

Domuz Gribi Virüsü ve Genetik Değişime Yatkın Virüsler

Hayvanlardan insanlara bulaşabilen (zoonoz) hastalıklar insanlarda ölümlere ve evcil hayvanlarla ilgili olarak ekonomik kayıplara neden olur. Bu nedenle zoonoz hastalıklardan bazıları (kuş gribi, domuz gribi, Batı Nil ateşi, Kırım Kongo kanamalı ateşi gibi) acilen önlem alınması gereken hastalıklardır. Bilim insanları insanlarda enfeksiyonlara neden olan 1400 patojen etkenden %64'ünün zoonoz olduğunu belirledi. Acil önlem alınması gereken zoonozlar içinde RNA'lı virüslerden kaynaklanan zoonoz hastalıklar %37 civarında ve bu virüsler genetik-antijenik değişime daha yatkın. Küresel iklim ve ekosistem değişiklikleri, sivrisinek ve kene gibi vektörler (hastalığı bir organizmadan diğerine taşıyan aracı canlılar) ve diğer faktörler genetik değişimi tetikler ve kuş gribi gibi tehlikeli viral hastalıklar ortaya çıkar.

Genetik Değişime Yatkın Virüsler ve Önemli Viral Hastalıklar

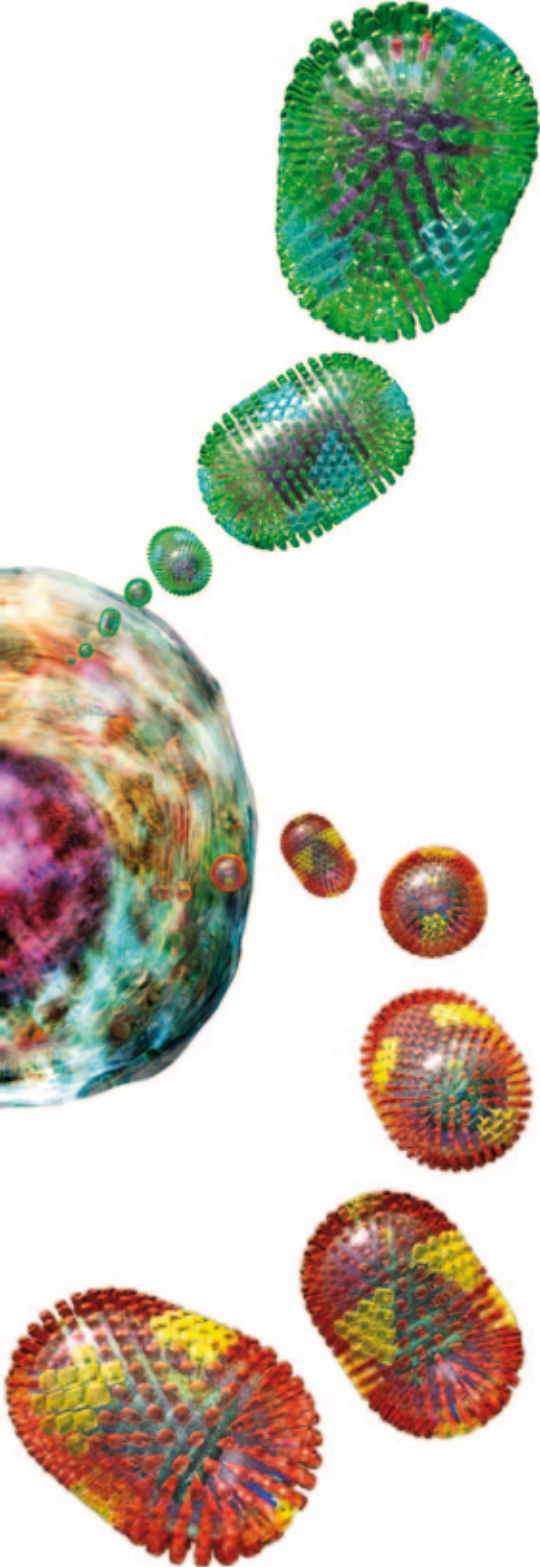
Viral kanamalı ateş ve/veya ensefalit oluşturan virüsler

Klinik olarak "viral kanamalı ateş" ve "viral ensefalit" bazı virüslerin neden olduğu enfeksiyon sonucunda oluşan bir tablodur. Bu tabloyu oluşturan virüsler RNA'lı virüslerdir ve dört farklı virüs ailesinin üyeleridir. Bu aileler, *Flavi virüsleri* (Dengue virüsü, Batı Nil ateşi virüsü ve kene ensefalit virüsü gibi), *Arena virüsleri* (Lassa ateşi virüsü gibi), *Bunya virüsleri* (Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü, Rift vadisi humması virüsü ve Hanta virüsü gibi) ve *Filo virüsleri* (Ebola ve Marburg virüsü gibi). Bu virüsler insanlarda ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir. Bazıları hayvanlardan, sivrisinek (Batı Nil ateşi virüsü ve Rift vadisi humması gibi) ve kenelerden (Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü, kene ensefalit virüsü gibi) bulaşabilir. Bunlar genetik değişime yatkın virüslerdir. Bu özelliklerinden dolayı bazıları biyoterör kapsamında değerlendirilir.

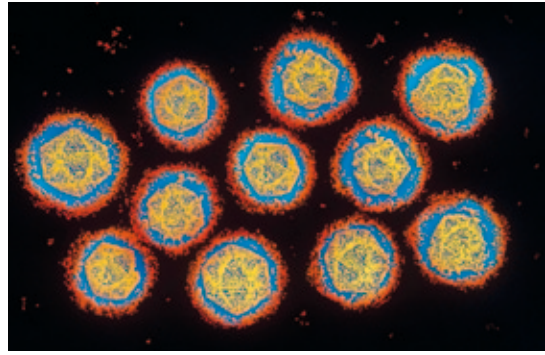


Bunya virüsleri ailesi ve kenelerle bulaşabilen virüsler

Bunya virüsleri ailesinde yer alan Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü ülkemiz dâhil birçok ülkede enfeksiyonlara neden oldu. Etken daha çok *Hyalomma* ve *Rhipicephalus* cinsi kenelerle bulaşır. Ancak bu virüs 31 tür kenede vardır.



