

Dört Ay Önce, Geçtiğimiz Yılın Ekim Ayında Manyas'ın Kızıksa Beldesinde Kanatlı Çiftlik Hayvanlarında Ortaya Çıkan ve 2006 Başında Doğubayazıt'ta Başlayıp Tüm Türkiye'nin Gündemine Oturan Kuş Gribi'ni Çeşitli Yönleriyle Ele Aldık.

Güncel Bilgiler Işığında KUŞ GRİBİ



**Prof. Dr.
Selim BADUR**

Kuş gribi aşısı ile ilgili çalışmaların ancak 2006 yılının sonuna doğru tamamlanması öngörülmektedir.



**Prof. Dr.
Murat AKOVA**

Pandemi sırasında çok sayıda insanın bir anda sağlık merkezlerine başvurması bu merkezleri işlemez hale getirebilir.



**Prof. Dr.
Gülden YILMAZ**

Doğru tanı uygun örneğin uygun zamanda alınıp uygun şartlarda laboratuvara transportuna bağlıdır.



**Prof. Dr. Hakan
LEBLEBİCİOĞLU**

Epidemiyolojik bulgular olmaksızın kuş gribi ile insan influenza virüsünün yaptığı klinik tabloyu birbirinden ayırdetmek güçtür.



**Prof. Dr.
Serhat ÜNAL**

Kuş gribi global bir problemdir, tedbirler global olarak alınmalıdır. Bunun için de ortak bütçeler oluşturulmalıdır.

Prof. Dr. Selim Badur,
Prof. Dr. Murat Akova,
Prof. Dr. Gülden Yılmaz,

Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu ve Prof. Dr. Serhat Ünal'la
Kuş Gribi'ni farklı yönleriyle değerlendirdik...



Gül Ruhsar YILMAZ

Son yıllarda Alfred Hitchcock'un 1963 yapımı "Kuşlar" filmini aratmayacak bir senaryoyla kuşlar, yeniden korku saçıyor dünyada. Bu defa beyaz perdeden değil, kendi senaryolarıyla ve tam da yaşamın göbeğinden.

Özellikle Güneydoğu Asya ülkelerinde milyonlarca kanatlı hayvanın telef olmasına, son bilgilere göre Türkiye'deki vakaların

dışında 148 kişinin hastalanmasına ve 81 kişinin de ölümüne neden olan kuş gribi, dünyayı tehdit etmeye devam ediyor. Uzakdoğu ülkeleri dışında ilk defa Türkiye'de de insanların hastalanması ve ölümlerin görülmesi ülkemizde korkuları artırdı. Türkiye'de hastalıkla ilgili sürecin nasıl bir seyir izleyeceğini şimdiden kestirmek zor gözüküyor.

Kuş gribi kamuoyunun gündemine ilk kez 2005 yılı Ekim ayında geldi. Manyas'ın Kızıksa beldesinde kanatlı çiftlik hayvanlarında ortaya çıkan kuş gribi o tarihte halkta tedirginlik yarattı.

Alınan önlemler çerçevesinde hastalığın kontrol altına alındığı belirtildi. Manyas'daki olayın etkileri devam ederken 2006 yılının başında Doğubayazıt'ta başlayan kuş gribi kısa sürede tüm ülkenin gündemine oturdu.

Kuş gribi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık alanın-

da hizmet eden hekimlerin uzun süredir gündeminde idi. Oluşan panik ve kaos ortamı içerisinde konuyu en sağlıklı bir şekilde ele alan ve kamuoyunu aydınlatanlar yine uzmanlık alanımızın önde gelen isimleri oldu. Bunun yanı sıra tüm meslektaşlarımız yılbaşından bu yana bulundukları, hizmet verdikleri alanlarda ciddi sorumluluklar üstlendiler. Ocak ayı sonu itibarıyla akut dönem atlatılmış gibi gözüküyor. Ancak unutulmamalı ki, kuş gribi uzun yıllar farklı yönleriyle gündemimizde olmaya devam edecek. Nedir

kuş gribi? Nasıl bulaşır? Nasıl tedavi edilir? Nasıl korunulur? Ve daha onlarca soru. Okumakta olduğunuz dosyada bu soruların cevabı irdelendi.

Virüse ait özellikler nelerdir?

İnfluenza virüsleri zarflı RNA virüsleri. Hemagglütinin ve nöraminidaz olmak üzere iki ayırt edici yüzey glikoproteinine sahipler. Hemagglütinin hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak virüsün hücre içine girmesini nöraminidaz ise infekte hücreden virüsün salınmasını, serbest kalmasını sağlıyor. Nükleoprotein ve M proteinlerine göre influenza virüsleri tip A, B ve C olarak sınıflandırılmış. B ve C virüslerinin alt grupları bulunmuyor ve sadece insanlarda hastalık oluşturuyorlar. Tüm avian influenza virüsleri tip A. İnfluenza A virüslerinin subtipleri hemagglütinin ve nöraminidaz



yüzey glikoproteinlerine göre farklılık gösteriyor. Virüsün bugüne kadar bilinen 16 hemagglütinin (H1-H16) ve 9 nöraminidaz subtipi (N1-N9) belirlenmiş. Bilinen yüksek patojeniteli epidemilerin H5 ve H7 subtipleri ile oluştuğu bildiriliyor. İnsan grip virüsünün bilinen sadece 3 subtipi var; H1N1, H1N2 ve H3N2.

Virüs kontamine gübrede düşük ısılar da en az üç ay canlı kalabilmekte. Su da 22 °C'de dört gün, 0 °C'de ise 30 gün canlılığını muhafaza edebilmekte.

Epidemioloji

Kuş gribi halk arasında tavuk vebası olarak bilinen hastalık. İnfluenza A virüslerinin doğal rezervuarı su kuşları. Özellikle göçmen kuşlardan olan yaban ördekleri en önemli rezervuar. Kuş gribi hastalığı ilk kez 100 yıl önce İtalya'da tanımlanmış. Hastalığın etkeni H5N1 ise kuşlarda ilk defa 1961 yılında Güney Afrika'da izole edilmiş. Güney Doğu Asya'da bu hastalığa bağlı olarak ölen veya hastalığı kontrol etmek amacıyla öldürülen kanatlı sayısı 100 milyonun üzerinde. 1997 yılında Hong Kong'da kanatlılarda salgın esnasında insanda ilk vaka saptanıyor. Bu salgında 18 kişide hastalık belirleniyor ve bunlardan 6'sı kaybediliyor. Türkiye'deki vakaların dışında bugüne kadar hastalığın tüm dünyada toplam 148 kişide doğrulandığı ve bunların 81'inin kaybedildiği bildiriliyor.

Kuş gribi kuşlar arasında nasıl bulaşır?

Kuş gribi kuşlar arasında çok bulaşıcı. Direkt ve indirekt bulaşma olabiliyor. Direkt bulaşma solunum yolu ile, indirekt bulaşma ise kuşların gaitaları ile kontamine olmuş aerosoller, su, yiyecek ve diğer materyaller yoluyla oluyor. Yabani kuşlar dünyada yaygın olarak virüsü barsaklarında taşıyorlar, ancak kendileri hastalanmıyorlar. Virüs tavuk, ördek, hindi gibi evcil kanatlılara bulaştığında hastalık oluşturuyor. Virüse karşı duyarlı olan kanatlılar hastalanmış kuşların; tükürük, sekresyon, dışkı ve diğer çıkartıları ile veya bunlarla bulaşmış yüzeylerle te-



mas ettiklerinde hastalanabiliyorlar. Hastalığın vertikal yolla bulaştığına (tavuktan yumurta yolu ile civcive geçiş) dair kesin kanıt bulunmamakta. Ancak infekte hayvanlardan elde edilen yumurtaların kabuklarında etken izole edilmiş.

Hastalık kanatlılarda nasıl seyreder?

Kuşlardaki hastalık asemptomatik enfeksiyondan hafif solunum yolu hastalığı ve ciddi ölümcül hastalığa kadar farklı klinik tablolarla seyredebiliyor. Düşük patojenik avian influenza virüsleri ile enfeksiyon sık görülüyor; bu durumda hastalık klinik olarak hafif, farkedilmeyecek düzeyde seyreliyor. Yüksek patojenik avian influenza virüsleri ile kümes hayvanlarında yaygın ve öldürücü enfeksiyonla karakterize. Klinik belirtiler; yumurta üretiminin azalması, solunum sistemi belirtileri, gözyaşı sıvısının artışı, hayvanın kafasında ödem, diyare, nörolojik semptomlar ve ölüm şeklinde tanımlanmaktadır. Hastalık etkeni virüs doğal rezervuarı olan su kuşlarından memelilere ve evcil kümes hayvanlarına nadiren bu-



laşıyor. Bu hayvanlarda salgınlara ve ölümlere neden olabiliyor. Su kuşlarında tüm subtipler bulunuyor. İnsanlarda ise sadece üç hemagglütinin (H1-H3) ve iki nöraminidaz (N1, N2) subtipi sirküle olmaktadır. Atlarda sadece iki influenza subtipi (H7N7 ve H3N8) bulunurken, deneysel ortamda tüm avian subtiplerine duyarlı olmasına rağmen domuzlardan doğada sadece H1, H3, N1 ve N2 subtipleri elde edilmiştir. Türlerine spesifik bariyer mekanizmalarını aşan virüse ait subtip spesifik özellikleri belirleyen moleküler biyolojik faktörler, ekolojik faktörler ve konaklar arasındaki yayılım ile ilgili faktörlerin ne olduğu konusundaki bilgiler henüz çok sınırlı.

Kuşlardan İnsanlara Geçme Riski Nedir?

Hasta kanatlılarla ve onların çıkartıları ile temas eden insanlarda olası bir risk söz konusu.

Hastalığın İnkübasyon Süresi Ne Kadardır?

Kuş gribinin inkübasyon süresi bilinen insan gribinden daha uzun olabiliyor. 1997'deki vakaların çoğunun temastan sonraki 2-5 gün içinde meydana geldiği belirtiliyor. Yakın zamandaki verilerde de kuluçka süresinin 2-5 gün olduğu, bununla birlikte bu sürenin 8 güne kadar uzayabildiği belirtiliyor. Ev içi kümelenmelerde vakalar arasındaki interval 2-5 gün. Bununla birlikte muhtemelen tanımlanamayan infekte hayvan veya çevresel kaynaklarla temasa bağlı olarak üst limit 8-17 gün olarak bildiriliyor.

