

KUŞ GRİBİ

Ahmet Faik ÖNER*

Kuş gribi; Avian influenza (H5N1), isimleri ile bilinen, evcil kanatlılarda ölümcül salgınlar yapabilen ve bu salgınlar sırasında hayvanla teması olan insanlara bulaşabilen ve genelde pnömöni ve dispne ile seyreden *mortalitesi yüksek zoonotik bir hastalıktır*. Hastalık Tavuk vebası, Bird flu, Avian flu, Chicken flu sinonim isimleri ile de bilinmektedir. **Virüs;** Influenza virüsü orthomyxoviridae ailesinden, ortalama 100 nm çapında, yuvarlak, filamentli yapıda, tek sarmallı, segmentli bir RNA virüsüdür. Nükleoproteinlerindeki antijenlere göre A, B ve C tiplerine ayrılır. İnfluenza A klinikte en önemli tiptir. İnfluenza B hafif klinikle seyreder. İnfluenza C ise daha çok afebril soğuk algınlığına benzer bulgularla seyreder. (1-6)

İnfluenza virüsü bünyesindeki hemaglutinin (H= 1-16 olmak üzere 16 çeşit) ve Nöraminidaz (N=1-9 olmak üzere 9 çeşit) enzimlerindeki antijenik yapıya göre isimlendirilir (7). Virüse karşı oluşan antikorlar genelde hemaglutinin ve nöraminidaz'a karşı oluşur. Dolayısıyla hemaglutinin ve nöraminidaz bağışıklıkta büyük öneme sahiptirler. Virüsleri tanımlamada İnfluenza tipi/orijin aldığı canlı (insan hariç)/izole edildiği yer/alt tip numarası/izolasyon yılı/ (parantez içinde influenza alt tipi) şeklinde tanımlama yapılır. Örneğin: A/Duck(ördek)/Vietnam/11/04 (H5N1). İnfluenza virüsü çok geniş bir yelpazede birçok canlı türünde hastalık yapabilir. Ekolojik açıdan en büyük havuz kuşlardır. Kuşlar bütün influenza tiplerini, çoğunlukla hasta olmadan, taşımakta veya bazen bunlarla hasta olmaktadır.

Çeşitli canlılar ve bunlarda görülen virüslerin antijenik tipleri;

İnsanlar: H1, H2, H3 ve N1, N2

Domuzlar: H1, H3 ve N1, N2

Atlar: H3N8, H7N7

Deniz memelileri: H1, H3, H4, H7, H13

Sansargiller: H10

İnsan gribi (human influenza) deyimi insanlarda sık görülen influenza alt tiplerini içermektedir. İnsanlarda bilinen üç alt tip vardır. Bunlar; H1N1, H2N2, ve H3N2 tipleridir. Bugün için H1N1 ve H3N2 suşları dolaşımdadır.

İnfluenza A virüsünün önemli bir özelliği de farklı türlere özgü alt grupların, birbirinden genetik materyal alışverişini

ne açık ve farklı bir virüsün oluşmasına son derece elverişli olmasıdır. Oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsünden gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir. Memeli ve kuş virüsleri için özgül hücre reseptörlerinin bir arada olduğu gösterilmiş olan domuzlar ve insanlar kuş virüslerine maruz kalmakla yepyeni bir alt tipin ortaya çıkmasına yol açabilirler (8,9). Bu şekilde değişime uğrayan virüs yeni pandemi ve epidemilere yol açabilmektedir. Antijenik değişim influenza A'da en sık, influenza B'de daha az olur. İnfluenza C' de ise değişim olmaz. Bu değişimler Antijenik drift ve shift başlıkları ile ele alınır.

Antijenik Drift: Daha çok H ve kısmen de N'da nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan minör değişikliklerdir. İnfluenza A virüsü her bir replikasyonda ortalama bir nükleotidinde değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerle yeni suşlar ortaya çıkar ve sonuçta drift ile ortalama her üç yılda bir olan yeni epidemilere yol açabilir (10, 11).

Antijenik Shift: Bir konağı enfekte eden farklı virüsler arasında bir veya daha fazla yeni RNA segmentinin yeniden yapılmasıyla oluşur. Yeni bir H ve N içeren bir virüs alt tipi sentezlenir. Shift ile 10-40 yılda bir olabilen pandemilere, insanları etkileyen yeni suşların oluşmasına ve önceki yıla ait suşlarla yapılan aşının etkisiz kalmasına neden olurlar.