Virüs veya virüse karşı oluşan antikorlar evcil hayvanlardan koyun, keçi, at, sığır, köpek ve devekuşunda, yabani hayvanlardan da fare, tavşan ve kirpelerde saptandı. Yabani hayvanlar ve evcil hayvanlar viremi (virüsün kanda bulunduğu dönem) fazı 4-5 günlük bir sürede geçirmektedir. Bu dönemde hayvanlardan kan emen keneler virüsü alır ve insanlara bulaştırır. Kenelerle ayrıca *Flavi virüsleri* ailesinden olan kene ensefalit virüsü de bulaşır. Bu virüs insanlarda sinir sistemi bozukluklarına neden olur. Ülkemizde de bu virüsün bulunduğu dair bazı veriler var. Son yıllarda ve daha önceki yıllarda bazı salgınlara neden olan ve *Bunya virüsleri* ailesinden olan Hanta virüsleri farelerle bulaşarak, Rift vadisi humması da sivrisineklerle bulaşarak insan, sığır ve koyunda enfeksiyonlara neden olurlar.



Dengue virüsü

Flavi virüsleri ailesi ve sivrisineklerle bulaşabilen virüsler

Flavi virüsleri genellikle farklı türde sinek-sivrisineklerle bulaşır. Bu genusta Batı Nil ateşi virüsü, Japon ensefalit virüsü, St. Louis ensefalit virüsü, Murray Valley ensefalit virüsü, Dengue virüsü ve Sarıhumma virüsü gibi önemli enfeksiyonlar oluşturan virüsler bulunur. Bunlardan Batı Nil ateşi virüsü ve Japon ensefalit virüsü hem hayvanlarda hem de insanlarda enfeksiyona neden olur. Birçok evcil hayvanı, özellikle atları ve kanatlıları etkiler. Japon ensefalit virüsü her ne kadar Avustralya ile sınırlı gibi gözükse de birçok ülkede sivrisinek (*Culex* cinsi) kökenli ensefalit oluşturur. Bu virüsün yayılmasında su kuşları ve domuzlar rol oynar. Dengue virüsü enfeksiyonlarının bulaşmasında *Aedes* cinsi sivrisinekler rol oynar. Bu virüse bağlı hastalık daha sık görülmeye başladı. Sarıhumma virüsü de *Aedes* cinsi sivrisinekler ile bulaşır ve Viral Hemorajik Ateşe neden olur. Bunlar daha çok Afrika ve Güney Amerika'da saptanmış bulunuyor. Genel olarak *Flavi virüsleri* insanlarda eklem ağrısı ve kızarıklıklar, viral hemoraji, ateş ve bazı olgularda nörolojik bozukluklara neden olur.

Yarasalarla bulaşabilen virüsler

Yarasaların virüs taşıdığı 1906-1908 yılları arasında Güney Brezilya'da görülen 4000 sığır ve 1000 at-katır ölümüyle ortaya çıktı. 1953'te kuduz virüsü yarasalardan izole edildi ve özellikle 1990 yılından sonra yarasalarda virüs araştırmaları arttı. Memeli bir hayvan olan yarasaların birçok virüsü barındırdığı ortaya konmuştur. Yarasalarda saptanan virüslerden insan ve hayvanlarda risk oluşturabilecek virüsler Hendra virüsü, Nipah virüsü, Pulau virüsü, Menangle virüsü, Tioman virüsü, Toscana virüsü ve son yıllarda ortaya çıkan SARS virüsüdür. Nipah virüsü enfeksiyonlarının insanlara yayılmasında yarasa ve domuzların önemli rolleri vardır. Nipah virüsü enfeksiyonu at, keçi, koyun, kedi ve köpekte de saptandı. Yapılan araştırmalarda Hendra virüsünün insan, domuz, köpek ve atlarda saptandığı ve yarasalarla yayıldığı belirlendi.

Gıdalarla bulaşabilen virüsler

Gıdalarla bulaşabilen virüslerden en önemlisi Noro virüsleri (insanda gastroenteritlerde %54 civarında saptanmıştır) ve Rota virüsleridir. Bu virüsler de genetik değişime yatkındır. Noro virüsleri insanlarda ülkemizde de salgınlar oluşturdu. Özellikle orta Anadolu'da bu virüse bağlı su kökenli salgınlar yaşandı. Noro virüsleri genellikle iyi pişmemiş midyeler, iyi yıkanmayan meyve ve sebzeler ve kirlenmiş sularla insana bulaşır. Ülkemizdeki Noro virüsleri epidemiyolojik ve soy ağacı açısından COST 929

aksiyonu bağlamında TÜBİTAK tarafından desteklenen ve tarafımızdan yürütülen proje (106T759) ile araştırılmaktadır. Son yıllarda sığır Noro virüslerinin insanları da enfekte edebileceğine yönelik görüşler vardır. Ayrıca Sapovirüsü, Koku virüsü, Aichi virüsü, Becovirüsü, Astrovirüsü, Adenovirüsü, Nipah virüsü, hepatit A ve hepatit E virüsü de gıdalarla insanlara bulaşan virüslerdir. Hepatit E virüsü domuzdan köken alan bir virüsdür. Bazı Rota virüsü tipleri sığırlardan insanlara bulaşır.

Influenza A virüsleri,**domuz gribi virüsü ve kuş gribi virüsü**

Bu virüsler *Orthomyxo virüsleri* ailesinde bulunan RNA virüsleridir. Genetik değişime en yatkın virüslerdendir. Influenza A virüslerinde 16 Hemaglutinin (H) ve 9 Neuraminidaz (N) tipi bulunmaktadır. Bu tipler domuz gribi virüsü (pandemik H1N1) ve kuş gribi virüsü (H5N1) gibi virüsün özelliğini belirler.