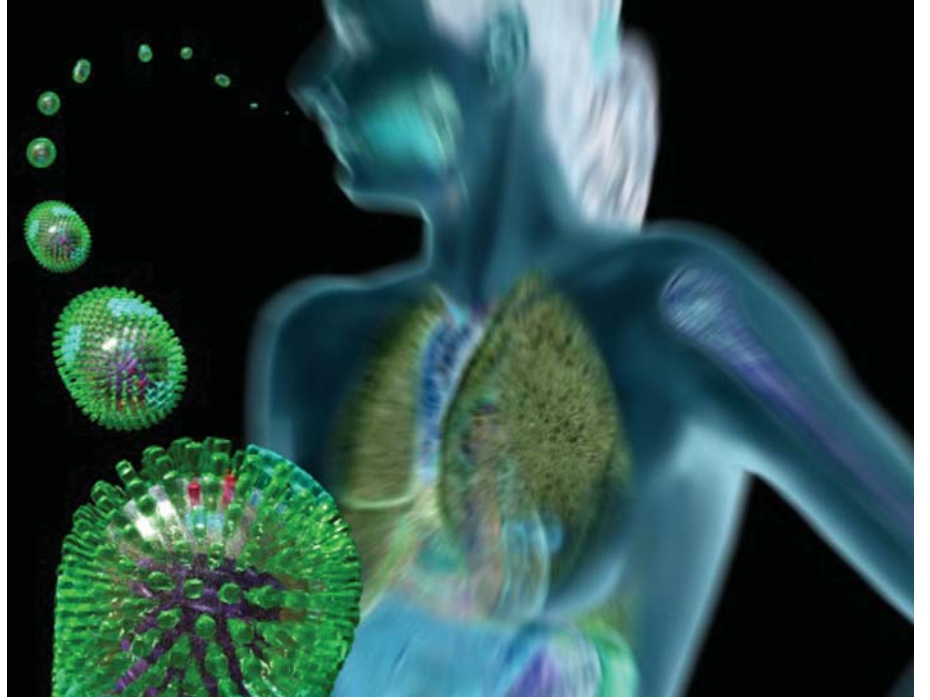
İnsanlarda Kuş Gribinin Klinik Özellikleri Nelerdir?

Hastalığın insanlardaki klinik özellikleri daha çok hastaneye yatırılarak takip edilen hastalara ait. Farklı klinik tablolardan "hafif hastalık, subklinik enfeksiyon ve atipik prezentasyonların (ensefalopati ve gastroenterit)" hangi oranda görüldüğü bilinmemekte. Bahsedilen durumlara ait literatürdeki bilgiler vaka raporları şeklinde. Hastaların büyük çoğunluğu çocuk ve genç erişkinler.

Başlangıç semptomları; hastaların çoğunda yüksek ateş (tipik olarak 38 °C'den daha yüksek) ve alt solunum yolu semptomları ile birlikte grip benzeri bir hastalık şeklinde. Boğaz ağrısı, öksürük, kas ağrısı görülebiliyor. Üst solunum yolu semptomları nadiren mevcut. Avian influenza A H5N1 ile meydana gelen infeksiyonda, H7 veya H9 virüsleri ile meydana gelen infeksiyondan farklı olarak nadiren konjunktivit gelişiyor. Bazı hastalarda hastalığın erken döneminde diyare, kusma, karın ağrısı, plöretik ağrı, burun ve dişeti kanamaları rapor edilmiş. Kansız ve inflamatuvar özellik taşımayan sulu diyare insan virüslerine bağlı griptekinden daha yaygın ve solunum belirtilerinden önce görülebiliyor. Bazı vakalarda diyarenin tek semptom olabildiği bildirilmiş. Literatürde solunum belirtileri olmaksızın sadece diyare ve ensefalopati saptanan iki vaka yayınlanmış.

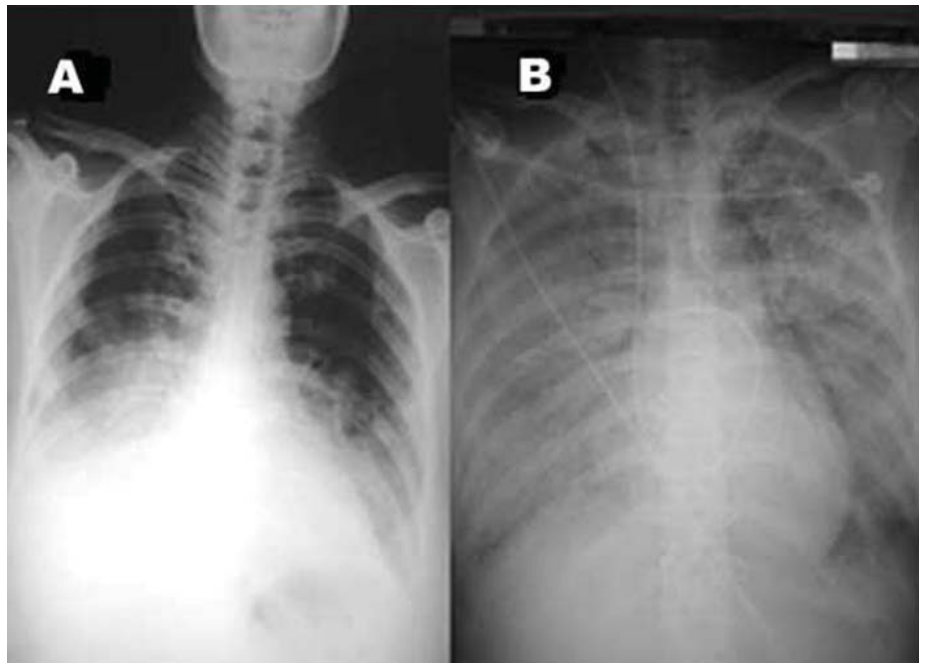
Başlangıç semptomları sonrasında genellikle alt solunum yolu belirtileri gelişiyor ve hastaların hekime müracaatında bu bulgular saptanıyor. Bir seride hastalığın başlangıcından sonra ortalama 5 günde (1-16 gün) dispne geliştiği bildiriliyor. Solunum sıkıntısı, takipne ve inspiratuvar raller yaygın. Balgam çıkarma değişkenlik arz ediyor ve bazen kanlı olabiliyor. Hastaların hemen hemen tümünde klinik olarak pnömoni mevcut. Radyolojik değişiklikler diffüz, multifokal, yama infiltrasyonlar, interstisyel infiltrasyonlar ve hava bronkogramları ile birlikte segmental veya lobuler konsolidasyon şeklinde. Bir çalışmada radyolojik anomaliler ateşin başlangıcından sonraki ortalama yedi gün içinde görülmüş. Vietnam'da hastaların hastaneye kabulünde hastalar arasında en yaygın radyolojik bulgunun en az iki zonda multifokal konsolidasyon olarak saptandığı bildirilmiş. Plevral effüzyon yaygın değil. Hayatta kalan hastalarda akciğer hasarı ile ilgili radyolojik bulguların hastalıktan sonraki birkaç ay devam edebileceğinden bahsediliyor.

Sınırlı mikrobiyolojik veriler bu sürecin sekonder bakteriyel infeksiyon olmak-



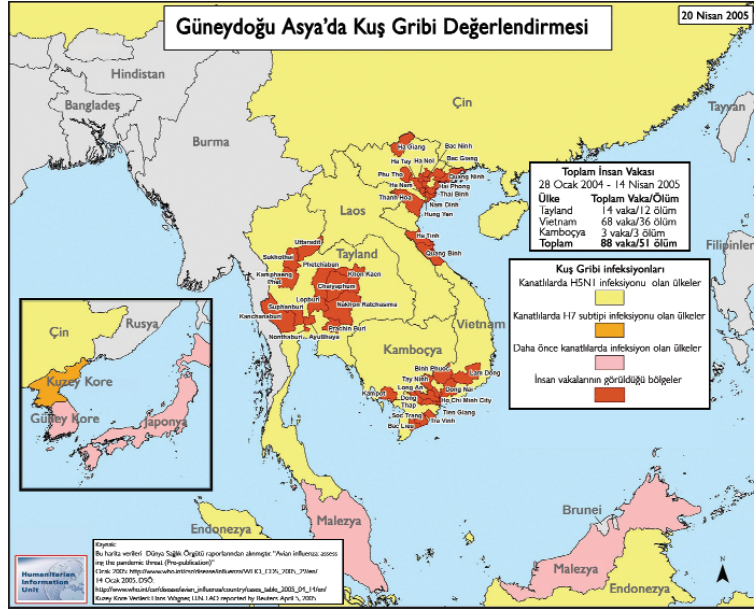
sızın primer viral bir pnömoni olduğunu göstermekte. Mekanik ventilatör desteği gerekebiliyor. Solunum yetmezliğinin ilerlemesi diffüz bilateral buzlu cam infiltrasyonu ve ARDS belirtileri ile ilişkili. Tayland'da hastalığın başlangıcından ARDS'ye kadar olan ortalama zaman 6 gün (4-13 gün) olarak bildirilmiş. Renal yetmezlik bulguları, bazen kalp dilatasyonu ve supra-

ventriküler taşiaritmilerle seyreden kalp yetmezliği bulguları yaygın. Diğer komplikasyonlar; ventilatör ilişkili pnömoni, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, pansitopeni, Reye sendromu ve dokümanite edilmiş bakteremi olmaksızın sepsis sendromu olarak bildirilmiş. İnsan H5N1 infeksiyonlarının spektrumu solunum sistemi semptomları ile sınırlı değil. Diyare ile gelen Viet-



nam'lı bir çocukta olası santral sinir sistemi tutulumunu, koma ve ölüm izlemiştir. Bu hastada H5N1 virüsü boğaz, rektal örnek, kan ve BOS'tan izole edilmiştir.