Tarihsel olarak incelendiğinde son 300 yılda 10-13 kadar, 20. yüzyılda ise 9-39 yıl aralığında antijen kayması sonucu ortaya çıkan yeni virüs alt tiplerine bağlı üç büyük grip salgını olmuştur.

1918-1919 yıllarındaki H1N1 (İspanyol gribi) pandemisinin 20- 40 milyon (bazı verilere göre 50-100 milyon) kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (12). Ardından 1957-1958 H2N2 (Asya gribi), 1968-1969 H3N2 (Hong Kong gribi) pandemileri olmuş ve 1977-1978 döneminde H1N1 tekrar dolaşıma başlamıştır. Halen dünya üzerinde H3N2 ve H1N1 virüsleri dolaşmaktadır. Bundan sonra da yeni pandemilerin olması kaçınılmaz gibi görünmektedir. Olası bu pandemilerde en büyük adaylardan birisi H5N1 suşudur.

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Avian influenza yaklaşık yüz yıldan beri bilinmektedir. Tavuklarda ilk kez İtalya'da gösterilmiş (13). 1959 da tavuk vebası hastalığının avian influenza (H5N1) olduğu belirlenmiş, 1997'de ise ilk kez Hong-Kong'da insanda enfeksiyon belirlenmiştir. Bu tarihten itibaren H5N1 suşu giderek daha fazla patojenite ve bulaşıcılık özelliği kazanmış ve özellikle Güney Doğu Asya'da birçok insanın ölümüne yol açmıştır. Coğrafi açıdan bu yöreden farklı olarak Türkiye'nin doğusunda 2006 başlarında ortaya çıkan kuş gribi salgını olayın Dünyanın sadece belirli yöresiyle sınırlı olmadığını ve özellikle göçmen kuşlar yoluyla dünyanın her tarafına yayılabileceğini göstermiştir(14-18).

Patogenez: Virüs solunum yolu epitel hücrelerine yapışır. İnsan influenza virüsü solunum yolu epitelindeki sialik asit bölgesine yapışır. Burada hemaglutinin epitel hücrelerine yapışır, nöraminidaz ise solunum yollarındaki mürsini parçalar. Mürsin önemli bir hemaglutinin inhibitörüdür. Nöraminidaz virüsün enfekte hücreden çıkışını sağlar. . İnfluenza virüsünde bulunan NS proteini virüsün patojenitesini belirleyen önemli bir öğedir. İnfluenza virüsünün düşük veya yüksek patojenitesini bu proteindeki yapı değişiklikleri belirlemektedir

İnfluenza, solunum yolu epitel hücrelerinde önce hücre çekirdeğinde çoğalır, daha sonra sitoplazmaya geçer, buradan da komşuluk yoluyla diğer hücreleri enfekte eder. Virüs solunum yolu epitelinde silier fonksiyonların bozulmasına, mukus sekresyonunun azalmasına ve hücrelerin deskuamasyonuna neden olur. Bu replikasyon ve geçişler solunum yolu epiteline özgüdür. Virüs'ün diğer organlarda bulunmasına karşın, özellikle akciğerlerde ve bağırsaklarda aktif replikasyonu gösterilmiştir. Virüsün birincil hedefi pnömosit'lerdir. Diffüz akciğer hasarı; interstisyel lenfopoplazmatik infiltrasyon, İnterstisyel fibrozis ve hyalen membran tarzında kendini gösterir. Ayrıca interstisyel pnömoni ve fokal hemoraji ile birlikte AC konsolidasyonu görülür. Avian influenza virüsünün önceleri akciğer ve intestinal dokuda hastalık yaptığı bilinirken, daha sonraları virüsün merkezi sinir sistemi, retiküloendotelial sistem, kas dokusu ve transplasental geçişle fetüsü dahi etkilediği gösterilmiştir. Mukoza hasarı genelde 10-14 gün, viral atılım ise 5-10 gün sürer (19-22).

Kuş gribinde mortalite ve akciğer patolojisi'nde iki önemli öğe etkindir (23).

1-Yüksek viral yük

2-Sitokin fırtınası ve hemofagositoz: Burada rol oynayan öğeler.