Grip benzeri hastalık tablosu ilk olarak 1694'te Fransız hekim Molineux tarafından tanımlandı. Daha sonraki yıllarda da benzer tablolar görüldü fakat ilk H1N1 kaynaklı pandemi olan "İspanyol Gribi" 1918-1920 yıllarında yaşandı. Bu pandemi sonucu yaklaşık 40 milyon insan kaybedildi. Daha sonra 1950'li yıllara kadar H1N1 enfeksiyonları görüldü ve sonrasında 1977-1978 yıllarında tekrar ortaya çıktı. Günümüze kadar H1'in yapısının ilk çıkan virüse benzediği ortaya kondu.

Virüslerde Genetik Değişimi Tetikleyen Faktörler

Coğrafi faktörler

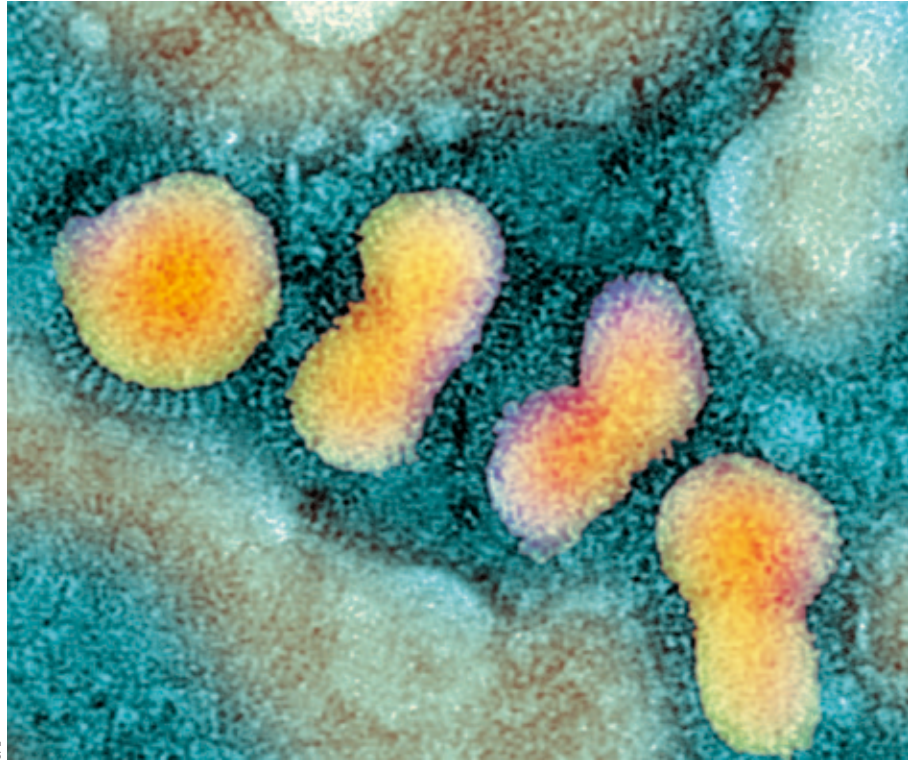
Virüslerin genetik değişimi ve hastalık oluşturabilmesi için bir bölgede yalnızca virüsün bulunması yeterli değildir. Virüsün bulunduğu bölgede virüsün hastalandırabileceği canlıların da bulunması gereklidir. Eğer virüs Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü gibi aracı (vektör olarak kene) ya da Domuz, Kuş gribi virüsü gibi taşıyıcı hayvanlar kullanıyorsa o bölgede bu hayvanların fazla bulunması virüsün genetik değişimini hızlandırır ve hastalık oluşumunu da etkiler. Bir başka deyişle bir bölgede virüs, virüsün bulaşabileceği canlıların, aracılıkların ve taşıyıcı hayvanların bulunması genetik değişim ve hastalık oluşumunu ar-

tırır ve hızlandırır. Eğer çevre koşulları da uygunsa (güneşsiz hava ve düşük sıcaklık dereceleri virüsün lehinedir) virüsün yayılması ve değişim ciddi boyutlara ulaşır. Bu durum son yıllarda önemli hastalıklara neden olan *Paramyxo virüsleri* ailesindeki virüslerde önemlidir. Örneğin Avustralya'da pteropid yarasalardan izole edilen Hendra virüsü sadece atlarda enfeksiyonlara neden olurken daha sonra atlarla temas eden insanlarda da enfeksiyon oluşturdu. Benzer şekilde Malezya'da pteropid yarasalardan izole edilen Nipah virüsü öncelikle sadece domuzlarda enfeksiyon oluşturdu ve daha sonra domuzlarla temas eden insanlara bulaştı. Buna karşın Bangladeş'te

saptanan Nipah virüsü tipi sadece insanlarda enfeksiyona neden oldu. Bu bilgilerden anlaşıldığı gibi, sivrisinek veya kene gibi vektörlerin, kuş veya yarasa gibi rezervuar (taşıyıcı) hayvanların diğer bölgelerde yaşam alanı bulabilmesi ve bunların canlılara virüsü bulaştırması virüs genetiğinin değişimi ve virüsün yayılması konusunda riski belirler. Bu duruma insan ve hayvan hareketleri ve ticaret eklenirse risk daha da artar. Örneğin Çin'de yaban hayvanlarıyla insanların ticaret nedeniyle daha yakın temasa geçmesi SARS hastalığının ortaya çıkmasına neden oldu. Küresel ticaret ve turizm nedeniyle de uçaklarla diğer ülkelere yayılım arttı.

Bu zaman aralığında iki pandemi, 1957-1958'de H2N2 kaynaklı "Asya Gribi" ve H3N2 kaynaklı "Honk Kong Gribi" görüldü. 1960'lı yıllardan sonra H2 azaldı fakat H3 ve H1 kalıcı oldu. Bu arada araştırmacılar H3 ve H1'de kısmi antijenik değişimler belirlediler. Bunun yanında H5N1 de kanatlılardan insana bulaşarak 2005'ten sonra birçok ülkede sayısı çok olmayan (pandemi riski vardı fakat oluşmadı) enfeksiyonlara neden oldu. Keza içinde bulunduğumuz yıl Meksika'da domuzlardan insana bulaşan H1N1 virüsü, öncelikle insan ve kanatlı tipi influenza virüslerinin, domuzlara bulaşması ve gen aktarımı sonucu olduğu ortaya kondu ve insan sağlığını tehdit eder duruma geldi. H1N1 ve H5N1 tipleri günümüzde hayvandan insana bulaşan en önemli Influenza A virüsleridir.

