

Soğukla Gelen Sinsi Düşman :

GRİP

Stephen S. HALL

İlk virüsü 1930'lu yıllarda, bir domuzdan izole edilen grip, insan topluluklarında korku verici özelliğini sürdürüyor. Herhangi bir kurala uymayan bu aldatıcı virüs ailesi, sık sık moleküler yapısını değiştirerek, organizmanın bağışıklık sistemlerini altüst ediyor.

Çeşitli kuşlara ait kaynaklardan gelen ve tümüyle sekiz gene sahip olan bu virüs, nadiren insan virüsleri ile geni değiş tokuşu yaparak yeni ve öldürücü bir grip virüsü ortaya çıkarır. Bu yeni melezler de hassas topluları siliş süpüren hastalıklara yol açar. Bilim adamlarına göre grip, kendi derisindeki benekleri değiştirebilen bir leopara eşdeğerdir.

Grip, genel olarak öldürücü olmaktan uzaktır ve üç günlük sıkıntı şeklindedir. Fakat, alışılmadık dışında şiddetli ve büyük epidemiler (yayımlar) gösteren şekilleri de daima hatırlanır. 1918—1919 yıllarında, Memphis, New York, Canberra, Melbourne, Bethesda, Londra, Cambridge, Moskova'da görülen pandemide iki milyar gribe yakalanmış şahıs ve 20 milyon ölü vardı. Bu yayılımda bebekler, yaşlılar ve düşkünlere birlikte sıhhatli genç vücutların da gribin zaferini kabullendikleri görülmüştür. Bazı bilim adamları, bu derece güçlü bir harabiyete sebep olan virüsü izole edebilmeyi ümit ede-

Grip virüsü, yabanördeklerinde bulunur. Görünüşü devamlı olarak değişir ve her kış milyonlarca insanın bağışıklık sistemini altüst eder.

rek, Alaska'nın donmuş tunduralarından 1918'lerden kalan Eskimo cesetlerini çıkarmışlar; fakat herhangi bir sonuç alamamışlardır.

"Böyle bir pandemi tekrar olabilir mi?" şeklindeki soruları, bilim adamları "yarın bile olabilir" şeklinde cevaplamaktadır.

1976 yılında, Fork Dix New Jersey'deki bir askeri birliğe, 1918'deki salgına benzer bir salgın başgöstermiştir. "Domuz gribi" adı verilen bu vakadan sonra, pandemilerin ön belirtilerinde, milletlerarası aşılama kampanyası başlatılmıştır. Ancak bu aşılama programı sonucu, yüzlerce bireyde, hastalık, puralysis ve bazı ölüm vakalarının görülmesi sebebiyle aşılama kampanyasından vazgeçilmiştir.

1968 yılında ortaya çıkan ve Hong Kong gribine sebep olan virüs, tespit edilen en son virüs çeşididir. Oldukça az değişikliğe uğramış şekilleri olan bu virüs, 1982 kışında Avustralya'da yeni bir patlamaya sebep olmuştur.

St. Jude Viroloji Bölümü'nde, bugün için grip virüsünün yaklaşık 7.000 farklı çeşidi vardır. Bu virüslerin büyük bölümü, konakçının boğazında "gıcık" sebebi olmaktadır. Diğerleri ciddi hastalıklara ve hatta ölümlere yol açabilmektedir.