-Azalmış Naturel killer aktivitesi

-TNF: "mitogen activated protein kinase" ve TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) aracılığı ile etki eder. TNF makrofajlardan salınır, toksisite ile ilişkilidir, apoptozisi indükler ve hastalığın pa-

togenezini artırır

-Ayrıca;IL-6, IFN, kemokinler (CC, CXC subtipleri), IP-10 (Interferon gamma inducible protein-10), IL-8, MCP-1 ve MIG gibi proteinler patogenezle ilgili bulunmuştur (24, 25).

Bulaş

Göçmen su kuşları, virüsü bağırsaklarında taşırlar ve genellikle hastalanmazlar veya hastalığı hafifçe geçirirler. Salya, burun akıntısı ve dışkılarıyla doğrudan veya bu salgılarla kirletilen materyalle temas eden evcil kanatlı hayvanlar hastalığa yakalanırlar. Virüs soğuk gübrede en az 3 ay, 22 C'de 4 gün, 0 C'de 30 gün etkinliğini korur. 56 C'de 3 saat, 60 C'de 30 dakikada etkinliğini yitirir. Formalin ve iyot gibi yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara duyarlıdır. Kanatlı hayvanlarda kuluçka süresi 3-5 gündür ve %100 ölümcüldür.

İnsana bulaş: Hasta kanatlılara, hasta kanatlıların çıkarılmasına direkt temasla veya hasta kanatlıların çıkartılarının el ile ağız ve buruna bulaştırılması şeklinde olur. Virüs yakın temasla bulaştığı gibi küçük partiküller halinde havada birkaç km yol alabilir ve solunum yoluyla da bulaşabilir. Son zamanlarda Güneydoğu Asya'da ortaya çıkan insan olgularında belirgin temasın belirlenemediği veya öyküde sadece açıkta satılan kümes hayvanlarının satıldığı marketlere uğramak gibi alışılmadık bulaş yolları da bildirilmektedir.

H5N1 virüsünün insanlar arasında tutunabilmesini engelleyen bir durum sözkonusudur. Bu engel, gen segmentlerinden bir ya da bir kaçıyla ilişkilidir. Bilindiği gibi influenza virüsleri solunum yolunda sialik asit residülerine hemaglutinin vasıtasıyla bağlanır. Bu bağlanma; insan influenza virüslerinde sialik asit -2,6 galaktoz, kuş virüslerinde ise sialik asit -2,3 galaktoz bağlantıları şeklinde olmaktadır. Shinya ve arkadaşları; insan influenza reseptörlerinin daha çok üst solunum yolunda olduğunu, akciğerlerde trakea ve bronşlarda da olduğu, ancak alt solunum yollarına doğru gidildikçe reseptör sayısının belirgin şekilde azaldığını, buna karşın avian influenza reseptörlerinin ise daha çok alveol ve bronşiol düzeyinde olduğunu, üst solunum yollarında ise oldukça az olduğunu göstermişlerdir. Bu önemli çalışma avian influenza virüsünün insandan insana bulaşmasının niçin zor olduğu ve neden daha çok pnömoni ile seyrettiği sorularına ışık tutmuştur (26).

İnsandan insana bulaş: Güney Doğu Asya'da kuş gripli olguların bakımını yapan hasta yakınlarında ve sağlık personelinde hayvan teması olmadığı halde hastalık gelişmiştir. Hastane personeli ile ilgili yapılan çalışmalarda sağlık personelinde sayıca az olsa da belirgin hastalık ortaya çıktığı, H5N1'e karşı antikor cevabının oran olarak az veya olmadığı bildirilmiştir. Hollanda'da 2003 salgınında 3 kişide H7N7 suşunun insandan insana bulaştığını gösteren kanıt-

lar bulunmuştur. Bugün için bu hastalara hizmet veren sağlık personeline bulaşma riski çok düşük olsa da koruyucu önlemler mutlaka önerilmektedir (27-32).