Influenza A virüsleri aslında kanatlı hayvanlarda bulunur ve bu hayvanlarla taşınır. Birçok türde bulunurlar ve tür değiştirmeyi severler. Influenza virüsleri domuz dâhil olmak üzere toplam 18 memeli canlı türünde saptanmıştır. İlginçtir ki domuzlar Influenza A virüslerini insanlara daha sık bulaştırırlar. Ayrıca Influenza A virüsleri göçmen kuşlarla diğer ülkelere taşınabilir. Bazı Influenza virüslerinin (H1N1, H5N1) türler arasında bulaşma yeteneğinin bulunması virüsün genetik evrimini, çoğalmasını ve yayılmasını kolaylaştırır. Ayrıca Influenza A virüslerinin konak değiştirmeyi sevmesi, bir başka deyişle bir virüsün aynı anda birkaç tür canlıyı enfekte etmesi ya da bir canlıyı birkaç



Kanatlılardan insana bulaşan H5N1 virüsü

tip virüsün enfekte etmesi ve RNA'lı olması genetik değişime yatkınlık için uygun bir zemin-strateji hazırlar. Bu bağlamda kanatlı, insan ve domuzu enfekte edebilen Influenza A virüsleri domuzda bir araya gelirse bu virüsler arasında gen aktarımı (reassortment) olmaktadır. Bu gen değişimi virüsün insanda hastalık yapma gücünü artırır.

Soy ağacı (filogenetik) faktörü

Soy ağacı etkisi denince virüsün çoğaldığı canlı ve virüsün genetik yapısı anlaşılmalıdır. Virüs hangi canlıda daha kolay çoğalıyorsa o canlıda daha çok bulunur ve pek fazla genetik değişime uğramaz. Aynı tür canlıda bulunan virüsler genetik olarak birbirine yakındır. Ancak farklı vektör ve canlılarda çoğalabilme yeteneği olan virüsler (özellikle RNA'lı virüsler) genetik değişime yatkındır. Konak veya vektör değişimi ile beraber genetik değişimin riski artar. Bir başka deyişle virüsün enfekte edebildiği canlının soy ağacı farklılığı ve virüsün soy ağacı farklılığı yeni tip virüsler ortaya çıkmasına ve virüslerin hastalık oluşturma gücünün artışına neden olur. Aslında

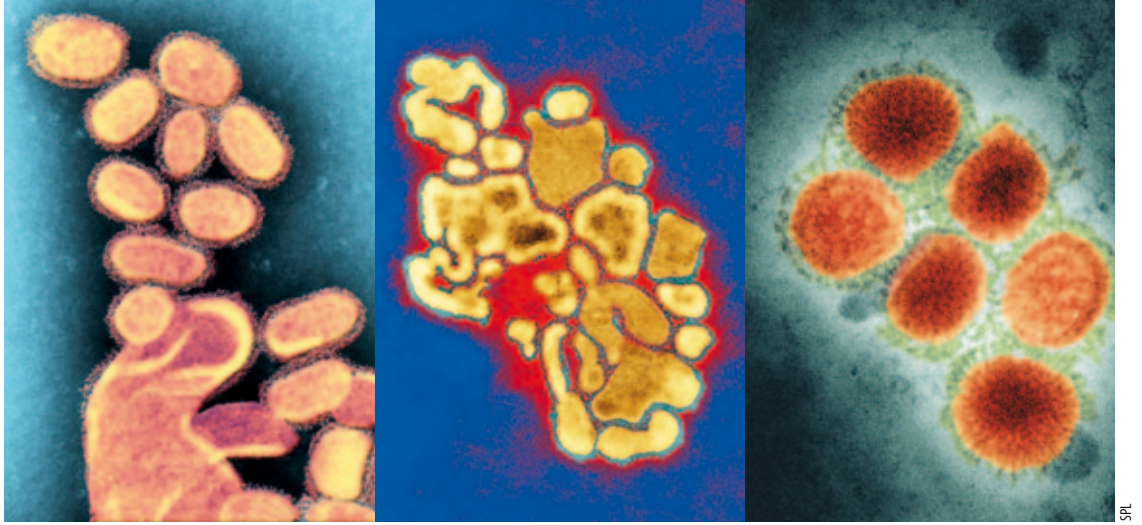
RNA'lı virüsler ve özellikle *Orthomyxo virüsleri ailesi* (Influenza A), *Paramyxo virüsleri ailesi*, *Flavi virüsleri ailesi* ve *Bunya virüsleri ailesi*ndeki bazı virüsler konak ve vektör değiştirmeyi severler.

Virüs ve konakla ilgili faktörler

Virüs ile konak (virüsün çoğaldığı canlı) arasındaki ilişki de genetik değişim üzerinde etkilidir. Örneğin yarasa ile virüs, sivrisinek ile virüs, insan ile virüs arasındaki ilişkiler dizisi ekolojik etkidir. Bu etki virüsün zaferiyle (enfeksiyon) sonlanabileceği gibi konağın zaferiyle de (hastalık oluşmaması veya hastalıktan kurtulma) sonlanabilir. Virüsün zaferiyle sonlanırsa virüsün çoğalması ve konağın salgılarıyla vücut dışına ve çev-

reye yayılması anlamına gelir. Bu saçılma ile yeni veya farklı türde bir canlının enfekte edilmesi genetik değişim açısından risk oluşturur. Bu uzun sürede olabilecek bir durumdur. Aslında en tehlikeli durum bir virüsün başka bir virüs ile aynı tür canlıda buluşup gen aktarımının (reassortment) meydana gelmesidir. İnsan gribi virüsü (H1N1) ile domuz gribi virüsünün (H1N1) domuzda buluşarak gen aktarımı olması ve pandemik H1N1 (domuz gribi virüsü) oluşması buna en iyi örneklerden biridir. Bir başka örnek beş yıl içinde pteropid yarasalarda dört farklı virüs (Hendra virüsü, Nipah virüsü, Menangle virüsü ve Avustralya Lyssa virüsü) saptanmasıdır.