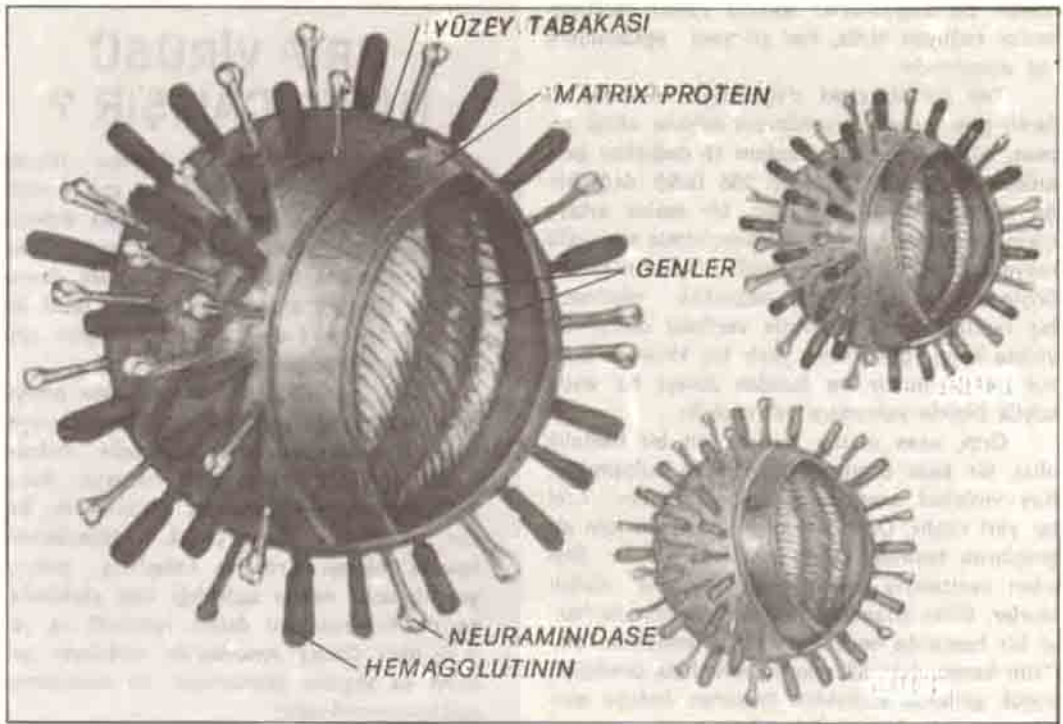
Grip virüsleri üç tipe ayrılır :

Tip-A, çok değişiktir, düzenli mevsim patlamaları ve pandemilere yol açar. Tip-B günümüzde en çok dikkati çekendir ve küçük salgınlar yapmaktadır. Tip-C ise ciddi sağlık sorunlarına yol açar.

Grip virüsü, kabaca ortaçağda kullanılan ağır topuzlara benzer. Bir demir top ve sapı şeklindedir. Bu sapsız, hemagglütinin (HA) ve neuraminidase (NA) adı verilen iki yüzey proteini içerirler. Top şeklindeki, kısım genlerden oluşan bir döğüm şeklindedir. Hemagglütinin, virüsün hücre içine girerek, orada işlemi tamamladıktan sonra konakçı (evsahibi) hücrenin parçalanmasına ve yeni virüslerin ortaya çıkmasına yol açar.

Tüm tip-A virüsleri, 13 farklı HA alt tipi ve 9 farklı NA alt tipine sahip olabilir. Bundan dolayı bu iki yüzey molekülünün yapı ve fonksiy-





İnsanın bağışıklık sistemi grip virüsünü, hemagglütinin ve neuraminidase adları verilen iki yüzey proteininden tanır. Ancak bu proteinleri her mevsim değişikliğe uğratan grip virüsü, bağışıklık sistemini de sık sık yanıltır.

yonları virüse özeldir. Hâlâ, insan topluluklarında dolaşmakta olan Hong Kong gribi, H3N2 sınıfına dahil edilmektedir.

Topluluklarda dolaşan diğer bir tip-A virüsü de "Rus gribi" olarak bilinen H1N1 sınıfından olanlardır. Bu virüs, 27 yıllık bir aradan sonra 1977'de Çin'de tekrar bir patlamaya sebep olmuştur.

Son beş yıl içindeki çalışmalarla "hemagglütininin molekülü", en iyi bilinen biyolojik moleküllerden biri olmuştur. Avustralyalı araştırmacılar da 1982 yılında neuraminidase molekülünün detaylı görüntüsünü vermişlerdir. Bu iki yüzey proteinini, gribin yıldıran yıla esrarengiz değişme yeteneğinin anlaşılmasında anahtar olabilecek görünümüdür.

