

# Grip-Zorlu Düşman

**G**rip hastalığının belirtileri ilk olarak 2400 yıl önce Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Tarih boyunca grip mikrobunun sebep olduğu ve kitlesel ölümlere yol açan birçok dünya çapında salgın (pandemi) olmuştur. Grip hastalığına bağlı ilk ikna edici kayıtlar, 1580 yılında Rusya'dan başlayıp Avrupa ve Afrika'ya sıçrayan ve sadece Roma'da 8 bin insanın ölümüne yol açan büyük salgına aittir. Dünya tarihinde görülmüş en ölümcül grip salgınıysa 1918'deki İspanyol gribidir. Tam olarak kaç kişiyi etkilediği bilinmese de, hastalığın 20 milyon-100 milyon arasında insanın, yani o zamanki dünya nüfusunun % 2-5'inin ölümüne yol açtığı sanılmaktadır. Bu yaklaşık olarak, kara hummaya bağlı ölümlerin sayısı kadardır. Genel olarak gribe bağlı ölüm riski binde birin altındadır. Ancak İspanyol gribinde hastalığa yakalananların % 2-20'si ölmüştü. Grip salgınlarında ölüm vakaları genellikle 2 yaş altında ve 70 yaş üzerinde görülürken, İspanyol gribi çoğunlukla genç insanları öldürdü. İspanyol gribinden sonra o denli

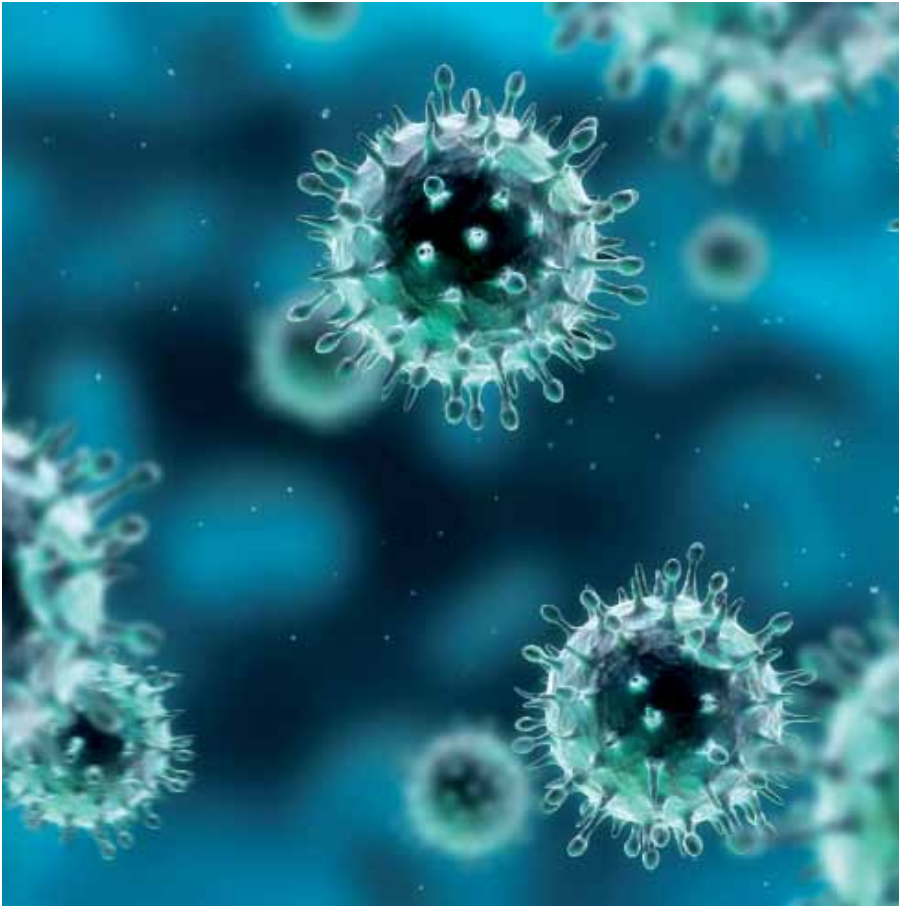
öldürücü bir salgın yaşanmamışsa da 1957'deki Asya gribi ve 1968'deki Hong Kong gribinde de milyonlarca insan öldü. Yakın zamanda (2009 yılında) görülen domuz gribiyse dünya genelinde 20 bine yakın insanın ölümüne yol açtı. Geçtiğimiz yüzyılın başlarında gribe yol açan mikrop tespit edildi. Bakterilerin geçişine izin vermeyecek kadar küçük delikleri olan bir filtreden geçtiği fark edilen bu küçük mikroplara virüs adı verildi. Gribe yol açan virüs ilk olarak 1933 yılında insanlardan alınan salgılarda gösterildi. Grip hastalığının etkeni, *Orthomyxoviridae* ailesine mensup, zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsü olan "influenza" virüsüdür. Influenza, içerdiği protein yapısına göre üç türe ayrılır: A, B ve C. Virüs zarfında bulunan hemaglütinin (H) ve nöraminidaz (N) glikoproteinleri, virüsün ağız ve burun hücrelerine bağlanmasını sağlar. Influenza A virüsleri, H ve N glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. Örneğin 2 yıl önce dünya çapında salgına yol açan domuz gribi H1N1 tipinde, 1957'de görülen Asya gribiyse H2N2 tipindeydi.