1918'de pandemiye neden olan insan H1N1 influenza A virüsü (solda).
1980'de insanlarda görülen domuz influenza A H1N1 virüsü (ortada).
2009 pandemik Influenza A H1N1 virüsü (sağda).



Domuz gribi virüsünün (Pandemik Influenza A H1N1) kökeni

Domuz ve insan Influenza A virüslerinin kökeni kanatlı hayvanlardır. Domuz gribi virüsü hemaglutinin yapısına göre iki ana genetik soydan gelir. Bu iki soy "Klasik Kuzey Amerika Domuz Gribi etkeni olan H1N1" ve "Avrupa Asya Domuz Gribi etkeni olan H1N1"dir. Bu iki soy arasında hemaglutinin açısından %20-25 genetik farklılık vardır. İnsanlarda mevsimsel gribe neden olan H1N1 ile söz konusu genetik fark da bu orana yakındır.

Domuz gribi virüsü insanlarda 1918'de pandemiye neden olan insan H1N1 influenza A virüsüne genetik olarak benzer ve aynı kökenden (soy)

gelir. Bilim adamları 1930-1990 arasındaki yıllarda domuzlarda enfeksiyonlara neden olan Influenza A viruslerinin "Kuzey Amerika" soyundan geldiğini belirlediler. Bu virüs domuzların "Klasik Domuz Gribine (Mevsimsel Domuz Gribi) neden olur. Bu zaman aralığındaki virüsler genetik ve antijenik yönden birbirine benzer olmakla birlikte virüsün geninde kısmi değişiklikler belirlendi. Fakat pandemiye neden olacak büyük değişiklikler saptanmadı. 1980'den beri insanlarda bazı domuz influenza A H1N1 virüsleri saptandı ve bunların çoğu "Kuzey Amerika" soyundan gelen Klasik Domuz Gribi virüsüne yakın bulundu ancak pandemi riski oluşturmazlar.

Ekolojik faktörler

Ekosistemin değişmesi de genetik değişime katkıda bulunmaktadır. Canlıların biyolojisi ve virüs, ekosistemden önemli ölçüde etkilenir. Son yıllarda ekosistemde ciddi değişiklikler meydana gelmesi konak ve virüslerde genetik değişimi ve değişim riskini arttırmaktadır. Örneğin yarasaların yaşam alanında oluşan değişiklikler insan ve atlardaki Hendra virüsü enfeksiyonu riskini arttırdı. Benzer şekilde Malezya'da domuz çiftliklerinin çevresinde meyve ağaçlarının çok olması yarasalar ile domuzların temasını ve buna bağlı olarak virüsün domuzlara bulaşma riskini arttırdı. Ayrıca ormanların yok edilmesi ve yaşam alanlarının bozulması da başlıca nedenler arasındadır. Ekosistemin değişimiyle kene-sivrisinek gibi vektör-

lerin ve kuşların yaşam alanları değişti. Tüm bu ekolojik değişim canlı ile virüs arasındaki ilişkiyi değiştirdi. Ekosistemi etkileyen önemli faktörlerden biri de küresel iklim değişiklikleridir.

Taşıyıcı (rezervuar) canlıların etkisi

Bazı virüslerin çoğaldığı sivrisinek, kene ve yarasalar gibi vektör ve kuşlar gibi taşıyıcı canlılarda virüse karşı yapılan savunma özel bir durum arz eder (bazen yetersiz savunma şeklinde oluşur). Bazı grip virüsleri kanatlı hayvanlarda kolaylıkla çoğalır ancak hastalık oluşturmazlar (patojen H5N1 hariç). Yeterli yanıt-savunma verilmemesi veya taşıyıcı hayvanlara uyum sağlaması virüsün bu canlılara girip çoğalma şansını artırır. Bir başka deyişle virüs kendisinin çoğalabildiği canlı sayısını artırmak is-

ter. Bangladeş ve Hindistan'da insan, yarasalar ve domuzlarda saptanan Nipah virüsleri Malezya'da ilk salgında saptanan virüsten farklıdır. Kamboçya'da yarasalarda saptanan Nipah virüslerinin de farklılık göstermesi bu virüsün evrimsel gelişiminin kanıtıdır. Bu ayrıca bu bölgelerde bulunan doğal konak ve taşıyıcıların etkisini de vurgular niteliktedir. Yarasalar insan patojenlerinden sadece % 2 kadarını doğal olarak bulundurmaktadır. Bunlardan en önemlileri şüphesiz kuduz virüsü, Hendra virüsü, Nipah virüsü, SARS ve Lyssa virüsleridir. Virüslerin taşıyıcı hayvanlarda bulunup insana veya diğer hayvanlara bulaştığında gücünün artmasına ilişkin bir başka örnek grip virüsleridir. Kanatlı hayvanlardaki grip virüslerinin çoğu (H5N1 hariç) kanatlı hayvanlarda hastalık oluşturmaz.

1998'de Klasik ya da Mevsimsel Domuz Gripi etkeni olan virüs insanlarda mevsimsel gribe neden olan H3N2 Influenza A virüsü ve kanatlı hayvanlardan köken alarak "Kuzey Amerika" soyundan gelen Influenza A virüsü ile domuzda birleşip genetik değişime uğradı (reassortant virus). Yeni ortaya çıkan bu H3N2 domuzlarda ciddi enfeksiyonlara neden oldu. Bu virüs 1998'den beri Kuzey Amerika'da domuzlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır. Genetik değişime uğrayan bu virüs (H3N2) Klasik Domuz Gripi etkeni olan H1N1'den de tekrar genler alarak değişime uğradı. Bu durumda domuzda iki tane yeni alt tip Influenza A virüsü (H1N1 ve H3N2) ortaya çıktı. Bu iki virüs, Asya domuzlarında ve insanlarda 1990'dan günümüze kadar enfeksiyon oluşturdu fakat fazla sayıda salgın ve ölüme neden olmadı.

