

*Panel 10 sunuları*

**İNFLUENZA EPİDEMİYOLOJİSİ VE KORUNMA**

Yöneten: **Selim BADUR**

- İnfluenza epidemiyolojisi  
**Selim BADUR**
- İnfluenza tedavisi  
**Volkan KORTEN**
- İnfluenzadan korunma  
**Yıldız CAMCIOĞLU**

## İNFLUENZA EPİDEMİYOLOJİSİ

Selim BADUR

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı,  
İSTANBUL  
selimbatur@hotmail.com

### ÖZET

*Epidemiler sırasında yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açmasının yanı sıra, olası bir pandemiye neden olabileceği de kabul edilen grip, tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Etken olan influenza A, B ve C virusları, segmente RNA içermeleri nedeniyle genetik değişkenliğe yatkındırlar; nitekim influenza A ve B suşlarında görülen minor farklılaşmalar sonucu epidemiler, daha major farklılaşmalara açık olan influenza A suşları ile pandemiler görülebilir. İnfluenza aktivitesinin izlenmesinde laboratuvar bulgularının yanı sıra morbidite verilerinin takip edilmesi gerekmektedir. Bu yazıda influenza epidemiyolojisi ve geçtiğimiz son iki grip mevsiminde ülkemizde gerçekleştirilen bir pilot sürveyans çalışmasının sonuçları ile izole edilen suşların tiplendirme bulguları tartışılmıştır.*

**Anahtar sözcükler:** epidemiyoloji, grip, influenza

### SUMMARY

#### Epidemiology of Influenza

*Flu is a major public health issue because of its morbidity and increased mortality observed during epidemics, and because it may develop into a pandemic. A, B and C influenza viruses are RNA segmented viruses with high genetic plasticity including drift leading to new A and B variants responsible for epidemics, and shift resulting in a new type A viruses responsible for pandemics. For influenza monitoring, the use of laboratory data usually in combination with morbidity data from primary care facilities is common. In this article, epidemiology of influenza and results of a pilot surveillance study, completed in the past two flu seasons in Turkey, and typing of isolated influenza strains have been discussed.*

**Keywords:** epidemiology, flu, influenza

Bazılarınca gereksiz yere abartıldığı ileri sürülen, aksi düşüncede olanların ise yakın bir gelecekte ölümcül pandemilere yol açacağını savundukları, toplumda hızla yayılan akut solunum yolu enfeksiyonu: **GRİP**... Pandemiler arası dönemlerde, her yıl ortalama olarak dünya nüfusunun % 5-30'unu tutan gripin neden olduğu komplikasyonların ve bazı özel gruplardaki yüksek mortalite oranlarının yanı sıra; ülkeleri ciddi boyutlarda etkileyecek şekilde ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir. 1930'lu yıllara dek etiyolojisi bilinmeyen grip tablosundan, influenza viruslarının sorumlu olduklarının saptanması, bu yıllarda Smith ve arkadaşlarının etkeni izole etmeleri ile gerçekleşmiştir. Sonraki dönemde influenza viruslarının A, B ve C harfleri ile gösterilen üç tipi belirlenmiş; üretim için uygun hücre kültürü sistemleri geliştirilmiş ve nihayet etkenin hemagglütinasyon özelliği belirlenerek serolojik

çalışmalar mümkün kılınmıştır<sup>(12)</sup>. Bugün gelinen noktada grip olgusu, sosyal ve ekonomik boyutları olan, özellikle sanayileşmiş toplumlarda ülke ekonomisine getirdiği yüklerin hesaplandığı bir gerçek olarak karşımızdadır<sup>(9)</sup>. Bu yazıda, grip konusunun önemine, izlem stratejilerine, ve son iki grip sezonunda İstanbul Tıp Fakültesinde gerçekleştirilen sürveyans çalışmasının sonuçlarına değinilecektir.

İnfluenza viruslarının neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonları, eski dönemlerden beri salgınlara, hatta dönem dönem ölümcül pandemilere yol açma özelliği ile bulaşıcı hastalıklar arasında özel bir yere sahiptir. Yüksek ölüm oranlarına örnek olarak 1918-1919 yıllarında ortaya çıkan ve **İspanyol gribi** olarak tanımlanan pandemi sürecinde yaklaşık 40 milyon kişinin yaşamını yitirdiğini; bu dönemde yapılan savaşlarda askerler arasındaki influenzaya bağlı ölüm

oranlarının ise bazı ordulara % 80'lere ulaştığını söyleyebiliriz. Bu salgından günümüze kadar geçen sürede birazdan çeşitli özelliklerine değineceğimiz bir dizi epideminin ortaya çıkması; ileri yaş gruplarında gözlenen mortalite oranının yüksek olması; son yıllarda influenza sorununun özellikle gelişmiş ülke ekonomilerini etkileyecek biçimde iş gücü kaybına yol açtığı hesaplanması; bu önemli infeksiyon hastalığına karşı etkili bir aşının bulunmuş olması ve nihayet bir dizi anti-viralin kullanıma girmesi, konuyu önemli kılan olgulardır<sup>(7)</sup>.