Özellikle Hong Kong salgını süresince laboratuvar olarak doğrulanmış H5N1 infeksiyonlarının çoğu ciddi sıklıkla ölümcül bir tablo özelliği gösterirken daha hafif klinik seyirli vakalar da bildirilmiştir. Artan sayıda daha hafif vakalar 2005 salgınında Vietnam'da da görülmüştür. Hafif vakaların artan oranda saptanmasının artmış klinik farkındalığa bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra bu durumun virüsün insanlara progresif adaptasyonu ile ilgili olabileceği de belirtiliyor. Hafif semptomatik olgulara ve asemptomatik infeksiyonlu olgulara Hong Kong salgını süresince hastaların aile üyeleri ve sağlık çalışanlarında yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda da rastlanmıştır. Temaslı 217 sağlık çalışanının 8'inde ve temas olmayan 309 sağlık çalışanının 2'sinde H5N1 spesifik antikorları pozitif olarak bulunmuş. Temaslı iki hemşirede serokonversiyon dokümanate edilmiş, bunlardan birinde H5N1 ile infekte hasta ile temastan iki gün sonra solunum sistemi hastalığı bildirilmiştir. Birkaç vaka ile sınırlı olmasına rağmen, bu verilerin nozokomiyal insandan insana geçiş olduğuna işaret edebileceği iddia edilmekte. İnsandan insana geçişle ilgili muhtemel diğer bir vaka bir hastanın ev içi temasında H5N1 seropozitivitesi olması olarak gösteriliyor. Bu seropozitif kişinin kümes hayvanları ile teması söz konusu değil. 2004'de Tayland ve Vietnam'da, çalışma sırasında yeterli infeksiyon kontrol önlemlerinin yokluğuna rağmen H5N1 ile infekte olmuş hastaların bakımını üstlenen sağlık çalışanlarında yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda ise insandan insana ge-



çişe ait herhangi bir kanıtı rastlanmamıştır. Oysa Tayland'da 2004 salgını sırasında yapılan epidemiyolojik incelemeler, olası H5N1 infeksiyonu nedeniyle ölen bir çocuktan annesine infeksiyonun geçtiğine işaret etmekte. Annenin kümes hayvanları ile temas öyküsü saptanmamış ve anne, ölen kızına uzun süre korunmasız hemşirelik bakımı vermiş. Ölen çocuğun halasında da H5N1 infeksiyonu saptanmıştır. Bu kişi infeksiyondan 17 gün önce kümes hayvanı ile temas etmiş, ancak kuş gribinin inkübasyon süresi olan 2-10 günden önemli derecede daha uzun bir süre öncesinde temas öyküsü verdiği için, bu olgunun da ölen çocuktan infeksiyonu almış olabileceği üzerinde durulmakta. Vietnam'da benzer aile içi kümelenmeler bildirilmesine rağmen bunların çoğu kümes hayvanları ile temas eden kişiler. İnsandan insana geçiş ile ilgili mevcut kanıtlar ye-



terli olmamakla birlikte infeksiyona ait kümelenmeler olduğunda bu konuya gereken dikkat ve özenin gösterilmesi önerilmektedir.

Mortalite

Muhtemelen genel mortalite oranı düşük olmakla birlikte, hastaneye yatırılan hastalar arasındaki mortalite oranı yüksek saptanmıştır. 1997 salgınında ölümlerin çoğu 13 yaşından büyük vakalar. Son kuş gribi infeksiyonları ise bebekler ve genç çocuklar arasında yüksek ölüm oran-

larına neden olmuş. Tayland'da 15 yaşından daha genç olgular arasında fatalite oranı %89 olarak saptanmıştır. Ölüm ortalama hastalığın başlangıcından sonraki 9-10 gün (6-30 gün) içinde meydana gelmektedir. Hastaların çoğu ilerleyici solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmektedir.

Hastalarda Laboratuvar Değerlerinde Görülen Anormallikler Nelerdir?

Yaygın laboratuvar bulguları lökopeni, özellikle lenfopeni, CD4/CD8 oranında tersine dönüş, hafif-orta trombositopeni, hafif veya orta derecede artmış aminotransferaz düzeyleri şeklinde. H5N1 ile infekte hastalarda gözlenen yüksek sitokin düzeyleri H5N1 infeksiyonu patogeneğinde immün bağımlı patolojinin rolüne işaret etmektedir. Bu bulgu Hong Kong salgını sırasında ölen iki hastanın patolojik incelemesi ile desteklenmiştir. Bu incelemede reaktif hemofagositöz en baskın özellik olarak saptanmıştır. Steroid kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülen hiperglisemi ve kreatinin düzeylerinde de artış meydana gelebiliyor. Tayland'da hastaların kabulünde lökosit, trombosit ve özellikle lenfosit sayılarında azalma artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.

Virolojik Tanı

Laboratuvar tanısında altın standart virüs izolasyonu. Ancak bunun için

en az biyogüvenlik 3 düzeyinde laboratuvara ihtiyaç var. Ülkemizde maalesef biyogüvenlik 3 düzeyinde bir viroloji laboratuvarı mevcut değil. Şüpheli insan vakalarının hızlı laboratuvar doğrulaması genellikle influenza virüs antijenlerinin immunokromatografik veya immunfloresan tespiti ya da solunum örneklerinde H5 spesifik RNA'sının RT-PCR ile tespit edilmesi ile yapılmakta. Ek olarak nükleoprotein gibi viral antijenlere karşı oluşan antikorları tespit eden ticari ELISA kitleri mevcut.

Virüs izolasyonu: İnsan influenza virüslerine benzer olarak avian influenza virüsleri de embriyone yumurta ve hücre kültürlerinde izole edilebiliyor. Özellikle yüksek patojenik virüs izolasyonu ile ilgili çalışmaların en az biyogüvenlik 3 düzeyine sahip laboratuvarlarda yapılması gerekiyor.

Antijen tespiti: Klinik örneklerden influenza A viral antijenlerinin tespitinde direk immunfloresan veya hızlı immunokromatografik yöntemler kullanılabilir. Bu testler hızlı tanı konmasını sağlıyorlar. Ancak avian influenzalı hastalarda bu yöntemlerin yararlılıkları, duyarlılıklarının düşüklüğü nedeni ile sınırlı görünmekte. Ek olarak bazı hızlı antijen tespit kitleri influenza A ve B arasında ayırım yapamıyor ve mevcut kitlerin hiçbiri influenza A subtiplerini ayırt edemiyor. Ancak H5N1 spesifik hızlı antijen tespit testlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar yürütülmekte.

RT-PCR: H5N1 viral nükleik asitlerinin spesifik tespiti için RT-PCR yöntemlerinin tanındaki yeri ve önemi Hong Kong ve Güney-Doğu Asya salgını sırasında kanıtlanmış. RT-PCR kuş gribi salgını olduğunda seçkin tanı metodu olarak kullanılmakta. Özellikle real time PCR teknolojisi kullanılarak örnek toplanması sonrasındaki saatler içerisinde güvenilir, subtip spesifik tanısal bir sonuç elde edilebiliyor. RT-PCR metodunun dezavantajı kontaminasyon ve bunu izleyen yanlış pozitif sonuç riski. Bu durum uygun önlemlerle minimum düzeye indirilebiliyor. İnsan gribinden farklı olarak avi-

an influenza A infeksiyonunda farengeal örneklerde nazal örneklerden daha yüksek viral RNA düzeyleri mevcut. Bu nedenle farengeal örneklerde nazal örneklerle göre daha yüksek oranda virüs izolasyonu yapılıyor. Ticari hızlı antijen testlerinin RT-PCR yöntemine göre H5N1 infeksiyonlarını tespit etmede duyarlılığının daha düşük olduğu bildiriliyor.

Seroloji: Avian influenza salgınları sırasında subtip spesifik antikorların tespit edilmesi epidemiyolojik incelemeler için özellikle önemli. İnsan influenza virüslerinin tanısında hemagglütinasyon-inhibisyon yönteminin altın standart olduğu vurgulanmakla birlikte bu yöntem avian influenza için sınırlı görünmekte. 1997 Hong Kong salgınında mikronötralizasyon yöntemi hemagglütinasyon-inhibisyon yönteminden daha duyarlı bulunmuş. İnsanlarda avian virüslere karşı gelişen antikorların tespiti için nötralizasyon yönteminin kullanılması önerilmekte. Nötralizasyon yöntemi kullanılarak Hong Kong salgını sırasında infekte hastalarda H5N1 virüsüne karşı gelişen antikorların kinetiği, insan influenza virüslerine primer cevapla benzer bulunmuş. Nötralizan antikorlar genellikle semptomla-



rın başlangıcından sonra 14. günden itibaren tespit edilebilmekte. Başlangıçtan 20 ya da daha fazla gün sonra 1/640 veya daha yüksek titreler elde edilebildiği belirtiliyor.

Vaka Tespiti ve Tedavi

Olası influenza A (H5N1) infeksiyonunun, bir ülkede hayvanlarda influenza A (H5N1) saptanmışsa, ciddi akut solunum hastalığı olan ve özellikle kanatlılarla temas eden hastalarda düşünülmesi gerekiyor. Ancak kümes hayvanlarındaki bazı salgınlar insanlarda ortaya çıkan vakalardan sonra görülebiliyor.

Etkilenen kişi sayısı düşük ve fizibl olduğunda, şüphelenilen ya da ispatlanmış influenza A'lı hastaların klinik izlem, uygun tanı testlerinin yapılması ve uygun antiviral tedavi için hospitalize edilmesi öneriliyor. Eğer hastalar erken





taburcu edilirse, hem hastalara hem de ailelerine kişisel hijyen ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili eğitim sağlanması son derece önemli. Oksijen ve ventilatör desteği ile destekleyici bakım, tedavinin temelini oluşturuyor.

Antiviral Ajanlar

Şüpheli kuş gribi (H5N1) vakalarına laboratuvar doğrulaması beklenmeden hemen nöraminidaz inhibitörleri başlanması gerekiyor. Nöraminidaz inhibitörleri ile tedavinin optimal doz ve süresi kesin değil, güncel olarak onaylanan rejimler minimum gerekleri yanıltmak. Erken tedavinin klinik yarar sağlayacağı vurgulanıyor. Oseltamivirin onaylanmış dozunun (erişkin dozu

2 x 75 mg/gün, çocuklarda 1 yaş üzerinde 15 kg ve altı olanlarda 2 x 30 mg, 15-23 kg arasında olanlarda 2 x 45 mg, 23-40 kg arasında 2 x 60 mg, 40 kg'dan daha fazla olanlarda 2 x 75 mg) erken, hafif influenza A (H5N1) vakaları için mantıklı olduğu bununla birlikte daha yüksek dozların (erişkinlerde 2 x 150 mg ve 7-10 gün tedavi) ciddi enfeksiyonların tedavisinde düşünülmesi gerektiği, ancak bu yaklaşım için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtiliyor.