Mart 2009'da Meksika'da ortaya çıkan ve pandemi riski yaratan Influenza A virüsü daha önce domuz, insan ve kanatlılarda rastlanmayan H1N1 tipidir. Virüs domuzda gen aktarımı yaparak dört virüsten genler aldı. Virüste bulunan PB2 ve PA genleri kanatlı H1N1 Influenza A virüsünden (1998'de domuzlarda gen aktarımı olmuş virüs), PB1 geni insan H3N2 Influenza A virüsünden (1968 yılında kanatlı hayvandan gen alan virüs) ve HA, NP ve NS genleri Klasik Domuz Gripi etkeni olan domuz H1N1 Influenza A virüsünden, diğer NA ve M genleriniyse "Avrupa-Asya" soyundan gelen domuz H1N1 Influenza A virüsünden

(domuzlarda 1979'dan beri görülen) geldiği belirlendi. Bu genlerden %30,6'sı domuz kökenli Kuzey Amerika H1N1 suşundan (tek bir virüsten türeyen ve onunla tamamen aynı özellikteki virüs soyu), %17,5'i domuz kökenli Avrupa-Asya H1N1 suşundan, %34,4 kanatlı kökenli Kuzey Amerika H1N1 suşundan ve %17,5'i de insan kökenli H3N2'den gelmiştir.

Yapılan genetik analizlere göre domuz gripi virüsünün insanlara ilk çıkışından birkaç ay önce bulaştığı ortaya kondu. Dünya çapında şu anda izole edilen yaklaşık 10.000 kadar domuz gripi virüsü (pandemik Influenza A H1N1) bulunmaktadır ve kendi aralarında antijenik olarak benzer bir yapıları vardır. Yeni virüste oluşan genetik değişikliklere bağlı olarak virüsün hastalık yapma gücü ve hastalığın şekli de (yeni virüsle oluşan gribal enfeksiyonlarda vakaların %50'sinde kusma ve ishalin görülmesi gibi) değişti. Bu nedenle 2009-2010 grip mevsiminde domuz gripi vakalarının fazla olma olasılığı vardır. Ancak virüsün ilk çıktığı zamanki gücü ile şu anki gücü aynıdır. Bu nedenle korkulan bir pandemi şeklinden çok mevsimsel gribe benzer bir tablo ile seyretmektedir. Domuz gripi virüsü 2009'da son 8-9 ayda 482.300 kişiye bulaştı ve 6070 kişinin ölümüne neden oldu (1 Kasım 2009, WHO-Dünya Sağlık Örgütü). Mevsimsel gripte de daha önceki yıllarda benzer hatta daha fazla rakamlar kaydedildi (WHO).

Ancak insana bulaştığında daha güçlü olan tipler (H1N1, H5N7) ortaya çıkabilir.

Laboratuvar çalışmaları ve kan nakilleri

Bilindiği gibi çeşitli amaçlarla (üretim vb) birçok mikroorganizmanın genetiğini değiştirmeye (gen çıkarma, gen aktarımı) yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar aslında virüslerle mücadele edebilmek için hem tanısallık hem de aşı üretimine yönelik bazı uygulamaları içerir. Laboratuvar koşullarında elde edilen bu virüsler eğer laboratuvarından kaçacak olursa insan ve hayvanlar için risk oluşturabilir. Ayrıca kan nakilleri ve kan ürünleriyle de virüsler yayılabilir.

Küresel iklim değişiklikleri

Küresel iklim değişiklikleri sonucu canlı ve vektörlerin (kene, sivrisinek gibi) yaşam biçimi değişmektedir. Ekosistemin değişimi

ile vektör ve taşıyıcı hayvanların yaşam alanları da değişir. Keza aşırı yağmurlarla oluşan seller sonucunda virüslerin bir yerden bir yere taşınması da unutulmaması gereken bir noktadır. Tüm bu faktörlerin etkisiyle virüsler kendilerine uygun ortamı ve canlıyı bulup öncelikle yaşayabilme şansını ve daha sonra da genetik değişim şansını yakalarlar. Bu nedenle gelecek yıllarda küresel ısınmayla beraber özellikle vektörlerle taşınan virüslerin hem insan hem de hayvan sağlığı yönünden önemi artacaktır ve şimdiden bu artışın başladığını görüyoruz.

Ulusal-uluslararası ticaret ve turizm

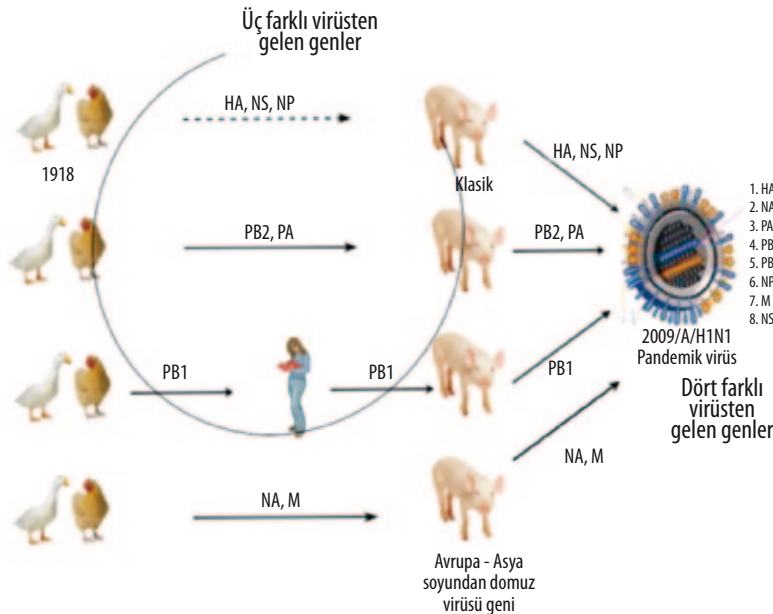
Virüsler hayvan hareketleri ve hayvansal ürünlerin ticaretiyle hem ulusal sınırların içinde hem de sınır aşırı olarak bir yerden bir yere taşınırlar. Virüsler bu taşınma ile yeni

bölgelerde konak, vektör ve taşıyıcı hayvan değişimini yapabilme şansı bulurlar ve buna bağlı olarak genetik değişim riski oluşur. Bu nedenle canlı hayvanlar ve hayvansal ürünlerin ithalat ve ihracatıyla riskli ürünlerin ülkemize girmesini önlemek için mevzuatın yeniden gözden geçirilmesinde yarar vardır. Virüsler benzer şekilde gerek iş seyahatleri ve gerekse turistik amaçlı seyahatlerle de insanlar aracılığıyla bir yerden bir yere taşınabilir. 2009'da domuzlardan köken alan domuz gripi virüsü (pandemik H1N1 Influenza A) 8-9 ay içerisinde çok sayıda ülkeye bu nedenle yayılmış bulunuyor (WHO)

