilmiş ve aşılardan planlanan risk grupları Amerika'da CDC'nin aşı öneri grubu tarafından Temmuz ayı sonunda açıklanmıştır. Öncelikli grup, gebeler, altı aydan küçük çocuklarla birlikte yaşayanlar veya bakımını yapanlar, sağlık personeli, acil servis çalışanları, altı ay ile 24 yaş arasında olanlar ve altta yatan hastalıkları veya durumları nedeniyle 2009 H1N1 komplikasyonlarının artma riski olan 25-64 yaş arasındaki kişiler olarak belirtilmiştir.

Aşının çok kısıtlı olması durumunda en öncelikli gruplar; gebeler, altı aydan küçük çocuklarla birlikte yaşayanlar veya bakımını yapanlar, sağlık personeli, acil servis çalışanları, altı ay ile dört yaş arasında olması düşünülmüş ve altta yatan hastalıkları veya durumları nedeniyle 2009 H1N1 komplikasyonlarının artma riski olan 5-18 yaş arasında olanlar olarak bildirilmiştir. Ancak ülkemizde Aralık ayına kadar yeterli aşı temin edilmiş olmasına rağmen aşıya ilgi beklenen düzeylerde olmamıştır. Ülkemizde Aralık ayının sonu itibarı ile iki milyon doz civarında aşı uygulanmıştır. Aşı ile ilgili görülen yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk hissi, aşı yerinde ağrı-kızarıklık-şişlik, ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı, ensedekoltukaltında-kasıkta lenfadenopati (çok daha seyrek olmak üzere) şeklinde bildirilmektedir.

Tablo VIII. 2009 H1N1 (Domuz Gribi) ile 1918 pandemisi, kuş gribi ve mevsimsel gribin bazı özelliklerinin karşılaştırılması.

	2009 H1N1	Mevsimsel influenza	1918 Pandemi influenzası	Kuş gribi (H5N1)
İnsidansı	Nisan 2009'a kadar sporadik	%5-20	%30	
Dünya genelinde*	160'dan fazla ülkede 1 milyondan fazla	3-5 milyon ağır vaka	Yaklaşık 500 milyon	15 ülkede 423 vaka
Dağılımı	160'dan fazla ülke tüm kıtalar	Tüm dünya	Dünya geneli	15 ülke (Asya-Avrupa-Afrika)
Reprodüksiyon oranı**	1.2-1.6	1.3	2-5	İnsandan insana bulaş kesin olarak gösterilmiş değil
Yaş dağılımı	Ortanca 20 (Vakaların %60'ı 18 yaş ve altı)	En yüksek oran çocuklarda	En yüksek oran çocuk ve genç yetişkinlerde	Ortanca 14 (Vakaların ağırlığı çocuklar ve genç yetişkinler)
Klinik tablo	Vakaların, %80'inden fazlasında öksürük, ateş, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, titreme ve kas ağrısı, daha seyrek olarak (yaklaşık vakaların %50'sinde) bulantı, karın ağrısı ve ishal	İnfluenza benzeri klinik tablo, ateş ve öksürük (boğaz ağrısı olabilir veya olmayabilir)	Çok hızlı gelişen ve ilerleyen pnömoni	Ateş, boğaz ağrısı, burun akıntısı, öksürük, solunum sıkıntısı, vakaların yaklaşık %50'sinde gastrointestinal semptomlar. Hasta veya ölü kümes hayvanı ile temas hikayesi
Pnömoni	%2	Primer; seyrek ancak çok ağır, Sekonder; Streptococcus pneumonia %50, MRSA %20	%5-10	%58
Hastaneye yatış	%9	Özellikle ileri yaştakiler (ABD'de 200.000 yatış/yıl)	Çok fazla	Hemen tamamı
Vaka ölüm oranları***	Dünya geneli %1.1 ABD %0.11	250.000-500.000 36.000	50-100 milyon 700.000	258 ölüm (%61)
Korunma****	Aşısı henüz yok	Yıllık hazırlanan aşı	Vakaların karantiyaya alınması	İlk aşı ABD'de Nisan 2007 onay aldı
Tedavi	Oseltamivir veya zanamivir	İnfluenza B için Oseltamivir veya zanamivir; İnfluenza A için Zanamivir veya Oseltamivir ile adamantan	Konvelesan vakalardan elde edilen kan ürünleri	Büyük olasılıkla mevsimsel influenzadan daha yüksek dozlarda ve daha uzun sürelerle oseltamivir

* 1 Ağustos 2009 tarihi itibarı ile.

** Dökümente edilmiş bir vakaya karşı gelişen yeni vaka sayısı.

*** Mayıs 2009 sonu itibarı ile.

**** El yıkama en temel ve etkili korunma yöntemidir.

Ayrıca, aşı yan etkisini izleyen diğer ülkelerinde verilerine bakıldığında ellerde ayaklarda uyuşma, uykusuzluk, huzursuzluk, ishal, kusma, mide ağrısı ve kaşıntı-döküntünün de görülebileceği bilinmektedir.