Oseltamivire yüksek düzey antiviral direnç N1 nöraminidazında tek bir aminoasidin (His274Tyr) yer değiştirmesinden kaynaklanıyor. Bu gibi varyantlar oseltamivir tedavisi alan insan influenza A (H1N1)'lı çocukların yaklaşık %16'sında tespit edilmiş. Dirençli suşlar yakın zamanda oseltamivirle tedavi edilen influenza A (H5N1)'lı, birkaç hastada da saptanmış. 1997'de izole edilen suşların aksine yakın zamanda izole edilen insan influenza A (H5N1) suşları amantadin ve rimantadine yüksek oranda dirençli. Bu nedenle amantadin ve rimantadinin tedavide yeri olmadığı belirtiliyor.

İmmünomodülatörler: İnfluenza A H5N1'li hastaların tedavisinde steroidler sık kullanılmış, ancak etkileri belirli değil. 1997'de kortikosteroid verilen ARDS'nin fibroproliferatif fazındaki 5 hastadan ikisi hayatta kalmış. Vietnam'daki randomize bir çalışmada deksametazon verilen dört hastanın tümü ölmüş.

Önleme ve Kontrol

En önemli kontrol yöntemi hastalanan veya maruz kalan kanatlıların en kısa zamanda yok edilerek çiftliklerin dezenfekte edilmesi. Ayrıca karantina önlemleri de hastalığın yayılmasını önlemeye katkıda bulunuyor. Bu alandaki önlemler ülkemizde Tarım Bakanlığı tarafından yürütülmekte. Tavuk çiftliklerinde çalışanların kişisel

korunma önlemlerine (maske, eldiven, gözlük, kişisel hijyen gibi) uyması son derece önemli.

Virüs, 56 °C'de üç saatte, 60 °C'de 30 dakikada inaktive olmakta. Ayrıca formol veya iyotlu dezenfektanlarla muamele sonrasında da canlılığını kaybetmekte.

Aşılama: İnsanlar için ticari olarak kullanılabilecek bir aşı (H5) mevcut değil. Bu konuda çalışmalar devam etmekte. Birkaç "aday aşı"dan bahsediliyor. Bunlardan birisi inaktive bir aşı. 2004'teki insan H5N1 izolatının inaktivasyonu ile elde edilmiş. Bu aşı yüksek hemaglutinin dozlarında immünojenik. Üzerinde çalışılan bir başka aşı grubu ise canlı, attenüe, soğuga adapte edilmiş intranazal aşı. Bunlar genç çocuklarda tek doz uygulamadan sonra insan influenzasına karşı koruyucu bulunmuş.

Hastanede Enfeksiyonun Kontrolü: İnfluenza iyi tanımlanmış bir nozokomiyal patojen. Cerrahi maskelerin etkinliğinin N95 maskelerden daha düşük olduğu biliniyor. Bu maskeler birden fazla üst üste takılarak kullanıldığında bile etkinliği N95 kadar değil. Olası korunmasız teması olan kişilere günde bir kez 7-10 gün 75 mg oseltamivir profilaksisi öneriliyor. Olası yüksek riskli bir temas söz konusu ise (aerosol oluşturan bir prosedür veya insandan insana geçişi gösteren kanıtlar varsa) temas öncesi profilaksi kullanılabileceği belirtiliyor.

Ev içi Temas ve Yakın Temas: Doğrulanmış influenza A'lı kişilerin ev içi temaslarının yukarıda tanımlandığı gibi temas sonrası profilaksi almasının uygun olacağı belirtiliyor. İspatlanmış veya şüpheli virüslü hastalarla teması olanların ateş ve semptomlar yönünden izlenmesi öneriliyor. Bugüne kadar sekonder geçiş riski düşük görünse de infekte bir hasta ile son temastan sonraki bir haftalık periyotta "self-karantina"nın uygun olduğu belirtiliyor. Eğer kanıtlar insandan insana geçişin meydana gelebileceğini gösteriyorsa maruz kalan temaslıların karantinası





zorunlu olmalı. İnfekte bir kişi ile veya influenza A bulaşı ile ilişkisi olduğu gösterilen çevresel bir kaynakla (kümes hayvanlarına maruz kalma) korunmasız temas eden kişilere temas sonrası profilaksinin yukarıda tanımlandığı şekli ile önerilebileceği belirtiliyor.

Profilaksi Amacı ile Kimler Oseltamivir Almalıdır?

İnfekte veya ölmüş hayvanların yetiştiricilerinin ve bu çiftliklerde bulunanların, hastalığın görüldüğü çiftliklere hastalık sırasında ziyarette bulunanların, ölen hayvanlarla eldiven, maske, önlük, gözlük gibi korunma önlemlerini almadan temas edenlerin ve aynı önlemleri almaksızın hayvan itlafında bulunanların ve infekte hayvanlara ait etleri pişirmeden tüketenlerin oseltamivir profilaksisi alması öneriliyor.

İnfeksiyon Dünyası, kuş gribini çeşitli yönleriyle ele alarak irdeledi. Bu amaçla Prof. Dr. Selim Badur, Prof. Dr. Murat Akova, Prof. Dr. Gülden Yılmaz, Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu ve Prof. Dr. Serhat Ünal ile görüştü. Prof. Dr. Selim Badur virüsün patojenitesini, laboratuvar tanısında kullanılan testleri; Prof. Dr. Murat Akova bulaş yollarını, pandemi riski ve olası pandemi senaryosu ile ilgili öngörülerini; Prof. Dr. Gülden Yılmaz virüse ait özellikleri ve laboratuvar tanı için uygun örnek alma yöntemlerini; Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu insanlardaki klinik belirti ve bulguları, laboratuvar bulgularını ve hastalığın tedavisini; Prof. Dr. Serhat Ünal ise dünyada kuş

gribine karşı alınan önlemleri ve ülkemizde yapılması gerekenleri İnfeksiyon Dünyası'na anlattı.

■ Kuş gribi virüsüne ait özelliklerden (virüs yapısı, antijenleri, virülanı gibi) bahsedebilir misiniz?

Güliden Yılmaz Kuş gribi virüsü ortomiksovirus yani influenza virüsleri ailesinde yer alır. İnfluenza virüsleri ailesinde immünolojik olarak üç tip virüs bulunmaktadır: İnfluenza A, B ve C virüsleri. İnfluenza A virüsünde devamlı antijenik değişiklik olmaktadır. Bu özellik daha az oranda influenza B virüsünde görülür. İnfluenza C virüsünün antijenik olarak daha stabil olduğu bilinmektedir. İnfluenza A virüsleri kanatlılar, domuz, at ve ayıbalıklarında etken olarak saptanmaktadır. Bazı influenza A virüs alt tipleri, influenza B ve C tipleri insanlarda etken olabilmektedir. İnfluenza virüsleri üzerinde en çok çalışılmış olanları influenza A virüsleridir. Kuş gribi etkeni virüsler de influenza A tipinde virüslerdir. Kuş gribi ilk kez 100 yıl önce tanımlanmıştır ve tüm dünyada yaygın olarak görülür.

Kuş gribi normalde sadece kuşları ve daha az sıklıkla domuzları infekte eden bir virüs hastalığıdır. Kuş gribi virüsleri yüksek derecede türe spesifiktir yani sadece kuşlarda infeksiyon yaparlar. Nadiren tür bariyeri aşılarak insanı infekte ederler. Kuş gribi virüsleri genetik madde olarak tek iplikli segmentli bir RNA içerir. Devamlı antijenik değişikliğe eğilim, mutasyonlar ve bu parçalı genetik yapının farklı konaklarda birden fazla farklı genetik ya-

padaki iki virüs arasında genetik alışverişin kolay olmasından kaynaklanır. Virüsün önemli özelliklerinden biri zarflı bir virüs olmasıdır. Virüsün zarfı üzerinde viral Hemagglütinin (H) ve Nöraminidaz (N) proteinleri yer alır. Bu iki yüzeyel çıkıntı influenza virüslerinin antijenik değişkenliğinden sorumludur. H virüsün konağın epitel hücrelerine bağlanmasından sorumludur. Etken olduğu konak bu proteinlere karşı koruyucu antikorlar oluşturur. N virüsün infekte hücreden salınımını kolaylaştırır. Günümüze kadar influenza A virüslerinde 16 H alt tipi ve 9 N alt tipi saptanmıştır. Bu yapıların çeşitli kombinasyonları günümüze kadar kuşlar, hayvanlar ve bazıları insanlardan izole edilmiştir.

Kuş gribi etkeni virüs kuşlarda çok çeşitli tablolara yol açar. Hafif belirtilerden ciddi epidemiler sırasında yüksek bulaştırıcılığın söz konusu olduğu ölümcül hastalıklara kadar. Bu durumda yüksek düzeyde patojen kuş gribi etkeninden bahsedilir. Günümüze dek kuş gribi salgınlarından H5 ve H7 alt tipleri sorumlu bulunmuştur. Yapılan son çalışmalarda önce düşük patojenitedeki bu virüslerin mutasyona uğrayarak 6 ay içinde yüksek patojenitedeki virüsler haline dönüştükleri saptanmıştır.

■ Kuş gribi virüsünün patojenitesi hakkında neler söylenebilir?

Selim Badur Kuş gribi, “Avian İnfluenza” virüsleri (kuş gribi virüsleri) olarak tanımlanan ve doğal olarak kanatlılarda rastlanılan etkenlerin neden

olduğu klinik tabloya verilen isimdir. Normal koşullarda kanatlılar bu virüsleri sindirim sistemlerinde taşırlar ve herhangi bir hastalık belirtisi vermezler. Ancak oldukça bulaşıcı özelliğe sahip olan bu etkenin evcil kanatlılar şeklinde tanımlanan hindi, tavuk, ördek gibi kümes hayvanlarına bulaşarak onlarda hastalık yaptıkları ve ölümlerine yol açtıkları bilinmektedir.

İnfluenza A virüslerinin birçok alt tipi bulunmaktadır. Tipler arası ayırım, virüsün yüzeyinde yer alan 16 farklı hemaglutinin (H) ve 9 farklı nöraminidaz (N) proteinlerinin değişik kombinasyonları sonucunda ortaya çıkar. Her bir kombinasyon, farklı alt tipin formülünü belirler ve tüm alt tipleri kanatlılarda görmek mümkündür. Buna karşın, insanlarda sadece 3 alt tipin enfeksiyona yol açtığı saptanmıştır: H1N1, H1N2 ve H3N2. Bu 3 alt tip dışında kalan ve “kuş gribi etkenleri” olarak tanımlanan diğer tiplerin ender olarak insanlara bulaşmaları ve onları enfekte etmeleri olasıdır.