Klinik

Kuluçka Süresi 2-4 gün bu süre 17 güne kadar uzayabilir. Belirti ve bulgular: H5N1 enfeksiyonunda belirtiler ve bulgular insan influenza enfeksiyonundaki (Ateş, halsizlik, kas ağrısı, burun akıntısı, boğazda yanma, farinkste hipe-remi, öksürük vs) gibidir. Ancak grip semptomlarına ek olarak akciğer tutulumuna ait bulgular (taşıpne, dispne, dinlemekle ral veya ronkus) ön plana çıkar. Hastaların bir kısmında diyare görülebilir. Ayrıca ilerlemiş olgularda renal yetmezlik, kardiyak dilatasyon, aritmi şeklinde kalp tutulumu, çoklu organ yetmezliği, ansefalopati, ansefalit görülebilir (14-18). Sağlık Bakanlığı hastalığın tanımlanması ve yaklaşımında pratik bilgiler içeren rehber hazırlamıştır. Rehber temas öyküsü ve semptomlara göre sınıflama yapmıştır. Buna göre:

Riskli temas: Son on gün içinde:

a) Hasta veya ölü kanatlı hayvanların; Tüyüne dokunmak veya yolmak, Çıkartılarına veya bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak, Kesmek ve pişirmek için hazırlamak, Bulunduğu kapalı ortamda en az 1 saat bulunmak.

b) H5N1 pozitif olduğu kesinleşmiş veya şüphelenilen hasta insanlarla yakın temasta bulunmak, çıkartılarına maruz kalmak veya bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak.

c) Sağlık ve veteriner teşkilatında laboratuvarında görev alanların enfekte materyallerle herhangi bir şekilde temas etmiş olması.

Klinik tanımlama: Başka herhangi bir nedenle açıklanamayan ani başlangıçlı, koltuk altından ölçülmüş 38°C üzerinde ateş olması ve boğaz ağrısı, öksürük, yaygın kas ağrıları, solunum zorluğu semptomlarının eşlik etmesi.

Vaka sınıflaması: Olası vaka: Solunum zorluğu bulgusu olmadan, klinik tanımlamaya uyan vakada riskli temas hikâyesinin olması.

Kuvvetle olası vaka: Solunum zorluğu bulgusu olmak şartıyla klinik tanımlamaya uyan vakada riskli temas hikâyesinin olması.

Kesin vaka: Olası veya kuvvetle olası vaka'nın Sağlık Bakanlığının belirlediği referans laboratuvarlarda doğrulanması.

Tanı: İlk basamak testlerinde influenzaya özgü laboratuvar bulguları yoktur. İlerlemiş olgularda lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, serum ALT, AST, LDH, amilaz, kreatin kinaz düzeylerinde artış görülür. Tanı epidemiyolojik ve klinik veriler ile birlikte değerlendirilir.

İnfluenza tanısında doğrudan vücut salgısı veya kan örnekleri kullanılır. Virüs içeren en iyi örnekler entübe hastalarda trakeal aspirasyon sıvısı veya nazofaringeal bölgeden dikkatli şekilde derin kısımlardan yapılan sürüntülerden elde edilir. Kliniğimizde izlediğimiz kuş gribi olgularının bazı nazofaringeal sürüntü örnekleri test sonuçları negatif idi, ancak trakeal aspirat örneklerinin hepsi pozitif sonuç verdi. Tanı başlıca iki başlık altında ele alınır.

1- Virüsü tanıma:

Viral kültür: Hayvan hücre serileri veya tavuk embriyosu kullanılır.

Hızlı antijen testleri: immunokromotografik, membranimmünassay veya İmmunflöresan yöntemlerle virüs tipi (A veya B) tanınır.

Moleküler testler: Real time veya reverse transcription PCR yöntemleri

2-Konakçı antikor cevabı: Serumda H5N1'e karşı oluşan antikorlar araştırılır.

Mikronötralizasyon

ELISA

Kompleman fiksasyon testleri

Western blot (H5 komponentini tanıma)

Hızlı antijen testleri olarak adlandırılan testlerde influenza antijenlerine karşı immunokromotografik veya enzimimmünassay (EIA) tanı yöntemleri kullanılır. A veya B tipi şeklinde genel tanıma sağlayabilir. Alt tipler belirlenemez(2-4, 33-36). Türkiye'deki kuş gribi salgınında nazofaringeal örneklerden alınan sürüntü örneklerinde hızlı antijen, ELISA ve realtime-PCR yöntemleri kullanılmıştı. Kesinleşmiş kuş gribi olgularının hepsinde hızlı antijen ve ELISA testleri negatif idi. Pozitif sonuçlar Türkiye'de real time-PCR, İngiltere WHO laboratuvarlarında RT-PCR testleri ile konuldu. Türkiye'deki olgular, tanıda moleküler yöntemler dışındaki testlerin güvenilir olmadığını vurgulayarak literatüre ışık tutmuştur