**İnfluenza epidemiyolojisi** konusunun daha iyi kavranabilmesi amacıyla, her şeyden önce etken virusların değişkenlik özelliği gösteren antijenik yapısına kısaca değinmek uygun olacaktır<sup>(11)</sup>. *Orthomyxoviridae* ailesinden RNA virusları olan grip etkenleri, internal proteinlerinin (nükleoprotein - NP- ve matriks -M-) antijenik özelliklerine göre üç tipe ayrılırlar: İnfluenza A, influenza B ve influenza C. Bu viruslardan, insanın yanı sıra domuz, at, fok gibi memelilerden ve çeşitli kanatlılardan izole edilmiş olan influenza A virusu, aralarında en az % 30 oranında amino asit sekans farklılığı bulunan çeşitli subtiplere ayrılır. Virusun tiplendirilmesinde ve böylece dağılımının izlemesinde önemli olan yapılar, 120 nm çapındaki sferik partiküllerin yüzeyinde dikensi çıkıntılar şeklinde yer alan **hemagglütinin** (HA veya H) ve **nöraminidaz** (NA veya N) glikoproteinleridir; bugüne dek 16 adet **HA** ve dokuz adet **NA** subtipi saptanmıştır. İşte bu farklı HA ve NA yapıların yan yana gelmesi sonucunda değişik kombinasyonlarda virus subtipleri ortaya çıkmaktadır. Bu subtiplerin tamamı su kuşlarında bulunmaktadır; diğer bir tanımlamayla influenza A suşlarının doğal kaynağı su kuşlarıdır. İnfluenza A ile kıyaslandığında çok daha az oranda değişkenlik gösteren influenza B virusu özellikle insandan, ender olarak foklardan; C virusu ise insan, köpek ve domuzlardan izole edilmiştir. Her ne kadar çeşitli kanatlıların, influenza A suşlarının gerçek rezervuarları oldukları kabul edilirse de, kanatlılardan insanlara direkt bulaş ender olarak bildirilmiştir; örneğin 1997 yılında Hong Kong'da ortaya çıkan ve milyonlarca tavuğun imhasını gerektiren salgın sırasında, çiftliklerde çalışan 18 bakıcının infekte olduğu ve bunlardan altısının kaybedildiği bildirilmektedir. Buna karşılık direkt bulaş açısından ciddi bir kaynak oluşturmayan kanatlıların, epidemiyolojik açıdan önemli oldukları; özellikle göçmen kuşların belirli dönemlerde kıtalar arası hareketleri ile influenza suşlarının evrensel yayılımında rol oynadıkları saptanmıştır<sup>(3)</sup>. Göç sırasında, farklı coğrafi bölgelerden gelerek, değişik yönlerde doğru yol alacak olan kanatlıların başka canlılar ile aynı dinlenme alanlarını kullanmaları sonucunda, farklı virus tiplerinin karışımı ve sonuçta yeni hibrid suşların ortaya çıkması söz konusu olur. Kanatlıların sindirim sisteminde yer alan ve dışkıları ile atılan viruslar, civardaki yerel kümes hayvanlarını infekte etmelerinin dışında, örneğin domuzlar gibi diğer bazı canlılara bulaşabilirler; dönem dönem influenza A suşlarında

gözlenen yeni subtiplerinin ortaya çıkışı bu tip memelilerde meydana gelir. Nitekim domuzların trakea hücrelerinde, hem kanatlılarda rastlanılan influenza suşlarının birleşebileceği (Neu Aα 2,3 Gal), hem de insanlardan izole edilen suşların bağlanabileceği (Neu Aα 2,6 Gal) iki ayrı tip reseptörün varlığı saptanmıştır; domuzlardan izole edilen suşların insan ve kanatlılarda rastlanılan virusların karışımı olduğu gösterilmiş ve türler arası bulaşta bu hayvanların önemli rolleri olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgular, özellikle tarım sektöründe çalışan insanların, domuz ve kümes hayvanları ile yakın ilişki içinde yaşadıkları bilinen Çin gibi bazı Asya ülkelerinin, epidemilere yol açan yeni subtiplerin ortaya çıkış kaynağını oluşturmaları olgusunu gündeme getirmektedir<sup>(4)</sup>. Sonuç olarak genel anlamıyla subtip değişimlerinin, iki farklı kaynaktan gelen suşların karışımı için uygun bir biyolojik ortam oluşturan domuzlarda gerçekleştiği kabul gören bir yaklaşımdır.