Domuz gribi virüsü son zamanlarda domuzların dışında kedi, gelincik ve hindilerde de saptandı. Domuzlardan insanlara bulaşma zor gerçekleşiyor fakat insandan domuza bulaşma daha sık yaşandı. Benzer bir şekilde kedilere de hastalanan sahiplerinden bulaştı. Aslında domuz gribi virüsü domuz kökenli olsa da şu anda insanlarda fazla sayıda bulunduğu ve çevreye saçıldığı için insanlara ve hayvanlara kolay bulaşabilmektedir. Virüsün kedi, gelincik gibi hayvanlara da uyum sağlamış olması ve hızlı yayılması genetik değişime uğraması açısından dezavantajdır. Şu ana kadar domuz gribi virüsünde virüsün hastalık yapma gücünü etkileyecek düzeyde bir değişim saptanmadı. Ancak domuz gribi virüsünde Norveç, Çin, Brezilya Japonya, Meksika, Ukrayna ve ABD’de insan sağlığını etkilemeyecek düzeyde mutasyon tespit edildi. Bu mutasyonlara rağmen virüsün gücünde fazla bir değişiklik olmadığı ve antiviral ilaçların virüse hâlâ etkili olduğu bildirildi. Mevcut domuz gribi aşılarının da koruma açısından etkin olduğu vurgulandı (Dünya Sağlık Örgütü).

Sonuç olarak “domuz gribi virüsü” (pandemik Influenza A H1N1) hayvandan insana ve insandan insana bulaşabilen yeni bir virüstür. Virüsün pandemi potansiyeli daha önce pandemilere neden olan virüsler kadar değildir. Çünkü virüste oluşan genetik değişiklik şu anda daha sabittir. Günümüzde tüm dünyada yapılan dizi analizleri ile virüste meydana gelen değişiklikler kaydedilmektedir. Eskiden yaşanan pandemilerde bu yapılamadı. Günümüzde yaşanan salgında moleküler yöntemlerin gelişmiş olması bir avantaj-

Domuz gribi virüsünün (Pandemik H1N1 Influenza A) kökeni ve dört virüsten aktarılan genler.



dır. Önümüzdeki birkaç ay içinde şu sorulara yanıt bulunabilir:

Domuz gribi virüsünde oluşan genetik değişim virüsün gücünü daha fazla artıracak mı?

İnsanlarda ve hayvanlarda aynı anda iki farklı Influenza A virüsü (domuz gribi ve kuş gribi virüsü dâhil) ile enfeksiyonlar oluşacak mı ve eğer oluşursa bir virüsten diğerine gen aktarımıyla daha başka yeni tip virüsler ortaya çıkacak mı?

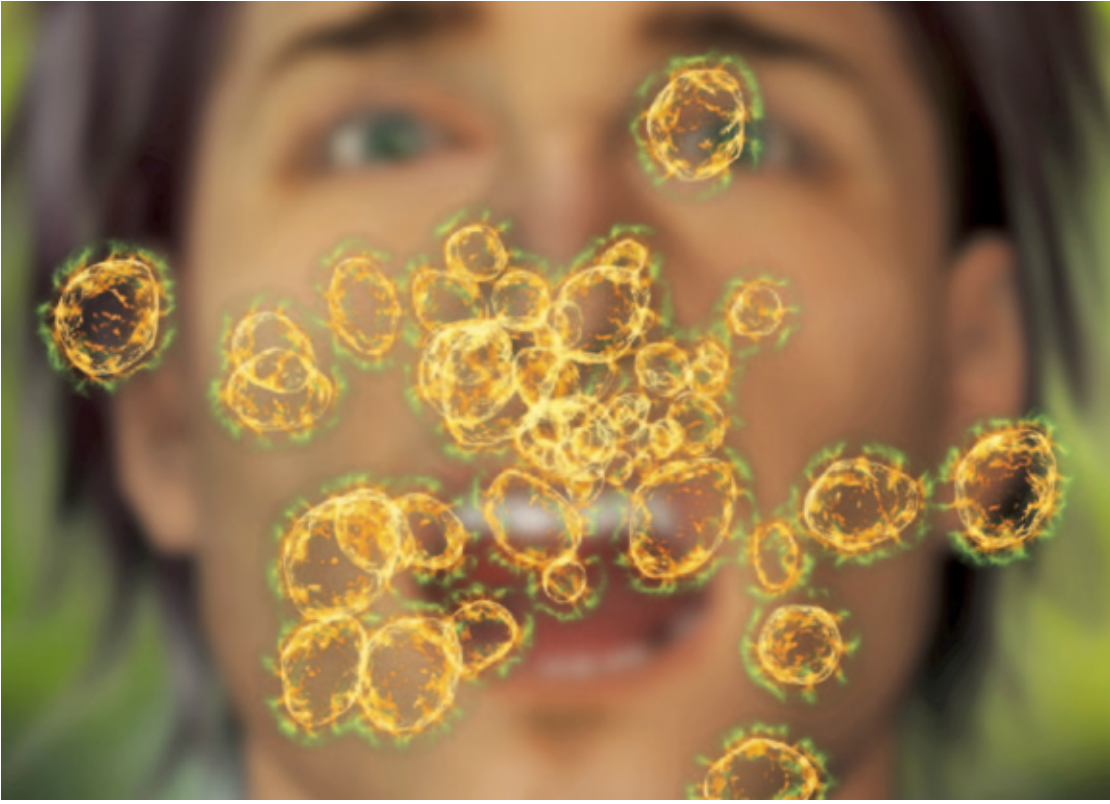
Domuz gribi virüsü olan pandemik H1N1 virüsü insanda yerleşip gelecekte insandaki mevsimsel grip etkeni olan H1N1 virüsünün yerini mi alacak? (Bu sorunun cevabı şimdiden görülmeye başladı çünkü 5-6 aydan beri insan gribinde saptanan H1N1 tiplerinin % 60’ından fazlası domuz gribi virüsü olarak belirlendi.).