Aşıdan sonra en çok korkulan Guillain-Barré sendromu riskidir. Aslında bu korkuya neden olan da A/New Jersey/1976 domuz gribi aşılması sonrası sekiz hafta içinde Guillain-Barré riskinin arttığı şeklindeki gözlemdir. O dönemde ileri sürülen risk yaklaşık 1:100.000. (yaşla artışı da ileri sürülmüştür), ancak daha sonra yapılan incelemeler ve Dünya Sağlık Örgütü'nün değerlendirmesi böyle bir riskin bulunmadığı ve rakamların beklenen Guillain-Barré rakamlarından farklı olmadığı ve pandemik influenza aşısı ile mevsimsel influenza aşılması arasında da fark bulunmadığı şeklindedir.

İnflüzanın önlenmesi için öksürürken ve hapşırırken burun ve ağzın mümkünse kağıt mendil ile kapatılması ve mendilin kullanım sonunda çöp kutusuna atılması gerekir. Her fırsatta ellerin sabun ve su ile yıkanması gereklidir. Alkol bazlı el temizleyicilerde korunmada etkilidir. Ellerin gözlerle teması, burun içine sokulması ve ağız içine alınmasına engel olunmalıdır. Eğer influenza benzeri bulgular gelişir ise (ateş ile birlikte öksürük veya boğaz ağrısı ve diğer şikayetlerden burun akıntısı, eklem kas ağrıları, titreme, halsizlik, kusma veya ishal varsa), ciddi problemi yoksa evde kalınmalı (yedi gün veya şikayetler düzeldikten sonra en az 24 saat, bu sürelerden hangisi daha uzun ise o tercih edilmelidir) ve sağlık kuruluşlarına gerekli ise telefon ile ulaşılması tercih edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de bu amaçla ücretsiz 24 saat hizmet veren uzmanlara da ulaşılabilen telefon danışma hatları kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 184 numaralı sağlık danışma hattı bu amaçla da kullanılmaktadır.

Korunma amacı ile maske kullanımı, solunum yolu patojenlerinden korunmada ilk akla gelen yöntemlerdendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'de bu amaçla maske ve daha yoğun temas ve yüksek risk durumunda N95 (Şekil 11) olarak adlandırılan çok daha küçük gözenekleri ile daha küçük partiküllerin ve en küçük virüslerin bile geçişine izin vermeyen maskelerin kullanım önerilerini yayınlamıştır^{24,25}.

Bugün için klinik tablosu mevsimsel influenzadan daha ağır olmayan 2009 H1N1'e karşı hazırlıklı olmamız ve korunmanın temelini sosyal hijyen (öksürürken, aksırırken ağız ve burnun kağıt mendille kapatılması, kağıt mendile ulaşılmıyorsa ağız ve burun omuz-dirsek ile kapatılmalıdır (Şekil 12) davranışları ve sık el yıkama alışkanlığı olduğunu hatırlamamız gereklidir.



Şekil 11. N95 maske örnekleri.



Şekil 12. Öksürürken ağızı kapatmak ve çevredekiileri korumak için omuz ve dirsek arası ağzın önünü örtecek şekilde hareket edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Outbreak of swine origin influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 467-470.
2. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 400.
3. http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/8083179.stm (erişim 31 Temmuz 2009).
4. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/GIPA3AideMemoire.pdf>.

5. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl): D49-53.
6. Palese P, Shaw ML. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
7. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine* 2002; 20: 3068-3087.
8. Schweiger B, Zadow I, Heckler R. Antigenic drift and variability of influenza viruses. *Med Microbiol Immunol* 2002; 191: 133-138.
9. Garulli B, Castrucci MR. Protective immunity to influenza: lessons from the virus for successful vaccine design. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 689-693.
10. Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 188-195.
11. Crosby AW. Influenza. In: Kiple KF (ed). *The Cambridge World History of Human Diseases*. New York: Cambridge University Press, 1993: 807-811.
12. Mulder J, Hers JF. Influenza. Groningen (The Netherlands) Wolters-Noordhoff, 1979.
13. www.flunet.com.
14. Cohen J. Swine flu outbreak. New details on virus's promiscuous past. *Science* 2009; 324: 1127.
15. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 115-119.
16. Pandemic (H1N1) 2009 update 74 http://www.who.int/csr/don/2009_11_13/en/index.html (erişim 14 Kasım 2009).
17. http://gamapserver.who.int/h1n1/cases-deaths/h1n1_casesdeaths.html (erişim 31 Aralık 2009).
18. <http://eldiario.pe/el-33-de-personas-con-influenza-ah1n1-no-presentan-sintomas-revelan> (erişim 30 Temmuz 2009).
19. <http://www.grip.saglik.gov.tr/> (erişim 31 Aralık 2009).
20. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/background.htm> (erişim 30 Temmuz 2009).
21. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009; 58 (No: RR-8).
22. Centers for Disease Control and Prevention. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR* 2009; 58; 749-752.
23. World Health Organization. Guidance to influenza laboratories diagnosing swine influenza A/H1N1 infections of current concern, 25 April 2009. (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/swineflu_guidance_labs_20090425.pdf).
24. World Health Organization. Viral gene sequences to assist update diagnostics for swine influenza A(H1N1), 25 April 2009. (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/swineflu_genesequences_20090425.pdf).
25. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm#E>.