Günümüzde influenza A suşlarının 16 HA ve dokuz NA tiplerinin tümüne kanatlılarda rastlanıldığı saptanmışken, insanlarda özellikle H1, H2, H3 (ender olarak H5 ve H9) ile N1 ve N2 tiplerinin kombinasyonları görülmektedir. Kanatlıların tüm subtiplerin rezervuarı oldukları, domuzlar gibi bazı memelilerin ara konak rolü oynadıkları ilkesinden hareketle, insanlar arasında gözlenen ve çeşitli dönemlerde ağırlık kazanan virus tiplerinin evrimini incelemek; değişimin oluşumu konusunda bazı savlar ileri sürmek olasıdır. Örneğin 1900'lere kadar, insanlarda **H2N2** ve **H3N8** suşlarının yaygın olarak bulunduğu; 1918 yılına kadar geçen sürede kanatlılardan gelen suşun insanlara bulaşması sonucu **H1N1** tipinin ortaya çıktığı; İspanyol tipi olarak tanımlanan bu suşun Amerikan birlikleri tarafından Kuzey Amerika'dan Avrupa'ya taşınıp, 1918 salgınına yol açtığı kabul edilmektedir. 1957 **Asya gribi** salgınında ise, H1N1 suşu ortamdan çekilmiş; yerini, üç geni ördekte, diğer beş geni insanda var olan viruslardan alan yeni bir subtip: H2N2 ortaya çıkmıştır. 1968 yılındaki **Hong Kong** gribinde yine ördek kökenli iki yeni genin devreye girmesi ile **H3N2** tipi oluşmuş; 1977 **Rusya gribinde** ise, 1918'lerin suşu olan ve bir görüşe göre laboratuvarından yayılan H1N1 tipine yeniden rastlanılmıştır. Bu tarihten günümüze dek, insanlardan genellikle H1N1 ve/veya H3N2 subtiplerinden suşlar izole edilmektedir<sup>(2)</sup>.

İnfluenza epidemileri bir-üç yıllık aralarla ve daha çok ılıman iklimin hüküm sürdüğü bölgelerde görülür. Bu arada yukarıda değindiğimiz şekliyle, 20.yüzyılda bazı büyük pandemilere de rastlanıldığı bilinmektedir. Bir influenza salgınının pandemi olarak değerlendirilmesi için, epideminin bazı özellikler taşıması gereklidir; her şeyden önce, yerkürenin belirli bir bölgesinde ortaya çıkan salgın, tüm dünyaya yayılmalı ve infekte kişi sayısındaki artışa paralel olarak, mortalite oranlarında da belirgin bir çoğalma gözlenmelidir. Ayrıca, pandemiler yeni tip influenza A suşları ile meydana gelir. Söz

konusu yeni virus tipi, salgın öncesi toplumda var olan viruslardan farklıdır ve bu farklılık basit bir nokta mutasyonu sonucu değil de (antijenik değişme-drift), köklü bir değişimin (antijenik kayma-shift) ürünü olmalıdır.

### **İnfluenza A suşlarında genetik değişim**

1918 pandemisinin ağır sonuçlarını takiben grip konusunda yoğun çalışmalar başlatılmış; 1920’li yıllarda Richard E. Shope filtrelerden geçebileceğini gösterdiği etkenin bir virus olduğunu belirlemiş; 1933 yılında ise Londra-National Institute for Medical Research kuruluşunda Willson Smith, Sir Christopher Andrews ve Sir Patrick Laidlaw insandan alınan örneklerden etkeni izole etmişlerdir. Sonraki çalışmalar A suşlarındaki değişkenlik özelliği üzerinde yoğunlaşmış; sonuçta HA ve NA genlerinde replikasyon başına tek bir nükleotiddeki mutasyon sıklığı  $10^{-5.5}$  olarak saptanmıştır. Replikasyonda rol oynayan RNA polimerazın özelliğine ve ekzonükleaz aktivitesinin bulunmayışına bağlı olarak ortaya çıkan bu mutasyon yoğunluğu, aslında diğer RNA viruslarında gözlenenenden pek farklı değildir. Ancak özellikle iki değişim tipi influenza A suşları için önem taşır: a) Nokta mutasyonları sonucu HA ve NA bölgelerinde minor antijenik farklılaşmaya bağlı olarak ortaya çıkan yeni türevlerin oluşumu (**antigenic drift**); b) daha ender görülmesine karşın, sonuçları ciddi olan ikinci değişim şekli ise, iki farklı konaktan gelen suşların aynı canlıyı infekte etmeleri durumunda yeni türlerin ortaya çıkmasıdır (**antigenic shift**).

HA ya da NA genlerinde gözlenen nokta mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan yeni türevlerin oluşumu, önceden var olan nötralizan antikorların yeni yapıyı tanımamasına ve sonuçta, konağın değişime uğramış bu suş ile infekte olmasına yol açar. Buna karşılık yeni türlerin oluşumu daha köklü değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmakta ve sonuçta bilinen büyük pandemilerin etkenini oluşturmaktadır. Bu major subtiplerin ortaya çıkış aşamaları ayrıntılı olarak incelendiğinde bazı ortak noktalar göze çarpmaktadır. Örneğin pandemilere neden olan yeni subtipler aniden ve genellikle kanatlılarla insanların yaygın biçimde yakın temasta oldukları Uzak Doğu Asya’da ortaya çıkmakta; mevcut suşlardan belirgin antijenik farklılık göstermekte ve ortaya çıkan yeni tiplerin özellikle son yıllarda H1, H2 ve H3 subtipleri ile kısıtlı kaldıkları anlaşılmaktadır. Yapılan filogenetik incelemeler, yeni subtiplerin o an için insanlarda gözlenen suşlar ile, kanatlılardaki influenza suşlarının ortak ürünü şeklinde ortaya çıktığını göstermektedir. Örneğin 1957 yılında beliren H2N2 Asya suşu kanatlılardan kaynaklanan HA, NA ve PB1 genleri ile daha önceki yıllarda insanda gözlenen suşların beş geninin ortak ürünü şeklinde ortaya çıkmıştır. Ender de olsa, yeni subtip belirmesinde bir diğer olasılık, kanatlılardan veya memelilerden insana direkt bulaş olasılığıdır; **H5N1** ve **H9N2** viruslarının insandan izole edilmiş olması bu görüşün kanıtıdır. Yeni tiplerin oluşum