Kümes hayvanlarında kuş gribi etkenleri iki farklı klinik tabloya neden olurlar; genelde görüldüğü şekliyle, düşük patojenite söz konusu olduğunda belirtiler fark edilemeyecek kadar hafif seyreder; buna karşın ender olarak görülen yüksek patojenite söz konusu olduğunda temastan 48 saat sonra ölüm oranı %100’e yakındır. Ancak yüksek patojenite özelliğinin kanatlılara özgü virüslerden sadece H5 ve H7 alt tiplerinde görüldüğü; genellikle düşük patojeniteye sahip suşların göçmen kuşlardan kümes hayvanlarına bulaşması sonunda mutasyona uğradıkları ve birkaç ay içinde yüksek patojenite kazanabildikleri unutulmamalıdır. İşte bu tip bir değişime uğrayan etkenlerin yakın temas sonucu insanlara bulaşması, ender görülen “insana bulaş” olgusunu beraberinde getirir.

■ H5N1 Enfeksiyonu insanlarda hangi ülkelerde görülmüştür?

Hakan Leblebicioğlu Son yıllarda influenza H5N1 ile insan enfeksiyonlarının sıklığında artış görülmektedir.



1997 yılında Hong Kong’da ortaya çıkan salgında insanlarda kuş gribi bildirilmiştir. 2003 yılında Kore’de H5N1 suşu ile enfekte olgular saptanmış, daha sonra Tayland, Vietnam, Japonya, Çin, Kamboçya, Laos, Malezya ve Endonezya gibi uzak doğu Asya ülkelerinde H5N1 suşuna bağlı enfeksiyonlar görülmüştür. Asya dışında ilk defa ülkemizde H5N1 ile kuş gribi gelişen olgular bildirilmiştir.

■ Pandemi riski ile ilgili neler söylenebilir? H5N1’in pandemiye neden olan bir virüs haline gelmesi için gerekenler nelerdir?

Murat Akova Şu anda dünyada kuş gribi ile bir pandemi ortaya çıkma riski oldukça yüksek görülmektedir. H5N1 virüsünün önce Asya’da ve şimdi de ülkemizde ve diğer Doğu Avrupa ülkelerindeki hayvan topluluklarında görülmesi ve bu topluluklar içine endemik olarak yerleşmesi giderek artan sayıda insan olgularının görülebileceğine işaret etmektedir. Her yeni çıkan insan olgusu virüsün insandan insana bulaşabilmesi konusunda yeni fırsatlar yaratmakta ve bu nedenle pandemik bir türün gelişebilmesine zemin hazırlamaktadır. Virüsün yabani kuşlarla taşıyıcı olması da pandemi riskini artıran faktörler arasındadır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü olası bir pandeminin zamanı ve boyutları konusunda

Dünya Sağlık Örgütü Tarafından Tanımlanan Pandemi Gelişme Evreleri

Pandemiler Arası Dönem*

Faz 1	İnsanlardan izole edilmiş yeni bir influenza subtipi yok. İnsanlarda hastalığa neden olan bir influenza subtipi hayvanlarda mevcut olabilir. Fakat insan enfeksiyonu meydana gelme riskinin düşük olduğu düşünülüyor.
Faz 2	İnsanlarda tespit edilmiş yeni bir influenza subtipi yok. Fakat hayvanlarda dolaşan bir influenza virüs subtipi insanlarda hastalığa neden olabileceğine sahip.

Pandemik Alarm Periyodu**

Faz 3	Yeni bir subtipi insan enfeksiyonu meydana gelmiş fakat insandan insana geçiş yok veya insandan insana yayılım çok nadir meydana gelmiş.
Faz 4	İnsandan insana geçişle ilgili küçük kümelenmeler olmuş, ancak olay yüksek oranda lokalize. Bu lokalizasyon virüsün insanlara iyi adapte olmadığına işaret etmekte.
Faz 5	İnsandan insana geçişle ilgili daha büyük kümelenmeler oluşmuş. Fakat yayılım hala lokalize kalmış. Bu durum virüsün insanlara giderek daha iyi adapte olduğunu, fakat henüz tam bulaştırılabilir olmadığını gösterir (henüz kesin pandemi riski yok).

Pandemi Periyodu

Faz 6	Pandemi: Toplumun genelinde artmış ve devamlı bulaş.
-------	--

* Faz 1 ve Faz 2 arasındaki ayırım; hayvanlarda dolaşan suşların neden olduğu hastalık veya insan enfeksiyonu riskine göre belirlenir. Risk değişik faktörlere göre değerlendirilir. Bunlar hayvan ve insanlardaki patojenite, evcil hayvanlarda, çiftliklerde ya da sadece vahşi hayatta meydana gelme, virüsün enzootik veya epizootik olması, coğrafik yayılımı ve/veya diğer bilimsel parametrelerdir.

** Faz 4, 5, 6 arasındaki ayırım; bulaş oranı gibi faktörleri de kapsayan güncel bilimsel bilgilere, coğrafik lokalizasyon ve yayılımı, hastalık ciddiyetine, insan suşlarından genlerin varlığına ve/veya diğer bilimsel parametrelere göre pandemi meydana gelmesi riskine göre yapılır.

İnsanlarda Avian İnfluenza İnfeksiyonu Vakaları

Yıl	Yer	Suş	Vaka
1997	Hong Kong	H5N1	Hem kanatlılar hem de hayvanlarda infeksiyon. İlk kez bir avian influenza virüsünün kuşlardan direkt insanlara bulaştığı saptandı. Toplam 18 hasta hospitalize edildi, 6'sı öldü. Virüs kaynağını ortadan kaldırmak için 1.5 milyon tavuk itlaf edildi. Yayılım primer olarak kuşlardan insanlara, fakat nadir insandan insana geçen infeksiyon (?) not edildi.
1999	Çin ve Hong Kong	H9N2	Hastalık iki çocukta doğrulandı, ikisi de iyileşti, ek vaka tespit edilmedi. Bulaş muhtemelen kuşlardan insanlara idi ancak insandan insana bulaş ekarte edilemedi. 1998-1999 yıllarında Çin'den ek insan vakaları rapor edildi.
2002	Virginia, ABD	H7N2	Shenandoah vadisindeki kanatlılar arasında salgın saptandı. Bir kişide infeksiyonun serolojik kanıtı gösterildi.
2003	Çin ve Hong Kong	H5N1	Çin'e seyahat eden Hong Kong'lu bir ailenin iki üyesinde hastalık meydana geldi. Biri iyileşirken, diğeri öldü. İnfeksiyon kaynağı tespit edilemedi. Diğer bir aile üyesi solunum hastalığından kaybedildi. Fakat bu kişide yapılan herhangi bir laboratuvar incelemesi yoktu.
2003	Hollanda	H7N7	Birkaç çiftlikte kanatlılarda salgın saptandı, bunu domuzlarda ve insanlarda infeksiyonlar takip etti. Toplam 89 hastada doğrulanmış infeksiyon vardı. Bunların çoğu kanatlı hayvan çiftliklerinde çalışanlardı. Etkilenmiş çiftliklerden birini ziyaret eden bir veteriner hastalandı ve hayatını kaybetti. Vakaların çoğu infekte kanatlılarla temastan kaynaklanıyordu. Üç vakada olası insandan insana geçiş saptandı.
2003	Hong Kong	H9N2	Tek bir çocuk tek vakası meydana geldi. Hastaneye yattı ve iyileşti.
2003	New York, ABD	H7N2	Bir hasta hastaneye yatırıldı ve iyileşti.
2004	Tayland ve Vietnam	H5N1	Asyada yüksek patojenik influenza A salgını DSÖ tarafından ilk kez rapor edildi. 30 Aralık 2003'ten 17 Mart 2004'e kadar Tayland'da 12, Vietnam'da 23 doğrulanmış insan vakası tespit edildi. Toplam 23 hasta kaybedildi.
2004	Kanada	H7N3	Kanatlılar arasında salgınla ilişkili çiftlik çalışanlarında insan infeksiyonları görüldü. Hastalık göz infeksiyonları şeklinde seyretti.
2004-2005	Tayland ve Vietnam	H5N1	Haziran 2004'ün sonlarında başlayan Asya'nın birkaç ülkesinde rapor edilen kanatlılar arasında yeni ölümcül salgınları Ağustos'ta başlayan sporadik insan vakaları izlendi. Bu vakalardan birinde olası insandan insana geçiş söz konusu idi.
2004-2005	Vietnam ve Kamboçya	H5N1	16 Aralık 2004-28 Haziran 2005 arasında Vietnam'da 18'i ölen 60 vaka ve Kamboçya'da hepsi ölen 4 vaka rapor edildi.

CDC'den adapte edilmiştir.



kesin bir tahmin yapılamayacağını, buna karşın pandemi görülme olasılığının giderek arttığını belirtmektedir.

H5N1 virüsünün pandemik bir suş haline gelebilmesi için gereken ön koşul, hemagglütinin geninde ortaya çıkacak bir mutasyonla viral hemagglütininin insan hücrelerindeki reseptörlere bağlanma yeteneğinin artması ve bu sayede virüsün hücre ile füzyonunun gerçekleşebilmesidir. Şimdiye dek bu türde bir mutasyon gösteren kuş gripi virüsü izole edilememiştir.

Öte yandan pandemik bir virüsün ortaya çıkabileceği konusunda çeşitli endişeler mevcuttur: Halen infekte olan evcil ördekler yüksek miktarda virüsü ekskrete etmekle birlikte hastalık belirtisi göstermeyebilmekte ve virüsün diğer kuşlara bulaşmasında bir kaynak işlevi görmektedirler. Bu durum hastalığın kontrolü için önemli bir engel oluşturmaktadır.

1997 yılında ve 2004 yılı başında salgın nedeni olan H5N1 virüsleri ile kıyaslandığında, şu anda infeksiyona neden olan virüsler deneysel hayvan modellerinde daha öldürücü etkiye ve çevrede daha uzun süre canlı kalabilme özelliğine sahip gözükmektedir.

H5N1 konak spektrumunu genişletmiş ve başlangıçta dirençli olduğu düşünülen memeli hayvanları infekte etmeye başlamıştır.