Bir saçayağı görünümünde olan hemagglütininin molekülünün her bir ayağında yer alan amino asitler bir antijen gibi işlev görürler ve konakçı organizması, bu antijen kalıbına uygun antikorları geliştirir. Bilindiği gibi antikor, dış saldırılara karşı vücudun temel savunma sistemlerinden biridir. Onlar, antijeni arar bulur ve bir daha ayrılmamak üzere biyokimyasal bir kenet-

lenme yaparak, antijenin aktivitesini nötralize eder. Ancak, grip virüsü kendi amino asitlerinde etki bakımından, konakçının bağışıklık sistemi onu fark edemeyecek şekilde değişiklikler yapar ve bunun sonucu antikorlar, onu tam olarak nötralize edemez. Grip virüsündeki bu değişiklikler küçük olduğu zaman, mevsime bağlı küçük patlamalar (salgınlar) ortaya çıkar. Bu epidemiler bölge nüfusunun % 5-20'sini etkileyebilir. Şayet değişiklik büyükse, dramatik sonuçlara yol açan büyük pandemiler ortaya çıkar. 1918'in büyük pandemisi, 1957'nin Asya gribi ve 1968'de görülen Hong Kong gribi bunun en güzel örnekleridir.

Grip (Influenza) virüsünde meydana gelen bu antijenik yapı değişikliğinin nasıl olduğu bilinmektedir. Örneğin 1968'de görülen Hong Kong gribi virüsünün, dört dizli halindeki amino asitlerinden sadece birinin değiştirilmesiyle yeni bir tür ortaya çıkacaktır. Bu değişiklik mutasyonla olmaktadır. Böyle mutasyonlar hemagglütininin molekülünde olduğu kadar neuraminidase molekülünde de olmaktadır. Laboratuvarında, her 100.000 virüsün birinde bu tip mutasyonlar olduğu gözlen-

miştir. Bu değişiklikler sonucu yeterli farklılaşmalar sağlayan virüs, her yıl yeni epidemilere yol açmaktadır.

Tek bir virüsteki değişikliğin dışında, iki farklı grip virüsü aynı hücreyi infekte ettiği zaman, ikisinde yer alan toplam 16 değişken gen, aniden ve çeşitli yollardan 256 farklı değişikliğe uğrayabilir. Böylece yeni bir melez ortaya çıkar. Bu melez, yeni bir hemagglütinin molekülü meydana getiren yeni bir genle hücreden ayrılır. Böylece tüm toplumlara, bağışıklık yönünden hiç rastlanmamış bir virüs verilmiş olur. Bu virüse karşı, genç veya yaşlı hiç kimsede antikor gelişmemiştir ve bundan dolayı bu virüs büyük ölçüde salgınlara yol açabilir.

Grip, esas olarak kuşlara ait bir hastalık olup, bir kaza sonucu memellilere bulaşmıştır. Kuş virüsleri arasında yabanördeklerinin özel bir yeri vardır. Ördekler, grip virüsünün tüm alt gruplarını taşırlar; fakat hasta değillerdir. Dışkıları vasıtasıyla hastalığın yayılmasına neden olurlar. Bilim adamları, grip virüslerinin herhangi bir hastalığa neden olmadan, ördeklerin sindirim kanalındaki hücrelerde rahatlıkla ürediğini, küçük göllerde kolaylıkla ördekten ördeğe geçtiğini ve büyük mesafeler katederek yapılan göçler sonucunda, grip virüsünün bütün yerküre üzerinde seyahat ettiğini gözlemişlerdir. Diğer bazı araştırmalara göre, gripin yayılmasında ördeklerden sonra en önemli rolü, insan, domuz, at, hindi ve fok balıkları oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, 1968 kışında milyonları rahatsız eden H3N2 genetik yapısına sahip Hong Kong grip virüsü üzerindeki genlerden 7 tanesinin, önceki Asya gripine yol açan H2N2 virüsüne ait olduğunu, diğer 8. genin ise muhtemelen bir ördekten geldiğini göstermiştir. Virüste bu tip mutasyonlar, kalabalık toplumlar da daha çok meydana gelmektedir.

Zamanımızda, bu mutasyonların, laboratuvarlarda meydana getirilmesiyle zayıflatılmış canlı virüs aşılı geliştirilmiştir. Daha önce hoş olmayan sonuçlar ortaya çıkarmış olan alışıl gelmiş ölü virüs aşılı, organizmaya enjeksiyonla veriliyordu. Oysa, yeni geliştirilmekte olan canlı virüs aşılı, üst solunum yollarına doğal yolla (damla şeklinde) verilmektedir. Normal bir grip virüsü, genellikle vücudun bağışıklık sistemi faaliyete geçmeden çoğalır ve yayılır. Canlı virüs aşılılarında, zayıflatılmış virüse karşı vücudun savunma mekanizmaları derhal faaliyete geçer ve virüs saldırısına karşı önlem alınmış olur. Vücutta hızla antikor gelişmesi sağlanır.