mekanizması ile ilgili sonuncu olasılık ise, H1N1 Rusya suşunun bir süre sonra yeniden belirmesi örneğinde olduğu gibi, bir dönem epidemilere yol açan virusların, belirli bir süre adeta baskılanmış şekilde sessiz halde ve değişime uğramaksızın bir köşede kalması ve sonra aniden tekrar önem kazanmasıdır; örneğin H1N1 subtipi 59 yıl süreyle ortadan kaybolmuş ve 1977 Mayıs’ında, tekrar sahneye çıkmıştır. Bilinen bir subtipin yıllar sonra tekrar belirmesi, **antijenik “recycling”** olarak tanımlanır<sup>(1)</sup>.

### **İnfluenza viruslarının bulaş yolları**

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

**b) İnsandan insana bulaş:** Geniş çapta epidemilere yol açtığı bilinen influenza viruslarının persistan veya latent infeksiyonlara neden olduğunu gösteren herhangi bir bulgu mevcut değildir. İnsandan insana bulaş, infeksiyonun akut döneminde ve solunum yolları salgıları ile, aerosol yoldan olmaktadır. Özellikle öksürme, aksırma, hapşırma gibi eylemler sırasında etrafa saçılan ve ortalama 2 µm çapındaki damlacıklar virüsün bulaşmasında rol oynarlar. Bu yoldan etkeni alan duyarlı kişinin trakeobronşial epitel hücrelerinde çok süratle ve yoğun biçimde virus replikasyonu gerçekleşir; sonuçta solunum yollarındaki çok sayıda hücre kısa sürede infekte olur ve bulaştırıcılık dönemi başlar. Hastalık belirtilerinden ortalama 24 saat öncesinden başlayan virüsü yayma özelliği, zaman içinde azalarak 15 gün kadar sürer. Bu arada: belirli bir toplumda söz konusu olan bağışıklık oranı, yöredeki aşılınmışların oranı ve infeksiyona ilk yakalananların yaş grubu, oluşacak salgının şiddetini belirleyen faktörlerdir. Genellikle okul öncesi ve okul çağı çocukları, bir toplumda influenza viruslarının yayılmasında en önemli “vektör” grubunu oluştururlar. Örneğin 1957’de Asya suşunun (H2N2) ve

1968'de Hong Kong suşunun (H3N2) neden olduğu epidemilerin, Eylül-Ekim aylarında, yani okulların açılması izleyen günlerde ortaya çıkmış olması rastlantı değildir. Ayrıca ilk salgına yol açan H2N2 suşunun NA bölgesine ait ortak antijenik yapı nedeniyle, 1968 yılında H3N2 tipinin yol açtığı epideminin ilk yılında mortalite oranının daha düşük olması, salgının şiddeti açısından toplumdaki bağışık birey oranının önemini gösteren bir bulgudur<sup>(2,5)</sup>.

### **İnfluenza epidemilerine etki eden parametreler**

Grip salgınlarnın iki tür epidemiyolojik özellik gösterdiği bilinmektedir; a) Yeni subtiplerin etken olduğu ve pandemi tipi salgınlarn görüldüğü form; b) Yeni türevlerin rol oynadığı ve intrapandemik dönemlerde, sporadik infeksiyonlar ya da salgın veya epidemi şeklinde tanımlanan form.

Doğal olarak pandemi söz konusu olduğunda toplum genelinde immünitenin zayıf olması, bulaş olasılığının fazlalığını ve buna bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite oranlarını beraberinde getirmektedir. Buna karşın toplumda var olan suşlardaki antijenik değişim sonucu ortaya çıkan yeni türevler, kısmi bağışıklık ile karşılaşmalar ve sonuçta daha düşük morbidite ve mortalite ile seyreden küçük çaplı salgınlarn söz konusu olur; bu tür bir gelişme hemen her yıl ve özellikle kuzey yarımkürede sonbahar-kış aylarında; güney yarımkürede ise Mayıs-Eylül aylarında ortaya çıkar. Grip salgınlarnın, etkenin kolaylıkla bulaşması nedeniyle, aile içinde; askeri birlikler veya huzurevleri gibi kapalı ortamlarda bir arada yaşanan yerlerde kolaylıkla yayıldığı bilinmektedir. Benzer koşulların söz konusu olduğu sağlık kuruluşlarında, aynı nedenlere bağlı olarak, influenza viruslarının hastane infeksiyonlarına da kolaylıkla neden olabilecekleri gösterilmiştir. Bu tip infeksiyonların kaynağını, hastaneye yeni kabul edilen hastalar, ziyaretçiler veya sağlık personeli oluşturabilir. Diğer solunum yolları infeksiyonları etkenleri ile kıyaslandığında, örneğin RSV'ye oranla, influenza A'nın en az 3-4 kez daha fazla hastane infeksiyonu etkeni olarak belirlendiği saptanmıştır. Ancak hastane kaynaklı influenza infeksiyonuna rastlama olasılığının bir çalışmadan diğerine çok değişik oranlarda (% 0.3-47) bildirildiği unutulmamalıdır.