Avian İnfluenza (H5N1) Tanılı Hastalarda Prezantasyon ve Klinik Seyir (NEJM 2005; 353: 1374-85)

Klinik ve Epidemiyolojik Özellikler	Hong Kong, 1997 (n=18)	Tayland 2004 (n=17)	Vietnam, 2004 (n=10)	Ho Chi Minh City, 2005 (n=10)	Kamboçya, 2005 (n=4)
Yaş					
Ortalama	9.5	14	13.7	19.4	22
Aralık	1-60	2-58	5-24	6-35	8-28
Erkek cinsiyet-n (%)	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
Hastalığın başlangıcından önceki en son temas zamanı-gün					
Ortalama	Veri yok	4	3	Veri yok	Veri yok
Aralık	Veri yok	2-8	2-4	Veri yok	Veri yok
Aile kümelenmelerinin sayısı	—	1	2	1	1
Hasta kanatlılarla temas Sayı/toplam sayı (%)	11/16 (70) Kanatlı pazarlarına gidiş	14/17 (82)	8/9 (89)	6/6 (100) 4'ü bilinmiyor	3/4 (75)
Hastalığın başlangıcından prezantasyona ya da hastaneye geliş dek geçen zaman					
Ortalama	3	Veri yok	6	6	8
Aralık	1-7	Veri yok	3-8	4-7	5-8
Klinik prezantasyon-sayı/toplam sayı (%)					
Ateş (>38 °C)	17/18 (94)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Baş ağrısı	4/18 (22)	Veri yok	Veri yok	1/10 (10)	4/4 (100)
Miyalji	2/18 (11)	9/17 (53)	0	2/10 (20)	Veri yok
Diyare	3/18 (17)	7/17 (41)	7/10 (70)	Veri yok	2/4 (50)
Abdominal ağrı	3/18 (17)	4/17 (24)	Veri yok	Veri yok	2/4 (50)
Kusma	6/18 (33)	4/17 (24)	Veri yok	1/10 (10)	0
Öksürük [∞]	12/18 (67)	16/17 (94)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Balgam	Veri yok	13/17 (76)	5/10 (50)	3/10 (30)	Veri yok
Boğaz ağrısı	4/12 (33)	12/17 (71)	0	0	1/4 (25)
Rinore	7/12 (58)	9/17 (53)	0	0	Veri yok
Nefes darlığı [∞]	1/18 (6)	13/17 (76)	10/10 (100)	10/10 (100)	Veri yok
Pulmoner infiltratlar	11/18 (61)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Lenfopeni ^δ	11/18 (61)	7/12 (58)	Veri yok	8/10 (80)	1/2 (50)
Trombositopeni	Veri yok	4/12 (33)	Veri yok	8/10 (80)	1/2 (50)
Artmış aminotransferaz düzeyleri	11/18 (61)	8/12 (67)	5/6 (83)	7/10 (70)	Veri yok
Klinik Seyir-Sayı (%)					
Solunum yetmezliği	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4 (100)
Kalp yetmezliği	Veri yok	7 (41)	Veri yok	0	Veri yok
Renal disfonksiyon	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	Veri yok
Antiviral tedavi ^ω					
Amantadin	10 (56)	0	0	0	Veri yok
Ribavirin	1 (6)	0	2 (20)	0	
Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	
Steroidler*	5 (28)	8 (47)	7 (70)	5 (50)	Veri yok
İnotropik ajanlar	Veri yok	8 (47)	2 (20)	Veri yok	
Hastalık başlangıcından ölüme kadar geçen süre (gün)					
Ortalama	23	12	9	12.8	8
Aralık	8-29	9-30	4-17	4-21	6-10
Ölüm-sayı (%)	6 (33)	12 (71)	8 (80)	8 (80)	4 (100)

[∞] Hong Kong'da hastanede yatış süresince 18 hastanın 11'inde (%61) daha geç dönemde nefes darlığı gelişmiştir. Tayland'da hastaneye yatış sırasında tüm hastalarda öksürük ve nefes darlığı bildirilmiştir.

^δ Vietnam'da ortalama lenfosit sayısı 700 (250-1100) mm³ ve ortalama lökosit sayısı 2100 (1200-3400)/mm³. Tayland'da ortalama lökosit sayısı 4900 (1200-13600)/mm³ ve lenfosit sayısı 1453 (454-3400)/mm³.

^ω Tayland'da oseltamivir verilen 10 hastanın 7'si semptomların başlangıcından sonraki ortalama 11 günde eksitus olurken tedavi verilmeyen 7 hastanın 5'i eksitus olmuştur. Oseltamivir, tedavi uygulanan vakaların çoğunda konvansiyonel dozda (2 x 75 mg, 5-10 gün, çocuklarda ağırlığa göre doz azaltılarak) kullanılmıştır. Vietnam'da tedavi alan 5 hastanın 1'i iyileşirken, tedavi almayan 5 hastanın 1'i iyileşmiştir. İki hastada oral ribavirinin rölatif olarak düşük dozlarının kullanılması yararlı bir etki ile ilişkili bulunmamıştır.

* Başlangıçtaki hastalar Vietnam'da 1-4 gün metilprednizolon (5 mg/kg/gün veya 1-2 mg/kg) almış, Ho Chi Minh City'deki daha sonraki hastalarda randomize bir çalışmada 0.4 mg/kg/gün 5 gün deksametazon kullanılmıştır. Tayland'da 2-5 gün metilprednizolon (2 mg/kg/gün) uygulanmıştır.

İnfluenza A (H5N1) ile İnfeksiyon İçin Bir Kişide Risk Oluşturabilecek Temaslar*

1 Ekim 2003 tarihinden bu yana hayvan veya insan topluluğunda influenza A (H5) virüslerinin hastalık nedeni olarak tespit edildiği ülke ya da siyasi sınırlar içinde

Semptomların başlangıcından 7-14 gün önce aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası:

Canlı ya da ölü evcil bir kümes hayvanı veya vahşi bir kuşla ya da evcil bir ördekle temas (1 metre içinde)

Evcil hayvanların barınmakta olduğu ya da önceki 6 hafta içinde barındığı yerlerle temas

İnfluenza A (H5N1) tanısı doğrulanan veya düşünülen bir kişi ile korunmasız temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde)

Ciddi pnömoni ya da ölümle sonuçlanan ve açıklanamayan akut respiratuar hastalığı olan bir kişi ile korunmasız temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde, 1 metre)

Mesleki temas**

1 Ekim 2003 tarihinden bu yana hayvan veya insan topluluğunda influenza A (H5) virüslerinin hastalık nedeni olarak tespit edilmediği ülke ya da siyasi sınırlar içinde

Semptomların başlangıcından 7-14 gün önce influenza A (H5) aktivitesinin bulunduğu bir bölgeden gelen hasta bir kişi ile yakın temas, hayvan popülasyonunda influenza A (H5N1)'ya bağlı "avian influenza" aktivitesinin rapor edildiği bir ülke ya da siyasi bölgeye seyahat etmek veya evcil kümes hayvanlarının öldüğü söylentisi olan bir yerde yaşamak ve aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası:

Canlı ya da ölü evcil bir kümes hayvanı veya vahşi bir kuşla ya da evcil bir ördekle herhangi bir yerde temas (1 metre içinde)

Evcil hayvanların barınmakta olduğu ya da önceki 6 hafta içinde barındığı yerlerle temas

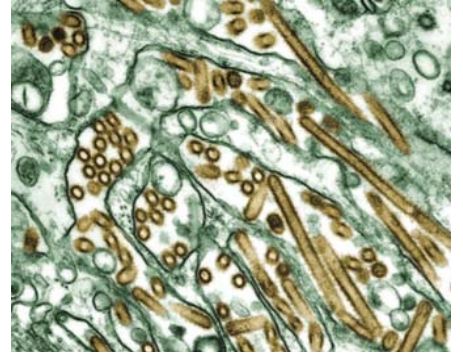
İnfluenza A (H5) tanısı doğrulanan bir kişi ile temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde)

Ciddi pnömoni ya da ölümle sonuçlanan ve açıklanamayan akut respiratuar hastalığı olan bir kişi ile temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde, 1 metre)

Mesleki temas**

* NEJM 2005; 353: 1374-85

** Mesleki risk; evcil kümes hayvanı yetiştiren yerlerde çalışanları, evcil kümes hayvanı ayırıcılarını (yakalama, torbaya koyma veya nakletme ya da ölü kuşları atma) canlı hayvan pazarlarında çalışanları, canlı ya da yakın zamanda öldürülmüş kümes hayvanlarını materyal olarak kullanan açıcıları, pet kuşları satıcı ve tüccarları ve olası influenza A (H5N1) içeren örnekleri işleme alan laboratuvar çalışanlarını kapsar.



■ **Kuş gribi virüsü insanlara hangi yolla bulaşır? İnsanlar nasıl enfekte olur?**

Murat Akova Enfekte kanatlı hayvanlarla veya bu hayvanların dışkıları ile bulaşık yüzeylerle direkt temas halen bilinen ana bulaşma yoludur. Şu ana kadar bildirilen insan olgularında kırsal kesimde yaşayan ve açıkta serbestçe dolaşan kümes hayvanlarıyla yakın temasta bulunma öyküsü mevcuttur. Ülkemizden de bildirilen olgularda da, hastalanan hayvanlarla ve bu hayvanların dışkılarının bulunduğu ortamlarla (kümes gibi) yoğun temas söz konusudur. Hastalığın Güneydoğu Asya ülkelerinde olduğu gibi, bizim ülkemizde de hastalanan hayvanların ya satılması veya yemek amacıyla kesilmesi ve bu sırada hastalıklı hayvanlarla yakın temas sonucu virüsün insanlara bulaşması gerçekleşmektedir. Virüsle temasın en yüksek olasılıkla hayvanların kesimi, tüylerinin yolunması ve pişirme için hazırlanması sırasında olduğu kabul edilmektedir.