Bu yeni geliştirilen zayıflatılmış canlı virüs aşısı, yapılan denemelerde çok az belirtiler vermiş

GRIP VİRÜSÜ NASIL ÇALIŞIR ?

Bilim adamları, 25 yüzyıl önce Hipokrat'ın tarif ettiği semptomlardan, gripin niçin ateş yaptığını ve neden alışılmışın dışında kas ağrılarına sebep olduğunu açıklayamamışlardır; fakat virüsün diğer şeytani davranışları, örneğin insan hücrelerini nasıl infekte ettiği ve nasıl çoğaldığı bugün için daha bilinir hale gelmiştir.

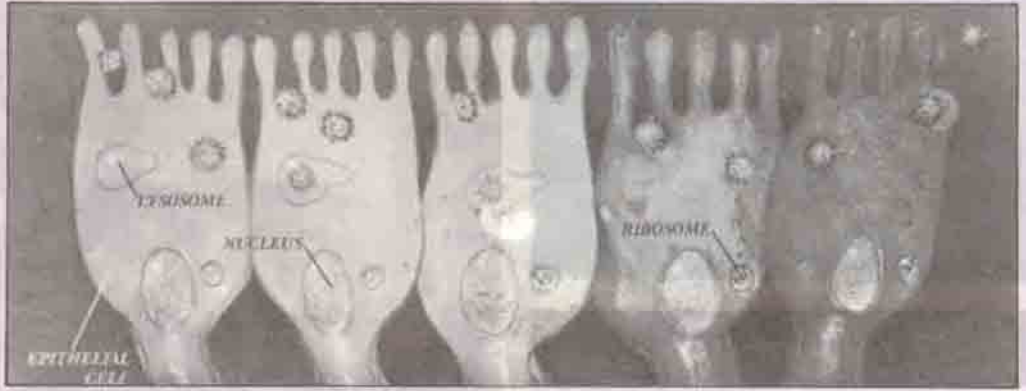
Grip, genellikle kış mevsiminde ortaya çıkar ve yaptığı salgınlar 6-12 haftada sonlanır. Bu mevsime bağlı afinitenin sebebi henüz açıklıkla ortaya konmamıştır. Rutubet azlığının yanı sıra, kış mevsiminde burun ve genizin, kuru, çatlak bölümlerinin havada taşınan virüslere kolaylıkla gelişip yayılabilecek ortam sağladığı öne sürülmüşse de, kış mevsimi daima rutubetli ve yağışlı olan Güney Amerika'da, virüslerin gelişim ve yayılım göstermesi, bu varsayımı açıklanamamaktadır.

Kalabalıklaşma, gripin yayılımında önemli bir rol oynamaktadır. Güneş ışığı ve açık havayı sevmeyen virüs, okulda, işyerinde ve evlerde birbirlerine yakın ve kapalı yerlerde bulunan bireyler arasında rahatlıkla hareket eder. Öksürme ve aksırma ile yayılır.

Virüs, vücuda girdikten sonra burun pasajından, soluk borusuna ve oradan akciğerlere doğru yol alır. Burada virüsler normal olarak tek bir sıra hücre tabakasından başkasını istila etmezler.

Virüsün, insan hücresine giriş yolu bilinmiyor. Burada, virüsün yapısında yer alan hemagglütininin molekülünün rol oynadığı öne sürülmektedir: Hemagglütininin molekülü üzerindeki küçük bir çıkıntı vasıtasıyla, insan hücresindeki "hücre reseptörü" olarak bilinen çıkıntıya yapışır. Virüs buradan ünlü efsanedeki "Truva Atı" stratejisini kullanarak, ameboid hareketler ve "endosome" adı verilen hücre bölümüyle, hücre içine girer. En-

veya hiç hastalık sebebi olmamıştır. Yapılan deneylerde, aşılanan gönüllüler, aşılamadan 1 ay sonra H3N2'nin virulent (hastalık yapma yeteneği fazla olan) şekilleriyle karşılaştırılmışlar ve soğuğa adapte edilerek zayıflatılmış canlı virüs aşısı yapılan bireylerin bu virüslere karşı