Salgın sırasında, influenza infeksiyonuna yakalanma olasılığını etkileyen bir dizi çevresel ve konağa özgü parametre vardır<sup>(2,12)</sup>:

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

**2. Kronik hastalıkların varlığı:** Özellikle bir pandemi sırasında, yaşlıların yanısıra kronik hastalığı olan bireylerde mortalite oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, zaman içinde, influenza salgınlarnında bir dizi risk grubunun tanımlanmasına yol açmış; sonuçta astım, bronşit, amfizem, hatta tüberküloz gibi kronik akciğer hastalığı olanların yanısıra; iskemik kalp hastalığı olanlar, diyabet veya kronik nefrit hastaları, Parkinson veya multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkları olanlar, sirozlular, kanser hastaları, anemisi olanlar bu listede yer almışlardır. ABD ve İngiltere'de yapılan prospektif çalışmalar, salgınlarda kaybedilen olguların % 93-95'inde yukarıda belirtilen hastalıkların en azından birine rastlanıldığını göstermiştir. Benzer şekilde, salgınlarn sırasında kronik allerjisi ve astımı olanlarda komplikasyonların çok daha sık ortaya çıktığı, kistik fibrozislielerde ise akciğer sorunlarına daha fazla rastlanıldığı belirlenmiştir. 20.yüzyılın başındaki salgınlarda, Fransa'daki kayıtlar, kaybedilen hastalar arasında diabetlilerin büyük çoğunluğu oluşturduğunu göstermektedir; 1957 yılında, Hollanda'da Asya suşu ile oluşan pandemi esnasında diabetliler arasındaki ölüm sıklığının % 25 oranında artmış olduğu kaydedilmiştir.

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

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

**5. İnfekte olanların yaşları:** Her ne kadar, bir toplumdaki çocuk ve adolesan çağındakilerin gribe yakalanma oranları daha yüksek ise de, hastalığın özellikle yaşlılarda ölümcül

seyrettiği görülmektedir. Ancak, bu durumun sadece yaşam süreci ile ilgili mi olduğu, yoksa yaşlılarda kronik hastalıkların görülme sıklığının fazla olmasının mı asıl neden olduğu tartışma konusudur. 1957 yılından başlayarak, ABD’de takip edilen üç ayrı salgında kaybedilen hastaların % 90’dan fazlasını 65 yaş üstü gruptan kişiler oluşturmaktadır; aynı ülkede mortalite oranlarına bakıldığında ise 1-4 yaşlarındaki çocuklarda 100,000’de 1.8 olan düzey, 45-64 yaş grubunda 7’ye; 65-74 yaş grubunda ise 25’e yükselmektedir

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

### **İnfluenza infeksiyonlarının toplumdaki etkileri**

Toplum sağlığı açısından grip salgınlarının nelere yol açtığı, patlama şeklinde gelişen infeksiyonların ne denli hızlı yayıldığı ve tıbbi açıdan sonuçlarının neler olduğunu gördükten sonra, bu infeksiyona ait morbidite ve mortalite oranlarına; ayrıca olayın sosyoekonomik boyutuna değinmek uygun olacaktır<sup>(8,13)</sup>.

**a) Morbidite:** İnfluenza viruslarının yol açtığı infeksiyonlarda, morbidite oranının belirlenmesi, çocuklarda, gebelerde ve risk gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalar ile araştırılmıştır. Örneğin 1970-78 yıllarını kapsayan bir çalışmada, influenza A infeksiyonlarına bağlı olarak hastaneye yatış oranları: 1-44 yaş grubu için 1/2900; 45-64 yaş grubu için 1/1000 ve 65 yaş üstü için 1/270 olarak belirlenmiştir. Febril solunum yolu şikayetleri ile sağlık kurumlarına başvuran çocukluk çağından hastaların ortalama % 15’inde etken olarak influenza virusları saptanmıştır. Morbidite oranını etkileyen en önemli faktör, ortak yüzey glikoproteinleri taşıyan viruslar ile yapılmış aşılama veya geçirilmiş infeksiyonlara bağlı olarak, bireylerin sahip oldukları bağışıklık düzeyidir. Bu nedenle etken ile ilk kez karşılaşan örneğin çocukluk yaş grubunda hastalığın ağır seyretmesi; veya yeni pandemik suşlar söz konusu olduğunda, her yaştan kişilerde yüksek morbidite oranlarının gözlenmesi, bağışıklık durumunun önemini ortaya koymaktadır. Salgınlar sırasında morbidite artışını izlemede farklı yöntemlerden yararlanılabilir<sup>(10)</sup>. Örneğin sağlık kuruluşlarına ayaktan başvuran hasta sayısındaki artışa bakarak infeksiyon sıklığını belirlemek olasıdır. İngiltere’de 1986-1995 yıllarının kış aylarında grip belirtileri ile hastaneye başvurma oranı haftada 30-70/100,000 iken, salgın yıllarında bu oran 600-800/100,000’e ulaşmıştır. Aynı ülkede, 1976 verilerinde toplumun % 49’unun influenza infeksiyonu gerekçesiyle hekime başvurdukları saptanmıştır. Hastane başvuru kayıtlarında grip şikayetleri ile pnömoni ve