Influenza virüsü genellikle sonbahar ve kış aylarında etkisini daha fazla gösterir ve toplumun en az % 20'sini etkiler. Grip, ABD'de her yıl 300 bin kişinin hastaneye yatmasına ve 40 bin kişinin ölümüne yol açar. Virüsün yapısında meydana gelen değişiklikler, kişilerin vücut direncindeki zayıflama ve havalandırmanın az olması, hastalığın görülme sıklığını artırır. Hastalık genellikle hapşırma ve öksürmeyle havaya yayılan virüsler yoluyla insandan insana bulaşır. Ayrıca el teması ve öpüşmek de virüsün yayılmasına yol açar. Hastalığın kuluçka süresi 1-4 gündür. Hastalık başlamadan önceki ilk 24 saat ve onu izleyen 5 gün, bulaşıcı olmaya devam eder. Gribin en sık görülen belirtileri ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ve kas ağrılarıdır. Hastalık genellikle 7 gün içerisinde kendiliğinden geçer. Gribin en korkutucu sonuçları akciğer iltihabı (zatürre-pnömoni), kalp kası ve kalp zarı iltihabı (myokardit, perikardit), beyin iltihabı (ensefalit) ve bunlara bağlı meydana gelen ölümdür.

## İnflenzanın Değişimi

*Orthomyxoviridae* ailesinden olan influenza virüsleri, yüzeyinde yer alan hemaglütinin (H) proteini sayesinde hedeflediği hücrenin yüzeyine bağlanır. Yüzeyde bulunan nöraminidaz (N) proteini yardımıyla konak hücre içinde çoğalan virüsler, dışarı çıkarak diğer hücrelere yayılır. Influenza virüsü vücuda girdikten sonra, dış yüzeyindeki H ve N antijenleri bağışıklık sistemini harekete geçirir. Yabancı olarak algılanan virüse karşı vücutta bir savaş başlar. Bu savaşın sonunda çoğunlukla vücut galip gelir ve virüsler öldürülür. Kişi aynı virüsle bir daha karşılaştığında, vücut artık hazırlıklıdır. Bağışıklık sisteminin oluşturduğu immünooglobulin (Ig) ve beyaz kan hücrelerinden oluşan hazır ordu, virüse karşı derhal savaş başlatır. Bu ani saldırı karşısında virüs çoğalamaz ve hastalık yapamaz. Aynı virüsün insanda ikinci kez hastalık yapamamasına bağışıklık kazanma denir. İnsanların defalarca gribe yakalanmasının sebebi, ya farklı bir virüs türünün vücuda girmesi ya da aynı virüsün genetik yapısının az ya da çok değişime uğramasıdır.