Tedavi: Genel destek tedavisi önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü kuş gribi olgular için antiviral tedavide 4 ilaç önermektedir. Bunlar, nöraminidaz inhibitörleri olan oseltamivir, zanamivir ve M2 membran protein inhibitörleri olan amantadin, rimantadindir. Amantadin ve rimantadin ile ilgili en önemli sorun; bu ilaçlara karşı hızlı direnç gelişmesidir. Bunlar içinde zanamivir aerosol, diğerleri oral olarak kullanılır. Komplikasyonsuz grip olgularında tedavi süresi 5 gündür. Pnömoni durumunda bu süre birkaç haftaya kadar uzayabilir (37).

Oseltamivir: En yaygın kullanılan antiviral ajandır. Önerilen dozlar:

| | |
|--------------|-----------------------|
| 15 kg | : 30 mg günde iki kez |
| 15 kg- 23 kg | : 45 mg günde iki kez |
| 23 kg-40 kg | : 60 mg günde iki kez |
| >40 kg | : 75 mg günde iki kez |

Oseltamivir'le ilgili olarak şunlar söylenebilir:

- Peroral kullanımı en büyük avantaj
- Erken kullanımı çok önemli
- İki kat doz (hızlı ilerleyen vakalarda?)
- Yan etkileri kullanımı zorlaştırıyor. Oseltamivir'in bulantı, kusma, diyare, bronşit, karın ağrısı, sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkileri vardır.
- Oral alamayanlarda problem
- Oral alamayanlarda intravenöz formu ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Yardımcı Tedavi Yöntemleri:

Kortikosteroid:

Kortikosteroid immunomodülatör ajan olarak hemofagositoz ve viral pnömonilerde kullanılmıştır (38).

Kullanıldığı pnömoniler:

- SARS
- Human influenza A
- Suçiçeği pnömonisi
- Adenovirüs pnömonisi
- Hantavirus pulmoner sendromu
- Respiratuar sinsitiyal Virus pnömonisi
- Kızamık pnömonisi
- Ebstein Barr virus pnömonisi

Avian İnfluenza'da rutin olarak birçok merkezce kullanılmış. Dozu: standart 2 mg/kg prednizolon (veya eşdeğer dozda) deksametazon. Kuş gribi salgınında merkezimizde standart veya yüksek dozda kullanılmıştır. Birçok merkezde kullanılmakla birlikte genel klinik yararı ve ARDS'deki mortalite oranına faydası bilinmemektedir. Viral yükün azaltılmasından sonra sistemik enflematuar yanıtın baskılanması amacıyla ve sitokin fırtınası ve hemofagositozisin önlenmesi için yararlı olduğu düşünülebilir. Konakçının ürettiği IFN ve TNF viral replikasyonu baskılar bu etki immunomodülatör ajanlarla olumsuz şekilde baskılanabilir. Bu nedenle sitokin profili ve viral yük birlikte değerlendirilmelidir.

Anti bakteriyel Tedavi:

Patolojik örneklerde sekonder bakteriyel enfeksiyona ait bulgular yoktur. Kuş gripli olguları tedavi eden hemen tüm merkez antibiyotik kullanmıştır. Daha çok geniş spektrumlu AB'ler: vankomisin, karbepenam, aminoglikozit'ler kullanılmaktadır. Ancak klinik yararı bilinmemektedir.

İmmunglobulin (IVIG): Hemofagositozis'de kullanılmaktadır (38). 2006 salgınında Van'da tedavi edilen hastalarda 0,5 g/kg IVIG verildi.; dört hastada 1 gün. Bir hastada 4 gün kullanıldı. Beş gün verilen hastaya beraberinde 2 mg/kg metil prednizolon verildi. Başlangıçta hızlı ilerlemesine rağmen klinik bulguları ve akciğer tutulumu geriledi.