alt solunum yolları infeksiyonlarının karışması söz konusu olabilir. Aynı şekilde etkenin izolasyonu veya serolojik bulgulara dayanan değerlendirmelerin de yanıltıcı olabileceği; semptomatik olguların ancak % 1.5-3’ünde etkenin üretilmesinin söz konusu olduğu; bir salgın sırasında serolojik veriler ile olguların ancak % 58’inde tanıya gidilebileceği saptanmıştır. Morbiditenin izlenmesinde bir diğer seçenek, işyeri veya okullardaki devamsızlık günlerinin hesaplanmasıdır. Batı ülkelerinde yapılan çalışmalar, bu tür “göreve gitmeme” süreci ile salgınlar arasında paralellik olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca, sigorta şirketlerinin ödemelerinin izlenmesi ile de infeksiyonun takibi mümkündür<sup>(12)</sup>.

**b) Mortalite:** Solunum yolu infeksiyonlarına yol açan viruslar arasında, mortaliteye yol açan en önemli etken influenza viruslarıdır. 1934-1990 yılları arasında geçen 56 yıllık bir dönemde, 16 yıl süreyle influenza B virusunun; 38 yıl süreyle ise influenza A virusunun en yüksek mortaliteye sahip oldukları belirlenmiştir. Yapılan bir hesaplamada, 1972-1992 yılları arasında, ABD’de influenzaya bağlı ölüm sayısı 426,000 olarak belirlenmiş, influenza A-H3N2 suşlarına bağlı mortalitenin H1N1 ve B suşları ile görülenlerden yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşın 1918 salgınında, H1N1 suşu, özellikle gençler arasında ölümlere yol açmış; ancak sonraki yıllarda hem bu suşun görülme sıklığı azalmış, hem de yüzyılın başında suşun sahip olduğu letal ensafalite yol açma özelliğine bir daha rastlanmamıştır. Suşlar arasındaki bu virülans farklılığının nedeni bilinmemektedir.

Bir salgın sırasında influenza A virusu ile yoğun biçimde infekte olanların özellikle 20 yaşından küçük gençler olduğu biliniyorsa da, yüksek mortalite oranlarına 65 yaş üzeri yaşlı grupta rastlanmaktadır. Kaybedilen olgu sayısının 70,000’ler dolayında olduğu hesaplanan 1957 pandemisinde, infeksiyona yakalanan her 300 yaşlıdan birinde ölüm meydana geldiği saptanmış ise de, ortalama olarak 65 yaş üstü grubunda influenza A virusuna bağlı ölüm olayı 1/2200 olarak kabul edilmektedir.

Yukarıda belirtilen bir dizi kronik hastalık, influenza olanlarda klinik tablonun ağırlaşmasına yol açar. Salgınlar sırasında gözlenen ölümler, influenza infeksiyonundan ziyade, sekonder olarak tabloya eklenen diğer virus veya bakterilerin neden olduğu komplikasyonlardan, özellikle pnömoniden kaynaklanmaktadır. 1975-1990 yıllarında İngiltere’de, influenzaya bağlı kaybedilen hasta sayısı 29,000 kadardır ve bu sayının direkt influenzaya bağlı ölüm oranlarından en az beş misli fazla olduğu saptanmıştır. Bugün için geçerli oranlara bakıldığında her 100,000 kişiden: sağlıklı erişkinlerde 2, kalp-damar hastalığı olanlarda 104, kronik akciğer hastalığı olanlarda 240, kalp damar hastalığının yanısıra diyabet sorunu olanlarda 481 ve nihayet kalp damar hastalığı ile kronik akciğer hastalığı olanlarda 870 kişi influenza infeksiyonuna bağlı ölüm riski taşımaktadır.

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

### **İnfluenza sürveyansı- İstanbul Tıp Fakültesi deneyimi**

İstanbul Tıp Fakültesi-Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı-Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında 2003 yılında başlatılan bir pilot çalışma ile, ülkemizdeki grip aktivitesinin izlenmesi amaçlanmıştır; bu amaçla çalışmanın ilk bölümünde ülkemizdeki grip salgınlarının zamanı ve etkilerini belirlemek için istatistiki verilerin toplanması öngörülmüş; 2003 yılı 44. haftası ile, 2004 yılı 8. haftaları arasında, Marmara, Ege, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yer alan toplam 12 sağlık kurumundan, haftalık olarak bu kurumlara ayaktan başvuran hastaların sayıları ile influenza benzeri hastalık (İBH) tanısı konanların sayıları alınmıştır; çalışmanın standardizasyonu açısından hekimlerden İBH tanısında ortak kriterlere (ani başlayan 38°C üzerinde ateş vb.) uyulması istenmiştir. Aynı çalışma 2004-2005 sezonunda, 2004 yılının 41., 2005 yılının ise 16. haftaları arasında ve yine 12 sağlık kurumunda, ancak 2003-2004 sezonundan farklı bir merkezin dahil olmasıyla Marmara, Karadeniz, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde, yurdumuzun yukarıda belirtilen bölgelerinden toplam 23 merkezde görev yapan pratisyen hekimler ve çocuk sağlığı uzmanları ile işbirliği yapılmış; belirli semptomları taşıyan hastalardan, onayları alındıktan sonra burun sürüntüsü, farenks sürüntüsü veya nazofarengeal aspirat örnekleri alınarak, transport besiyerleri içinde, +4°C’de ve en fazla 72 saatte laboratuvarımıza göndermeleri sağlanmıştır. Bu koşullarda, 2003-2004 sezonunda 204; 2004-2005 sezonunda ise 458 örnek inceleme için, influenza laboratuvarına ulaştırılmıştır.