İnfluenza virüsünün dış yüzeyinde bulunan H ve N antijenlerinin yapısında zaman içinde büyük bir değişiklik olabilir. Virüs yapısındaki bu tür büyük moleküler değişikliklere "antijenik şift" denir. Virüs, antijenik şift geçirdiğinde yeni bir alt tür ortaya çıkar. Örneğin H1 tipindeki hemagglütininin molekülü H2'ye, N1 tipindeki nöraminidaz molekülü ise N2'ye dönüşebilir. Bu durumda H1N1 tipindeki influenza virüsü H2N2 tipine dönüşebilir. Sonuç olarak, oluşan yeni virüsü vücut tanıyamaz ve ani bir savaş başlatamaz. Bu da tekrar grip olmamıza yol açar. Bu tür değişimler nadir görülür, ama görüldüğünde de büyük salgınlara yol açar. H1N1 yapısındaki 1918 İspanyol gribi virüsü, 1957 yılında ani bir değişim geçirdi ve yapısı H2N2'ye dönüştü. İşte bu değişiklik, milyonlarca insanın ölümüyle neticelenen Asya gribinin ortaya çıkmasına yol açtı. H ve N moleküllerinin sadece birinde değişiklik olması bile yeni bir salgın için yeterlidir. H2N2 yapısındaki virüsün 1968 yılında tekrar değişime uğrayarak H3N2'ye dönüşmesi Hong Kong gribi salgınına neden oldu. Benzer şekilde, İspanyol gribi virüsünün (H1N1) sadece H molekülünde meydana gelen bir değişiklik sonucunda, H5N1 yapısında yeni bir virüs oluştu. İlk ola-

rak 1978'de tespit edilen bu virüs kuş gribi salgınına yol açtı. Esas olarak yabani kuşları etkileyen bu virüs, 2003 yılında küçük bir moleküler değişikliğe uğrayarak insanları da etkilemeye başladı. Ülkemizde 2005 yılında görülen salgında ilk ölüm 2006 yılında rapor edildi.