■ **İnsandan insana geçiş söz konusu mudur? Bu konuda neler söylenebilir?**

Murat Akova Oldukça nadir olmakla birlikte kümes hayvanlarında görülen epidemiler sırasında kuş gribi etkeni olan virüslerin (H5N1 ve diğer tip kuş gribi virüsleri de dahil) insandan insana bulaşabildiği gösterilmiştir. Yayımlanan olgu raporlarından birinde -ki bu olgu "New England Journal of Medicine"nin 2005 yılı 352;333'üncü sayısında yayınlanmıştır- Tayland'da hastalanan bir çocuğa korunma önlemlerini almadan bakım veren anne ve hala, avian influenza enfeksiyonu nedeniyle



yaşamlarını yitirmişlerdir. Bu olayda anne, çocuğun yaşadığı şehrin dışında ikamet etmekte olup, kendisi ve çocuğun halasının önceden herhangi bir kanatlı hayvan teması olmamıştır. İzole edilen virüsün çocuktaki ile aynı özelliğe sahip olduğu gösterilmiş, ancak o sırada Tayland'da kanatlı hayvanlarda salgına neden olan virüsten farklı olmadığı saptanmıştır. H5N1 virüsünün pandemik virüs haline dönüşmesi için gerekli olan hemagglütinin reseptör bağlama gen mutasyonu bu kişilerden izole edilen virüslerde saptanmamıştır. Bu olgular dışında da gösterilen insandan insana bulaşma durumlarında virüs indeks olgusuyla birincil olarak temas edenler dışındakilere bulaşmamıştır. Dolayısıyla şu anda kuş gribinin, hasta ile "çok yakın temasta bulunanlar dışında" insanlar arasında yayılabilmesi söz konusu değildir. Doğubayazıt'ta olduğu gibi aile bireyleri arasında görülen kuş gribi olgularında, hastaların enfeksiyon kaynağı olan infekte hayvan veya bunların dışkı ve salgılarıyla temas etmiş olma olasılıkları en önemli bulaş nedeni olarak kabul edilmektedir.

■ **Kuş gribi tedavisi için mevcut ilaçlar nelerdir? Bu ilaçların kuş gribi olgularında kullanımı için önerilen dozu ve süresi nedir?**

Hakan Leblebicioğlu Nöraminidaz inhibitörü olan oseltamivir ve zanamivir kuş gribine karşı etkilidir. Amantadine karşı direnç olması nedeniyle kullanılması önerilmez. Oseltamivir oral, zanamivir inhalasyon yolu ile kullanılır. Oseltamivir günde iki defa 75 mg dozunda beş gün süreyle kullanılmalıdır. Bir yaştan üzerindeki çocuklarda



ilaç dozu kiloya göre ayarlanarak kullanılabilir. Kreatinin klirensi 10-30 mL/dakika olan olgularda günde tek doz 75 mg kullanılmalıdır. Oseltamivir hastalığın ilk iki gününde kullanılmaya başlandığında daha etkili olmaktadır.

■ **Kuş gribi tanısıyla takip edilen hastalar için hastanelerin hangi koşullara sahip olması gerekiyor?**

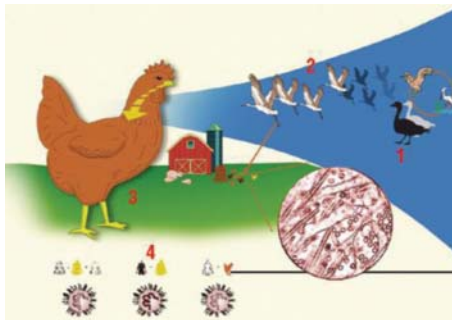
Serhat Ünal Görebildiğimiz kadarıyla hastalık ya hafif seyrediyor veya ağır seyredecekse de hakikaten çok ağır seyrediyor. Niye farklı davrandığını bilemiyoruz. Virüsü yeterince tanımadığımız için virüsten kaynaklanan bir özellik mi, değil mi, henüz söyleyemiyoruz. Enfeksiyon etkenlerinin hepsi H5N1 ama virüsları farklı olabilir. Bir de tabii immün sistemlerin önemi çok büyük. Çocuklarda daha çok mortaliteyle seyrettiğine göre demek ki immün sistemleri ile direkt bir ilgisi var, zaten beklediğimiz bir şey bu. Hastalık ağır seyredeceği için, solunum yetmezliği ve sonunda multiorgan yetmezliği ile seyredeceği için hastaların takip edileceği hastanelerde destek tedavisinin optimal şartlarda yapılabilir olması lazım. Birinci şart bu. Optimal şartlarda yapılabilir ne demek, yoğun bakım tedavisi, yoğun bakım ünitesi olan yerler olması lazım. Peki nasıl bir yoğun bakım? Bir kere idealini söylüyorum. Solunum yoluyla bulaşan bir hastalık olduğu için her ne kadar insandan insana bulaş bugüne kadar gösterilmedi, insandan insana bulaşmaz desek de şu teorileri kuruyorum bakın, çok yoğun temas olduğu zaman hayvandan insana temas bulaşabiliyor. İnsanda çoğalıp immün sistemde defekt, solunum siste-

Prof. Dr. Gülden Yılmaz

En uygun örnek hastalık belirtilerinin başlamasından itibaren ilk üç gün içinde alınan nazofarenks aspirasyon sıvısıdır.

İnsanlarda kuş gribinin laboratuvar tanısı için uygun örnek nasıl alınmalıdır? Nasıl saklanmalı ve transfer edilmelidir?

■ Doğru tanı, uygun örneğin uygun zamanda alınıp uygun şartlarda laboratuvara transportuna ve işlem uygulanana kadar uygun şartlarda bekletilmesine bağlıdır. En uygun örnek hastalık belirtilerinin başlamasından itibaren ilk üç gün içinde alınan nazofarenks aspirasyon sıvısıdır. Nazal sürüntü, nazofarenks sürüntüsü ve boğaz sürüntüsü de kullanılabilir. Nazal sürüntü her iki burun deliğinden özel eküvyon ile, nazofarenks sürüntüsü yine bu işlem için özel fleksibl eküvyon ile alınmalıdır. Ama örnek erken dönemde tercihen semptomların ilk üç gününde alınmalıdır. Laboratuvar tanısı için kullanılacak yöntemle göre transport besiyeri ile ilgili laboratuvarla görüşülmelidir. Örnekler uygun transport besiyerinde önerilen şartlarda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Laboratuvar işlemi iki gün içinde uygulanacaksa örnek +4 °C'de saklanabilir. Daha uzun süreler sonrasındaki işlemler için ve moleküler yöntemlerle inceleme için örnek -70 °C'de tutulmalıdır. Tüm örnekler potansiyel enfeksiyöz kabul edilmelidir. Örnekler özel, sızdırmaz mümkün olmadığı kaplarda transport edilmelidir. Örneklerin işlem gördüğü laboratuvarlarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen tüm şartlara titizlikle uyulması gerekir.

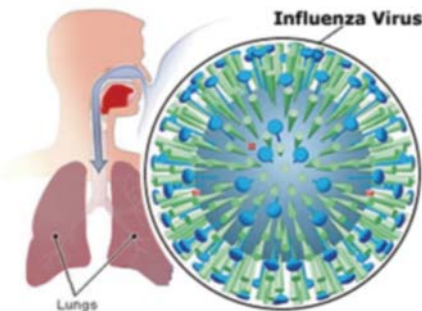




Prof. Dr. Hakan Leblebicioğlu

Kuş gribinin inkübasyon süresi ortalama 2-4 gündür.

minde defekt yapmasa solunum yetmezliğine kadar gidecek değişiklikleri yapamaz yani kısmi çoğalabilse çünkü bulaşır ama efektif çoğalamadığı için diğer insanlara bulaşmaz diyeceğiz. Ama bu derecede hastalık yapabildiğine göre belli bir çoğalma hızına ulaşıyor demektir. Hayvandan insana bulaşabildiği ve insanda da belli bir hızla ulaşabildiği düşünülürse eğer o çoğalma sırasında insana bulaşmasına engel olacak bir değişim geçirmiyorsa ki bu da az ihtimal, insandan insana bulaşma ihtimali her zaman var. Gösterilmedi ama bu var. Bu ne demek yoğun bakımların solunum izolasyonlarına sahip yataklara sahip olması gerekir demek. Yani bu işin ideali tek kişilik odada özel havalandırma sistemi olan odalarda takip etmek. Dünyada hiç bir ülkede çok olunca yetmez bu sistem. O zaman ne olacak, aynı hastalığı olanları aynı yere biriktirmek gerekecek. İçeri girenlerin özel tedbirler alması gerekecek. Kuş gribi nedeniyle yatakların ayrıldığı, yatan hasta kabul edilen yerlerde başka hastaları tutmamak lazım. Kuş gribi için özel hastaların yatırıldığı, yoğun bakımı olan hastaneler olmak zorunda. Böyle hastane sayısı da tabii yoğun bakım pahalı bir sistem her yer-



İnsanlarda kuş gribi hastalığının klinik belirti ve bulguları nelerdir? Bu hastalarda hangi laboratuvar bulguları beklenir?

■ Hastalığın inkübasyon süresi 2-4 gündür. Kuş gribi, insan influenza virüsünün yaptığı klinik tabloya benzer bir hastalık yapar. Epidemiyolojik bulgular olmaksızın çoğu defa bu iki klinik durumu birbirinden ayırt etmek güçtür. Ateş, öksürük, nefes darlığı başlıca şikayetlerdir. Balgam çıkartımı olabilir. Kuş gribinde solunum sistemi semptomları yanısıra ishal, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sisteme ait şikayetler de görülebilir. Muayenede takipne, raliler saptanabilir. Pnömoni hızlı seyir gösterebilir ve kısa sürede solunum desteğine ihtiyaç duyulabilir. Hastalıkta santral sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir. Akut respiratuvar distress sendromu, çoğul organ yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir. Mortalitesi yüksektir (~%58), özellikle çocuklarda ve yaşlılarda ağır seyreder.

Kuş gribinin iki önemli özelliği vardır. Bunlar çocuklarda ve gençlerde sık görülmesi ve mortalitesinin yüksekliğidir. Ülkemizdeki olgular da göz önüne alındığında bu durum dikkat çekicidir.

Laboratuvar bulgusu olarak; akciğer grafisinde pnömoniyi işaret eden yaygın bilateral infiltrasyon, fokal konsolidasyon ve hava bronkogramı görülebilir. Kuş gribi olgularında; lenfopeni, CD4+/CD8+ oranında ters dönme, trombositopeni ve transaminaz değerlerinde yükselme sık saptanan laboratuvar değişiklikleridir.

de yok, üstelik olan yerde de yoğun bakımınızı bu hastalara ayırırsanız öbür hastalara ne olacak gibi soruyu getiriyor hemen. Büyük şehirlerde birden fazla hastane olduğu için yoğun bakımı olan bir tane hastaneyi bu işe vakfedebiliriz. Ama orta ölçekli kasabalarda, küçük şehirlerde bir devlet hastanesi, bir tane yoğun bakımı olan yerde diğer hastalar ne olacak? bunlar düşünülüp tedbir alınması gereken şeyler.