Laboratuvarımızda izolasyon ve tiplendirme çalışmalarında, işbirliği yaptığımız: Kuzey Fransa için referans laboratuvarı olan Paris-Pastör Enstitüsü Solunum Virusları Moleküler Genetik Ünitesi (Institut Pasteur - Unité Génétique Moléculaire des Virus Respiratoires, Paris, France) ve Güney Fransa için referans laboratuvarı olan Claude Bernard Üniversitesi Viroloji Laboratuvarı (Laboratoire de virologie-Université Claude Bernard, Lyon, France) yöntemleri ve tip/alt tiplerin saptanması için bu merkezlerden sağlanan reaktifler kullanılmıştır

Elde edilen 2003-2004 sezonu istatistiki bulgularına

bakıldığında toplam 12 sağlık kurumundan 37,921 hastaya ait verilerin laboratuvarımıza ulaştığı, bunlardan 11,698’ine (% 30.8) İBH tanısı konduğu saptanmıştır. İBH tanısı alan hastaların, toplam hastalara oranı, 52. ve 2. haftalar arasında en yüksek değerlere ulaşmış olup, 52. haftada Marmara, 2. haftada Ege, 3. haftada ise Akdeniz bölgesinde İBH tanısı alan hastalar en yüksek oranlarına erişmiştir. İBH tanısı alanların yaş gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında 0-4 ve 5-14 yaş gruplarına ait olguların sezonun erken dönemlerinde ilk sırayı aldıkları; bu gruplardaki tanı oranlarının azalması ile > 14 yaş grubunun ön plana çıktığı görülmüştür. Grip olgularının ülkemizde ne oranda iş gücü veya okul günü kaybına neden olduğunu saptamak amacıyla yapılan sorgulamada, 5 yaş üstünde İBH tanısı konmuş 7,765 kişinin toplam 752 gün rapor aldıkları saptanmıştır.

Elde edilen 2004-2005 sezonu istatistiki bulgularına bakıldığında ise 12 sağlık kurumundan laboratuvarımıza istatistiki verisi ulaşan 38,798 hastanın 9,859’una (% 26) İBH tanısı konduğu görülmektedir. Bu sezonda 42. ve 52. haftalar arasında İBH tanısı alan hastaların toplam hastalara oranı en yüksek değerini bulmuştur. Bölgelere göre İBH tanılı hastaların oranı incelendiğinde Marmara bölgesinde 51. haftada, Akdeniz bölgesinde 53. haftada, Karadeniz bölgesinde ise 46. haftada en yüksek orana rastlanmıştır. İBH tanılı hastaların yaş gruplarına olan dağılımları incelendiğinde sezonun erken döneminde 0-4 yaş gruplarına ait İBH hastaların sayısı yüksek gözükmekte, bu yaş grubu hasta sayısının düşüğe geçtiği sonraki haftalarda ise diğer yaş grupları hasta sayısının arttığı görülmektedir. İBH tanılı, 5 yaş üstü 4,212 hastanın toplam olarak 233 gün rapor aldıkları belirlenmiştir.

Laboratuvar bulguları; 2003-2004 sezonunda laboratuvarımıza ülke genelindeki 23 merkezden toplam 204 örnek gönderilmiş olup, 91 örnekten (% 44.6) influenza A suşu izole edilmiştir. Bu sezonda influenza B izole edilmemiştir. Aynı dönemde 11 adet (% 5.4) RSV suşu saptanmıştır. Aylara göre en yüksek izolasyon sayısına Aralık (% 58.9) ve Ocak (% 54.5) aylarında erişilmiştir. Sonuçta ülkemiz genelinde en yüksek İnfluenza virusu izolasyonu 50. ve 3. haftalar arasında belirlenmiş; influenza suşlarının izolasyon oranlarının düşmeye başladığı 3. haftadan itibaren, hem İBH tanısı alan olgularda belirgin bir azalma, hem de RSV saptama oranlarında artış gözlenmiştir. İnfluenza izolasyonlarının yaş gruplarına dağılımı incelendiğinde en yüksek izolasyonun 15-59 yaş grubunda olduğu (% 51.8), RSV’un ise % 11’lik oranla en çok 0-14 yaş grubunda saptandığı görülmüştür. İzole edilen influenza A suşlarının tiplendirilmesi sonucunda, tamamının A (H3N2) alt tipine ait oldukları belirlenmiş; HAI deney sonuçlarında ise eldeki referans suşların hiçbirisine yakın olmadıkları saptanmış; Lyon ve Paris-Fransa’daki Ulusal Merkezlere gönderilen 24 suşun tamamı, elimizde referans serum ve suşu olmadığından deneme olanağı bulamadığımız A/Fujian/411/02

referans virus antijeni ile bağlantılı bulunmuştur.