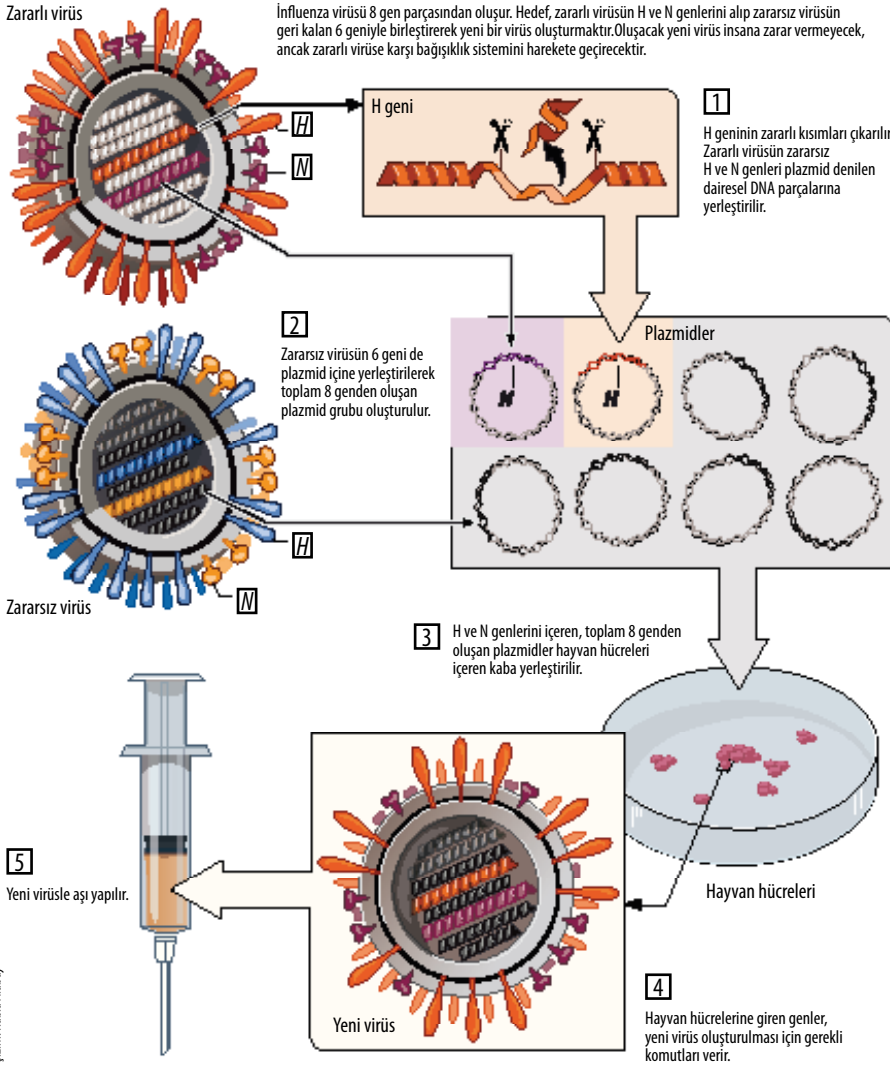
İnfluenza virüsünün genetik yapısındaki küçük değişiklikler sürekli ve "antijenik drift" olarak bilinir. Antijenik driftte virüsün H ve N proteinlerinde büyük değişiklik olmaz ve yeni bir alt grup oluşmaz. Ancak meydana gelen virüsün yapısı, önceki yapısına göre biraz daha farklıdır ve vücudun bağışıklık sistemi tarafından hemen tanınmaz. Bu nedenle sanki yeni bir virüsmüş gibi hastalığa yol açabilir. Antijenik driftle oluşan farklı yapıdaki virüsler, genellikle büyük salgınlara yol açmaz. H1N1 yapısındaki İspanyol gribi yıllarca küçük değişimler geçirerek münferit (sporadik) grip vakalarına yol açıyorsa da çok uzun süre önemli bir sorun oluşturmadı. H1N1 virüsü, ara konak olan bazı hayvanlarda, özellikle domuzlarda zaman içinde değişime uğrayarak saldırganlığını artırdı. İlk olarak 2009 yılında tespit edilen bu yeni H1N1 virüsünün gen yapısı, ne insanlardaki ne de domuzlardaki H1N1 virüsüne benziyordu. Oluşan bu saldırgan virüs-

sün H proteininin amino asit zincirinde, önceki H1N1 virüslerine göre küçük farklılıklar olduğu görüldü. Genetik yapısında küçük değişimler olan bu yeni H1N1 virüsü ilk olarak Meksika'da ve ABD'de büyük çapta grip salgınlarına yol açtı. Dünya genelinde bu virüse bağlı ölüm vakaları görülse de, önceki grip salgınlarında olduğu gibi binlerce veya milyonlarca insan hayatını kaybetmedi.

## Grip Aşısı

İspanyol gribinden bu yana, yaklaşık 50 milyon insanın grip salgınlarında öldüğü tahmin edilmektedir. En az bir o kadar insanın da mevsimsel gribe bağlı olarak hayatını kaybettiği hesaplanacak olursa, gribe karşı etkin bir savaşın gerekli olduğu ortaya çıkmaktadır. Grip aşısının, hastalığa karşı en etkin koruma olduğu kabul edilmektedir. Belirli aralıklarla dünya çapında salgınlara yol açan ve bazen ölümlerle sonuçlanabilen gribi önlemek için ilk aşı, Thomas Francis ve ekibi tarafından 1944 yılında geliştirildi. Bu buluş, Macfarlane Burnet adlı bir bilim insanının yumurta içinde çoğaltılan virüslerin bir süre sonra hastalık yapma özelliğini (virulans) kaybettiğini gözlemiş olmasına dayanır. Günümüzde halen aşılardan çoğu döllenmiş tavuk yumurtasında çoğaltılan virüslerden elde edilir. Yaklaşık 10 günlük yumurtanın içine virüsler enjekte edilir (zerk edilir). Döllenmiş tavuk yumurtasında iki gün süreyle bekletilen virüsler, embriyo içinde ço-