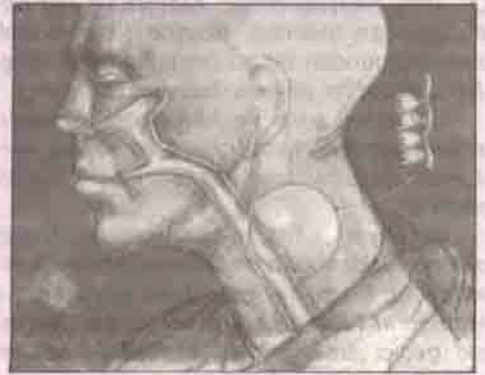


dosome daha sonra "lisosome" adı verilen asit dolu bir odacık halini alır ve bu asit çevre hemagglütinin yapısındaki dramatik değişiklikleri başlatır. Hemagglütinindeki bu değişimler sonucu odacığın duvarlarında yarıklar açılır ve asit hücre içine yayılır.

Hücre içine yayılım başlayınca, virüs genleri biyokimyasal makineyi idare eden nukleusa (çekirdek) doğru yol alır. Daha sonra virüs kendi yapısındaki bir enzim vasıtasıyla, konakçı hücrenin RNA'sından kendine gerekli parçaları kesip alır. Bunları ve tüm konakçı hücre ribozomunu, hemagglütinin, neuraminidase ve virüse ait diğer proteinlerin yapımında kullanır. Bütün bu işlemler 7-10 saatte olmaktadır. Birkaç yüz yeni virüs yapmak için enfekte olmuş tek bir hücrede yeterli miktarda protein yapılır.

Bir hücrede, yapılan virüslerin bu hücreyi terk edişleri, incelikli ve o derece de komplike bir olaydır.

Normal bir hücrenin, normal metabolizma düzeninde, hücre içindeki şeker zincirleri rutin olarak hücre zarına nakledilerek, buradan dışarı atılırlar. İnfekte bir hücrede, şeker zinciri ihtiva eden hemagglütinin ve neuraminidase molekülleri de aynı yolla hücre zarına taşınırlar ve bu sayede virüsün diğer elemanlarının da kendilerini izleyebileceği bir iz bırakırlar. Virüs kabuğunun iç kısmını oluşturan proteinler ve daha sonra genlerle birlikte nukleoproteinler bu yolu takip ederler.



Tüm elemanlar hücre zarına yakın sıralandıktan sonra neuraminidase, yeni virüslerin serbest hale geçmesini sağlar.

İnfeksiyonun bu olayı, vücut savunması için ritmik bir kabus şeklinde tekrarlanır. Bu işlem, grip semptomları ortaya çıkmadan 3-6 gün önce oluşur. Bu olay tamamlandıktan sonra, şahıs kendini hasta hissetmeye başlar, ancak bu safhada infeksiyon zirveye ulaşmış ve virüse ait çoğalma hızı azalmıştır. Şayet, birey yeterli bağışıklığa sahip değilse, ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

1968'de Hong Kong gribi 50 milyon Amerikalıyı etkilemiş ve 6 haftada 70.000 kişinin ölümüne yol açmıştır. Bunun USA ekonomisine maliyeti, işgücü kaybı ve tıbbi yönden 4 milyar dolardır. Aynı epidemi bugün olursa, zarar 15 milyar dolar olacaktır.

dirençli oldukları görülmüştür.

Zamanımızda yapılan tüm canlı virüs aşlarıyla ilgili çalışmalar belki de sadece bir başlangıçtır. Nitekim, bir kısım araştırmacılar, hastalıkların çoğundan sorumlu olan tip-A grip virüsüne karşı uzun süreli bağışıklık sağlayan sentetik

bir üniversal aşı geliştirmişlerdir. Bilim adamları, "bunun zamanla işlerlik kazanacağı" görüşünde birleşmektedirler, ancak "Gribin gerçekten anlaşılması için, en az 10 yıllık bir süreye gerek olduğunu" da belirtmektedirler.

Science 83'den Kısaltarak Çev: Dr. Yurdaer KILIC