2004-2005 sezonunda laboratuvarımıza ülke genelindeki 23 merkezden toplam 458 örnek gönderilmiş olup, 86 örnekte (% 18.8) influenza A, 14 örnekte (% 3.1) influenza B, 36 örnekte (% 7.9) ise RSV saptanmıştır. 2003-2004 sezonundan farklı olarak en yüksek influenza A izolasyonu 0-14 yaş grubunda (% 24.9) bulunmuştur. Aylara göre virus izolasyon dağılımı incelendiğinde en yüksek influenza A izolasyonu Ocak (% 67.4) ve Aralık (% 22) aylarında, influenza B izolasyonu ise Mart ayında (% 100) gerçekleşmiştir. Sonuç olarak İBH semptomları bulunan hastaların haftalık sayısının 50. ve 2. haftalar arasında virus izolasyonu ile uyumlu olduğu görülmektedir. RSV saptama oranı influenza virusu izolasyonunun henüz görülmediği 43. ve 44. haftalarda pik yapmış, influenza izolasyonunun azalmaya başladığı 6. haftadan itibaren tekrar artmaya başlamıştır. Bu sezondaki RSV saptama oranı incelendiğinde influenza A'dakine benzer şekilde en yüksek pozitifliğin 0-14 yaş grubunda olduğu görülmüştür. İzole edilen influenza A suşlarından 43'ü tiplendirilmiş: bu suşlardan 27'si (% 62.8) A/New Caledonia/20/99 ile ilişkili olmak üzere toplam 38'inin (% 88.4) H1N1, beşinin ise (% 11.6) H3N2 alt tiplerine ait oldukları belirlenmiştir<sup>(6)</sup>.

İstanbul Tıp Fakültesinde gerçekleştirilen bu çalışmanın sonuçları pratik açıdan iki önemli bulguyu ortaya koymuştur:

**1-** 2003-2004 sezonunda ülkemizde dolaşımda olan influenza virusları dünyadaki viruslarla benzerlik göstermektedir. Buna karşın, söz konusu dönemde influenza suşlarının oldukça homojen dağılım gösterdiği; influenza B suşuna hiç rastlanmazken, influenza A suşlarının tamamının H3N2 alt tipinden olduğu gösterilmiştir. 2004-2005 sezonunda ise, hem izole edilen suşların heterojen biçimde farklı tiplerden oldukları gözlenmiş, hem de batı ülkelerinden farklı olarak influenza A suşlarının çoğunun H1N1 alt tipinde olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle ülkemizde de influenza suşlarının izole edilip tiplendirildiklerini kanıtlamak ve her sezon tartışılan aşının etkinliği konusuna net bir yanıt getirmek açısından önemlidir.

**2-** İnfluenza/grip konusunda, uluslararası kuruluşlara şimdiye dek ülkemizden herhangi bir bildirim yapılmamıştır. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen ve bu yazıda özetlenen bulgular doğrultusunda, ülkemize ait "Grip" bulguları, ilk kez www.eurogrog.org adresindeki Avrupa-Grip

sürveys sitesinde yer almıştır. Kuruluşa üye ülkeler, elde ettikleri laboratuvar bulgularını ve İBH'lı hasta verilerini EuroGROG'a bildirmektedir. Çalışmamızın başlatıldığı 2003-2004 kış sezonundan itibaren elde edilen influenza sürveysi ve İBH'lı hasta verileri EuroGROG'un internet üzerindeki veri tabanına girilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Claas EC, Osterhaus AD, vanBeek R: Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus, *Lancet* 1998;351 (9101):472-7. (Erratum p.1292).
2. Horimoto T, Kawaoka Y: Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents, *Nat Rev Microbiol* 2005;3(8):591-600.
3. Lewis DB: Avian flu to human influenza, *Annu Rev Med* 2006;57:139-54.
4. Manuguerra J-C: Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux, *Virologie* 2001;5(3):195-205.
5. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M: Influenza, *Lancet* 2003;362 (9397):1733-45.
6. Önal A, Aslan S, Bozkaya E, Badur S: Ülkemizde 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip sürveysi ve izole edilen influenza suşlarının tiplendirimi, *Klimik Derg* (2006) (baskıda).
7. Scuffham PA, West PA: Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe, *Vaccine* 2002;20(19-20):2562-78.
8. Shih S-R, Chen G-W, Yang C-C et al: Laboratory-based surveillance and molecular epidemiology of influenza virus in Taiwan, *J Clin Microbiol* 2005;43(4):1651-61.
9. Szucs TD: Medical economics in the field of influenza-past, present and future, *Virus Res* 2004;103(1-2):25-30.
10. Uphoff H, Cohen JM: Some aspects regarding the interpretation of influenza surveillance data, *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002;191(3-4):145-9.
11. Wallace LA, Collins TC, Douglas JD, McIntyre S, Millar J, Carman WF: Virological surveillance of influenza-like illness in the community using PCR and serology, *J Clin Virol* 2004;31(1):40-5.
12. Wright P F, Webster RG: Orthomyxoviruses, "Knipe DM, Howley PE (eds): *Fields Virology*, Vol.1, 4. baskı" kitabında s.1533-79, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).
13. Zambon MC: Epidemiology and pathogenesis of influenza, *J Antimicrob Chemother* 1999;44(Suppl B):3-9.