Genetik Değişime Uğrayan Virüslerin Oluşturabileceği Riskler

Genetik değişime uğrayan virüsler ve viral zoonoz enfeksiyonlar sonucunda oluşacak en önemli risk pandemi riskidir. Pandemi sonucunda halk sağlığı ve hayvan sağlığı etkilendiği için ekonomik kayıp da ortaya çıkar. Eğer ülke ekonomik ve sağlık yönünden pandemi riskine hazır değilse bu durum bir felakete dönüşebilir. Bunu örneklerle açıklamak gerekirse, Malezya’da görülen Nipah virüsü salgınlarında yaklaşık 1 milyon domuz (%60 oranında domuz çiftliği) etkilendi. Bunun sonucunda 36.000 kişi işsiz kaldı, 265 insan hastalandı ve bunlardan 105 kişi hayatını kaybetti. SARS enfeksiyonu sonucunda da yaklaşık 8000 kişi enfekte oldu ve dünya genelinde 774 vaka ölümle sonuçlandı. SARS salgınlarının kontrolü dünya çapında pahalıya mal oldu. Kanada’da 12 milyon Kanada doları harcama yapıldığı bildirildi. Dünya çapında meydana gelen ekonomik kayıp yaklaşık 30 milyar ABD doları civarındadır. 2009’da ortaya çıkan domuz gribi enfeksiyonlarında da halk sağlığı ve hayvan sağlığı ciddi derecede etkilendi.

Acil Önlem Gerektiren Viral Zoonozlarla Mücadele

Viral zoonozlarla mücadele etmek için öncelikle etkenin pandemi riskinin göz önünde bulundurulması gerekir. Pandemi riski olan veya pandemi yaratan viral hastalıklar ön planda tutulmalıdır ve hazırlıklı olunmalıdır. Mücadelenin bazı bileşenleri vardır. Bunlar hızlı tanı, erken uyarı-



acil eylem planı ve eğitimidir. Bu planların yapılabilmesi için öncelikle veteriner ve sağlık teşkilatları olmak üzere devletin ilgili kuruluşları eşgüdüm içerisinde çalışmalıdır. Ayrıca veterinerlik teşkilatının yeniden yapılandırılması, salgınlar için donanımlı hastanelerin kurulması, yerli aşı ve ilaç üretimi için alt yapı ve personelin hazırlanması (yapılamıyorsa gerektiği kadar ilaç ve aşı bulundurulması), erken tanı ve uyarı sistemleri için iletişim-alt yapı hizmetlerinin iyileştirilmesi ve biyogüvenlik-3 düzeyinde laboratuvarlar kurulması gereklidir. Bu işler için önemli miktarda bütçeye gerek vardır. Halkımızın kişisel olarak yapabileceği en önemli mücadele hijyen ve konu hakkında bilgi sahibi olmaktır. Etkeni çevreye ve diğer insanlara yaymamak için vatandaşlık görevinin yerine getirilmesi gereklidir. Bunun için kişisel hijyene (ellerin yıkanması gibi) ve sağlık kuruluşları tarafından hastalıkla ilgili uyarılara dikkat edilmelidir.

Sonuç

Ormanların yok edilmesi, yaşam alanlarının bozulması, arazi kullanım alışkanlığının değişimi, küresel iklim değişiklikleri virüslerin genetik değişimine ve önemli viral enfeksiyonların çıkmasına-yayılmaya katkı sağlar. Dünyada 25

ülkede ciddi bir orman kaybı vardır. İnsan refahının ve gelirinin bazı ülkelerde artışıyla tüketim ve dolayısıyla ticaret artmaktadır. Bazı ülkelerde nüfus artışı da unutulmamalıdır. Ayrıca doğal yaşam alanlarının tahribi, insan, hayvan, bitki ve vektör (kene, sivrisinek) yaşamını önemli düzeyde etkiler. Bu durum virüslerde genetik değişim riskini ve hayvan-insanlarda enfeksiyonların yayılımını artırır. Son yıllarda teknolojik gelişmeyle beraber virüslerin soy ağacı oluşturularak genetik değişimler saptandı. Bu sayede viral enfeksiyonların etkeni, etkenin kaynağı ile yayılımı ve etkene karşı aşı geliştirilmesi hakkında bilgi edinildi. Bu bilgiler virüslere karşı mücadelede bize yardımcı olacaktır fakat mücadele edebilmek için hazır olmak da gerekir. Bunun için erken tanı-uyarı sistemlerine, veteriner-sağlık teşkilatlarının eşgüdümlü çalışmasına, donanımlı hastanelere ve aşı-ilaç geliştirilmesi için altyapıya gerek vardır.

Kaynaklar

Chang, L.Y., Shih, S.R., Shao, P.L., Huang, D.T. ve L. M. Huang, "Novel Swine-origin Influenza Virus A (H1N1): The First Pandemic of the 21st Century," *J. Formos Med. Assoc.* 108: 7 (2009): 526-532.
Garten, R. J., Davis, C. T., Russell, C. A. ve diğerleri, "Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) Influenza viruses circulating in humans," *Science* 10: 325[5937] (2009): 197-201.
Gould, E. A., Higgs, S., Buckley, A. ve T. S. Gritsun, "Potential arbovirus emergence and implications for the United Kingdom," *Emerg Infect Dis.* 12: 4 (2006): 549-555.

Halpin, K., Hyatt, A. D., Plowright R. K., Epstein J. H., Daszak, P., Field, H. E., Wang, L. ve P. W. Daniels, "Emerging viruses: coming in on a wrinkled wing and a prayer," *Clin Infect Dis.* 1: 44[5] (2007): 711-7.
Ka-Wai Hui, E., "Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases," *Microbes and Infection* 8 (2008): 905-916.
Tee K. K., Takebe, Y. ve A. Kamarulzaman, "Emerging and re-emerging viruses in Malaysia, 1997-2007," *Int. J. Infect. Dis.* 13: 3 (2009): 307-318.