Interferon (IFN)

IFN: virüsün hücreye girişini ve viral protein ve nükleik

asit sentezini engeller, doğal öldürücü hücreleri indükler, diğer immun sistem hücreleri ve antikor sentezini artırır. Solunum yolu virüslerine karşı doğal bağışıklıkta ilk basamak nazal tip 1 IFN üretilmesidir. Virüsün IFN'yi baskılayıcı etkisi eksojen IFN'yi etkilemiyor (in vitro). Bu teorik bilgiler kullanımını düşündürse de kuş gribi tedavi eden merkezlerde kullanılmamıştır. Fare modellerinde düşük doz oral IFN kullanılması insan influenza virüsüne karşı tedavi ve profilakside etkili bulunmuştur (39).

Pasif İmmunoterapi: Konvalesen Plazma daha önce kuş gribi geçirmiş ve halen sağlıklı bireylerden elde edilen konvalesen plazma birçok viral hastalıkta kullanılmıştır. Çin'de bir hastada kullanılmış ve başarılı sonuç alınmıştır (40).

Preklinik Çalışmalar: At hiperimmunglobulini F(ab)₂ anti-avian influenza antikoru

avian influenza suşlarına (özellikle su kuşlarından izole edilenlerine) karşı nötralize edici etkileri bulunmuş (41, 42). T hücre ilişkili immunité için transfer faktör yeni influenza virüs enfeksiyonlarının korunma ve tedavisinde aday ilaçlardan olabilir (43).

Mekanik Ventilasyon

Kliniği ağır birçok hastada uygulanmıştır. Van'da izlediğimiz 4 hastada uygulanmıştı. İyi kontrol edilmesine rağmen hastaların hepsi kaybedildi.

Diğer Tedaviler

Kliniğimizde 2006 salgınında izlediğimiz hastalarda hipotansiyon için dopamin, norepinefrin kullanıldı. Hastaların hipotansiyonları düzeldi. Neutropeni için koloni stimüle edici ajan (G-CSF) İki hastada kullanıldı. Çok hızlı cevap alındı (lökopeni ve lenfopeni düzeldi), ilaç iki günde sonlandırıldı. Ancak hastalardan biri kaybedildi. Dissemine intravasküler koagülopati (ISTH kriterlerine göre) üç hastada gelişti. Düşük doz (75 Ü/kg/gün) LMWH uygulandı. Klinik faydası gözlenmedi ancak hastalarda belirgin kanama gözlenmedi. Ayrıca anti-ödem preparatlar, analjezik-antipiretik olguların özelliğine göre kullanılmaktadır (29, 30).

Klinik seyir: Kuş gribinde mortalite oranı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre %60'tır. (29.1.2007'de: 270 olguda 164 ölüm). Van'da izlediğimiz vakalarda bu oran %50 idi. Türkiye vakalarını değerlendirsek oran %30 civarındadır (12 olguda 4 ölüm). Ölüm sebebi bizim olgularımızda da olduğu gibi pulmoner yetmezliktir (44).

Korunma yöntemleri: Türkiye 2006 salgını ile bu konuda ciddi bir sınav vermiş ve bu sınavı başarı ile sonuçlandırmıştır. Korunmada en önemli öge kuşlar - kümes hayvanları - insan bulaşındaki zinciri kırmaktır. Bu nedenle hastalıklı kümes hayvanlarının itlafı en önemli konudur. Ülkemizde 2006 salgını halk sağlığı konusunda önemli bir bilincin yerleşmesine sebep olmuştur. Şöyle ki, özellikle Do-

ğu Anadolu yöresinde olmak üzere halkımız daha önce kümes hayvanlarının hastalıkları insanlara geçmez düşünceyle hasta olan kümes hayvanları ile yakın temastan kaçınmaktaydı ve bunları kesip yemekti. Bu ve benzeri düşünce değişiklikleri kuş gribine karşı toplumsal duyarlılığımızı geliştirmiştir.

Hastalıklı insan veya kümes hayvanları ile temasta bulunanlar veya risk taşıyanlar için de antiviral tedavi önerilmektedir. Genel olarak profilaksi dozu, günde iki kez alınan tedavi dozunun bir kez alınması şeklindedir. Bu süre 7-10 gün kadardır. Hastalıklı hayvan veya insanlardan korunma da genel hijyen ve korunma yöntemleri en sıkı şekilde uygulanmalıdır.

Pandemik grip senaryosu: Herhangi bir hastalık etkeninin pandemi yapması için genel olarak üç özellik aranır;

- Ajanın insan için antijenik olarak yeni suş olması ve immünite gelişmiş olmaması,
- İnsana bulaşması ile şiddetli hastalık oluşturması,
- İnsanlar arasında kolay yayılması.