Ters genetik tekniğiyle grip aşısı üretilmesi

ğaldıktan sonra oradan alınır. Bu virüsler, H ve N proteinlerini barındırmalarına karşın hastalık yapma özelliğine sahip değildir, yani gribe yol açmaz. Bir yumurtada, bir aşı elde edecek kadar virüs üretilebilir. İnsanlara aşı yoluyla verilen bu virüslerdeki H ve N proteinleri, kişinin bağışıklık sistemini harekete geçirecek vücudun virüsleri tanımasını ve bağışıklık geliştirmesini sağlar. Kişi hayatının herhangi bir döneminde daha önce aşılandığı bir virüsle karşılaşsa, bağışıklık sistemi o virüsü derhal tanıyarak ani bir savaş başlatır. Bağışıklık sisteminin bu ani tepkisi sayesinde, virüsler hastalık oluşturmalarına fırsat vermeden öldürülür. Amerikan ordusunun desteğiyle hazırlanan ve büyük umutlar bağlanan ilk grip aşısından sonra, influenza virüsünün belirli aralıklarla tekrar ortaya çıkıp dünya çapında salgınlara yol açması, influenza virüsüyle savaşın hiç de kolay olmadığını göstermiştir.

Mevsimsel grip virüsüne ve dünya genelinde salgınlara yol açan pandemik grip virüslerine karşı etkin bir koruma sağlamak, aşı çalışmalarının en önemli hedefleridir. Grip aşısı, hastalığı önlemede oldukça etkin bir yol olsa da karşısında önemli engeller vardır. Önceki yıllarda salgınlara yol açmış virüsleri içeren aşılar, değişime uğrayıp yeni salgına yol açan virüslere karşı etkisizdir. Virüsün nasıl bir değişime uğrayacağını tahmin ederek ona karşı aşı geliştirmek de oldukça zordur. Yeni oluşan ve salgına yol açan virüse karşı aşı geliştirmenin önündeki en büyük engel zamandır. Çoğunlukla aşı geliştirilene kadar salgın geniş kitleleri etkilemiş olur. Bu nedenle, geliştirilen aşılar influenza virüsünün farklı alt gruplarına karşı etkili olmalı ve salgına yol açma ihtimali olan virüsleri de içermelidir. Kuşları etkileyen bazı virüslerin zamanla insanlarda da salgına yol açma ihtimaline karşı, grip aşılarının bu alt gruplara karşı da koruma sağlaması gerekir.

#### Kaynaklar:

- Osterhaus, A., Fouchier, R. ve Rimmelzwaan, G., "Towards universal influenza vaccines?", *Philosophical Transactions of the Royal Society*, B C. 366, s. 2766-2773, 2011.
- Garten, R. J. ve ark., "Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans", *Science*, C. 325: s. 197, 2009.
- Nicolson, C., Major, D., Wood, J. M., Robertson, J. S., "Generation of influenza vaccine viruses on Vero cells by reverse genetics: an H5N1 candidate vaccine strain produced under a quality system", *Vaccine*, Cilt 23, Sayı 22, s. 2943-2952, 2005.
- Webby R. J. (PhD) ve ark., "Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines", *The Lancet*, Cilt 363, Sayı 9415, s. 1099-1103, 2004.
- Palese, P. ve Garcia-Sastre, A., "Influenza vaccines: present and future", *The Journal of Clinical Investigation*, Sayı 110, s. 9-13, 2002.
- <http://www.grip.gov.tr/>