Bu üç öğeden ilk ikisi Avian influenza için geçerli, ancak şu an için sevindirici olan 3. öğenin olmamasıdır. Türkiye salgınındaki virüsün moleküler genetik incelemelerinde söz konusu virüsün mutasyon sonucu, hayvandan insana ve insandan insana daha kolay bulaşıyor olabileceği endişeleri ortaya çıktı, ancak bunun klinik yansımaları olmadı. Gelecekte pandemi açısından korkulan şudur: Aynı konakçıda karşılaşılan değişik influenza suşları birbirinden genetik materyal alışverişinde bulunabilir ve örneğin insanlar için oldukça patojenik olan avian influenza virüsü insanlara daha kolay bulaşabilir bir özellik kazanabilir (1957 Asya ve 1998 Hong-Kong pandemilerinde olduğu gibi). Ayrıca avian influenza virüsü doğrudan insana bulaşır hale gelebilir (1918 İspanyol pandemisindeki gibi). 1918 pandemisini inceleyen bir raporda, nüfus yoğunluğu, ulaşım ve bulaşmadaki kolaylıklar göz önüne alındığında aynı özellikteki bir virüse bağlı salgın bugün olursa yaklaşık 52-81 (Ort. 62) milyon insanın ölümüne yol açacağı iddia edilmiştir. Yine Amerika'dan Congressional Budget Office (CBO) olası bir pandemide sadece Amerika'da 90 milyon hasta, 2 milyon ölüm ve ekonomik olarak da 675 milyar dolar kayıp tahmin etmektedir (45-47). Dünya Sağlık Örgütü olası influenza pandemisi için önlemler belirlemiştir. Olası global pandemi riskini "pandemik alarm periyodunda" faz 3'te olarak kabul etmektedir.

Böyle bir pandemi senaryosu için en önemli iki önlem aşı geliştirilmesi ve yeterli ilaç stokunun hazırlanmasıdır. İlaç stoku ile ilgili olarak Sağlık Bakanlığının ciddi çalışmalarının devam ettiğini bilmekteyiz. H5 pandemisi aşıyla ilgili aşı firmalarınca üretilmiş ve pandemi için hazır bulunduğu bildirilmektedir. Ancak aşı ile ilgili bazı problemler bulunmaktadır.. Dünyada aşı üretim kapasitesinin pandemi tehli-

kesinde ihtiyacı karşılayacak kapasitesi sınırlıdır. Ayrıca H5N1 alt tiplerine karşı oluşturulan bir aşının diğer bir alt tipe karşı çapraz koruma sağlayamayacağı endişesi vardır. Bu gibi olumsuzluklar pandemi riski için yetersiz ve etkisiz olunabileceği endişesini beraberinde taşımaktadır (48, 49).

Sonuç olarak: Kuş gribi doğal kaynağı olan kanatlı hayvanlar yoluyla insanlık için önemli bir sağlık problemi olmaya devam edecektir. Hastalığın seyri insan influenza kliniğinden çok daha ağır olduğu gibi, tanısı dahi moleküler DNA yöntemleri gibi pahalı yöntemlere dayanmaktadır. Bu durum dünyanın her yerinde kolaylıkla kullanılmasını engellemektedir. Tedavide kullanılan antiviral ilaçların etkinliğinin kısıtlı olması yanında, ilaç direnci bu tür ilaçlar için her zaman söz konusu olabilir. Hastalıktan korunmada kuş - kümes hayvanı - insan bulaşma zincirini kırmak bugün için en önemli önlem olarak görülmektedir.

Kaynaklar:

- Harder TC, Werner O. Avian Influenza. In (eds) Kamps BS, Hoffmann C and Preise W. Influenza Report 2006:48-87. <http://www.influenzareport.com/influenzareport2006>.
- Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian influenza--a challenge to global health care structures. N Engl J Med. 2004 Dec 2;351:2363-65.
- Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). J Clin Virol. 2006;35:2-13.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med. 2005; 353: 1374-85.
- Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. Chest. 2006;129:156-68.
- Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza--continuing evolution and spread. N Engl J Med. 2006; 355:2174-77.
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. J Virol. 2005;79:2814-22
- Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. Virus Res. 1993;29:155-65.
- Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. J Virol 1998;72:7367-73.
- Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:4171-75.
- Webster RG, Hulse DJ. Microbial adaptation and change: avian influenza. Rev Sci Tech. 2004; 23: 453-65.

12. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002 Spring;76:105-15.
13. Perroncito CE. [It. Typhoid epizootic in gallinaceous birds.] *Epizootia tifoide nei gallinacei.* Torino: *Annali Accademia Agricoltura* 1878; 21:87-126.
14. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis.* 2002;34 Suppl 2:58-64.
15. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:201-09.
16. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-1188.
17. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W, et al Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11,201-09.
18. Oner AF, Bay A, Arslan S et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. *N Engl J Med.* 2006;355: 2179-85.
19. To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 2001;63:242-46
20. Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res.* 1993;29:155-65.
21. Gambaryan AS, Tuzikov AB, Bovin NV, et al Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong. *Avian Dis.* 2003;47:1154-60.
22. de Jong M, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature medicine* 2006; 12: 1203-7.
23. Ng WF, To KF, Lam WWL, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza subtype H5N1-a review. *Human Pathology* 2006; 37: 381-90.
24. Lee DCW, Cheung CY, Law AHY, Mok CKP, Peiris M and Lau ASY. p38 Mitogen-activated protein kinase-dependent hyperinduction of tumor necrosis factor alpha expression in response to avian influenza virus H5N1. *J Virol* 2005; 79: 10147-54.
25. Zhou J, Law KW, Cheung CY, Ng IHY, Peiris M and Lau L. Functional tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand production by avian influenza virus-infected macrophage. *JID* 2006; 193: 945-53.
26. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440(7083):435-56.
27. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, HongKong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002; 185: 1005-10.
28. Katz JM, Lim W, Bridges CB et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999;180:1763-70.
29. Apisarnthanarak A, Erb S, Stephenson I et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005;40:16-18.
30. Liem NT, Lim W; World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210-15.
31. Schultsz C, Dong VC, Chau NV et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-59.
32. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill.* 2005;10:264-68.
33. Zyl GV. Laboratory findings. In (eds) Kamps BS, Hoffmann C and Preise W. *Influenza Report.* Flying publisher 2006.110-127. <http://www.influenzareport.com/influenzareport> 2006.
34. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:164-77.
35. Spackman E, Suarez DL. Use of a novel virus inactivation method for a multicenter avian influenza real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction proficiency study. *J Vet Diagn Invest.* 2005;17:76-80.
36. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:460-61.
37. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis.* 2007;7: 21-31.
38. Cheng VCC, Tang BSF, Wu AKL, Chu CM, Yuen KY. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 2004; 49; 262-73.

39. Beilharz MW, Cummins JM, Bennett AL. Protection from avian influenza virus challenge by oral type 1 interferon. *BBRC* 2007; 355: 740-4.
40. Kong LK. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 489.
41. Lu J, Guo Z, Pan X, et al. Passive immunotherapy for influenza A H5N1 virus infection with equine hyperimmune globulin F(ab)2 in mice. *Respiratory Research* 2006; 7: 43-50.
42. Huang H, Dan H, Zhou Y, et al. Different neutralization efficiency of neutralizing monoclonal antibodies against avian influenza H5N1 virus to virus strains from different hosts. *J Molecular Immunology* 2007; 44: 1052-5.
43. Pizza G, Amadori M, Ablashi D, Vinci CD, Viza D. Cell mediated immunity to meet the avian influenza A (H5N1) challenge. *Medical Hypotheses* 2006; 67: 601-8.
44. WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO; 2006, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_01_27/en/index.html
45. Butler D. Alarms ring over bird flu mutations. *Nature* 2006;439:248-49.
46. Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *The Lancet* 2006; 368: 2211-18.
47. Congressional Budget Office. A potential influenza pandemic: possible macroeconomic effects and policy issues. December 8, 2005. (Accessed at <http://www.dhhs.state.nh.us/DHHS/LIBRARY/Research/avian-cbo-economy.htm>).
48. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Subvirion Influenza A (H5N1) Vaccine. *N Eng J Med* 2006; 354: 1343-51.
49. Poland GA. Vaccines against avian influenza-a race against time. *N Eng J Med* 2006; 354:1411-13.