■ **Grip aşısının kuş gribinden korunmada rolü var mıdır? Kimler, ne zaman grip aşısı olmalıdır?**

Murat Akova Halen insanlarda kullanılan grip aşısının kuş gribine karşı koruyucu bir etkisi yoktur. Ancak içinde bulunduğumuz kuzey yarımkürede insan gribi mevsimi Kasım-Mart ayları içinde olduğundan, insan gribine karşı risk altında olan kişilerin mutlaka bu aşığı yaptırmaları gereklidir. Risk grubu olanlar arasında tüm sağlık personeli, 65 yaş üzerindeki sağlıklı kişiler, hamileler, kronik kalp ve akciğer hastalığı olanlar, diyabet, renal yetmezlik gibi kronik hastalığı olanlar, kanseri olan veya kanser tedavisi gören hastalar, diğer immün sistemi baskılayan hastalığı olan veya tedavi gören hastalarla, 6 aydan büyük yaşta kronik aspirin tedavisi alan çocuklar sayılabilir. Öte yandan teorik olarak insan gribi ile kuş gribinin aynı hastada infeksiyon yapması halinde pandemik mutant virüsün ortaya çıkabilmesi söz konusudur. Ancak bu olasılığın domuz gibi her iki virüs için de konak olabilecek hayvanlarda gerçekleşmesinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle kuş gribi ile infekte olan veya olduğundan şüphe edilen insan veya hayvanlarla temas eden herkesin (sağlık personeli olsun veya olmasın) insan grip aşısıyla aşılanmış olması zorunlu gözükmektedir.

■ **Kuş gribi aşısı konusunda bugün dünya nerededir?**

Selim Badur H5N1 suşunun gelecek için olası pandemi etkeni olabileceği kabul edildikten sonra, 1997 yılından başlayarak klasik grip aşısı üreten ku-



ruluşların kuş gribine karşı aşı hazırlama planları oluşturduklarını biliyoruz; ancak üretim yöntemlerine bağlı kısıtlamalar, bugün için geçerli olan teknoloji kullanılarak, ancak 900 milyon doz monovalan pandemi aşısının üretilebileceğini göstermektedir. Bu kısıtlı üretim sorununun yanı sıra, aday aşının yeterince immünojen olup olmadığı, kaç doz ile yeterli ve etkin koruma sağlanacağı ve hangi tip adjuvanlar ile daha uygun sonuçlar alınabileceği tartışılmaktadır. Ayrıca etkenin patojenitesi nedeniyle H5N1 suşunun tohum virüsü olarak kullanılması sorun yaratmaktadır; öte yandan bu suşun embriyonlu yumurtada iyi üretilmemesi farklı aşı tekniklerinin araştırılmasını gündeme getirmektedir

Mart 2004 tarihinde Çin'deki Sinovac Biotech Ltd. kuruluşu NIBRG-14 olarak tanımlanan suşu kullanarak başlattığı araştırmalarını, inaktif pandemi aşısı olarak tanımlanan ürünü elde ederek tamamlamıştır. Benzer biçimde Fransa'da Sanofi-Aventis firması da ilk deneylerini tamamladığı pandemi aşısı ile klinik çalışmalar aşamasına gelmiştir. Ancak toplam 4 aşı kuruluşunca (Sanofi Pasteur-MSD, GlaxoSmithKline, Chiron Vaccines ve CSL kuruluşları) sürdürülen bu çalışmaların ancak 2006 yılının sonuna doğru tamamlanması öngörülmektedir.

Prof. Dr. Selim Badur

Günümüzde H5N1 varlığını göstermede en yaygın olarak kullanılan yöntem moleküler biyoloji teknikleri uyarınca etkenin nükleik asitinin saptanmasıdır.

Kuş gribinin tanısında kullanılan testler hangileridir?

■ Laboratuvarlarda kullanılacak çeşitli testler mevcuttur; ancak bu testlerin duyarlılık farkları bulunmaktadır. Örneğin ticari olarak satılmakta olan hızlı testlerin H5N1 suşlarını saptamada yeterince duyarlı olmadıkları kabul edilmektedir. DSÖ'den sağlanacak immünofloresan testler mevcuttur; ancak az sayıda virüsü saptamada yetersiz kalan bu testler, özellikle hücre kültürü ile etkenin çoğaltılmasını takiben kullanılabilir. Hücre kültüründe etkeni üretmek altın standart olarak kabul edilse de, bu yöntemin riskleri bulunmakta ve pratik olmadığı bilinmektedir; böyle bir uygulama için biyogüvenlik 3 düzeyinde güvencilik koşulları sağlanmalıdır.

Günümüzde H5N1 varlığını göstermede en yaygın olarak kullanılan yöntem moleküler biyoloji teknikleri uyarınca etkenin nükleik asitinin saptanmasıdır; uygulamada tek zincirli bir RNA virüsü olan influenza suşlarının gösterilmesi için, muayene maddesinden RNA ekstraksiyonu yapılmakta;

daha sonra revers transkriptaz polimerazı kullanılarak c.DNA molekülleri sentezlenmekte; ve amplifikasyon aşamasını takiben spesifik DNA varlığı farklı yöntemlerle araştırılmaktadır. Bu amaçla H5 primerleri ile yapılacak amplifikasyon işlemi takiben 219 bp'lik; N1 primerleri kullanılarak gerçekleştirilecek amplifikasyon işlemi takiben ise 616 bp'lik ürün bantlarının gösterilmesi gerekmektedir.

Moleküler biyoloji tekniklerinin kullanımında, ilke olarak her örnek, hem influenza A, hem de H5 ve N1 açısından paralel olarak deneye alınmalı ve H5 suşlarının varlığını kabul etmek için, tüm influenza A suşlarını saptayan matriks gen pozitifliği, H5 pozitifliği ile paralel olarak saptanmalıdır.

Günümüzde H5N1 suşlarının varlığını göstermek amacıyla farklı moleküler tekniklerden yararlanılabilir; klasik jel elektroforezi ile spesifik bantların gösterildiği RT-PCR uygulamalarının yanı sıra, real-time PCR uyarınca (Light cycler gibi) çalışmaların yapılması da mümkündür.





Prof. Dr. Murat Akova

■ **Korunma ve kontrol açısından virüsün özelliklerinden bahsedebilir misiniz? Virüs hangi koşullarda inaktive olmaktadır?**

Gülden Yılmaz Genel olarak influenza virüsleri in vitro oldukça dirençli virüslerdir. 0-4 °C de infektivitelerini haftalarca korurlar. Zarflı virüs oldukları için eter, protein denatüre ediciler, formaldehit ve irradyasyon infektiviteyi yok eder.

Rutin uygulamalar için kuş gribi virüsünü inaktive etmede %70'lik alkol ve %1 sodyum hipoklorid kullanılabilir. Kuş gribi virüsü ısıya da duyarlı bir virüstür. Normal pişirme ısısı ki bu, etin tüm bölgesine 70 °C'nin uygulanması ve pembe pişmemiş alanın kalmaması demektir, virüsü inaktive eder. Kuş gribi virüsünün stabilitesini araştıran çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda 1997 yılında ve 2004 yılında saptanan kuş gribi etkenlerinin stabiliteyi araştırmıştır. 1997 yılı suşları 37 °C'de iki gün dayanırken 2004 yılındaki suşların stabiliteyi arttığı ve 37 °C'de 6 gün infektivitelerini korudukları görülmüştür.

■ **Sağlık çalışanlarının mesleki riski yönünden alınması gereken önlemler nelerdir?**

Serhat Ünal Hastalık solunum yoluyla bulaşan bir hastalık olduğu için, solunum izolasyonu kurallarına uymak lazımdır. Eldiven, gözlük, N95 maske kullanımı çok önemli. Ve tabii ki genel koruma önlemlerini, her hastadan sonra ellerin yıkanmasını ihmal etmemek lazımdır. Yeri gelmişken burada önemli

Pandemi sırasında tüm ülkeler kendi içlerindeki sorunlarla uğraşıyor olacağından, ülkeler arası yardımlaşma başka doğal felaketler sırasında gerçekleşen kadar yoğun olamayacaktır.

Pandemi söz konusu olduğunda öngörülen senaryo nasıldır?

■ Influenza pandemileri bir defa ortaya çıktılar mı, çok kısa süre içinde tüm dünya ülkelerine yayılma özelliği gösteren dramatik olaylardır. Bir kez uluslararası yayılım başlarsa pandeminin durdurulması olanaksız hale gelmektedir. Enfekte insanlar hastalık belirtileri ortaya çıkmadan virüsü etrafa bulaştırabildiklerinden, asemptomatik olup havayolu ile seyahat edenler hastalığın hızla yayılmasından sorumlu en önemli kişiler haline gelmektedirler.

Pandemik virüsün neden olduğu hastalığın ciddiyeti ve meydana gelebilecek ölümlerin sayısı, bu türden bir virüs ortaya çıkmadan sağlıklı bir biçimde tahmin edilemez. Ancak geçen yüzyılda görülen pandemiler sırasında hastalığın atak hızının tüm nüfusun %25-35'ine ulaştığı bilinmektedir. En iyi koşullarda, yeni virüsün hafif bir hastalık tablosuna neden olacağı varsayılabilir, 1957 pandemisindeki rakamlardan esinlenilen projeksiyonlarla, tüm dünyada 2-7.4 milyon ölüm ortaya çıkabileceği hesaplanmaktadır. Buna karşın 1918 pandemisinden sorumlu ve en az 40 milyon insanın ölümüne yol açmış olan yüksek virülansa sahip "İspanyol gribi virüsü"ne benzer bir virüsün günümüzde pandemiye neden olması halinde ortaya çıkabilecek ölümlerin sayısı çok daha yüksek olacaktır.

Pandemi sırasında çok sayıda insanın bir anda sağlık merkezlerine başvurusu bu merkezleri işlemez hale getirebilir. Kuş gribi haberlerinin ortaya çıkması sonrasında Van'daki hastanelerde yaşananlar bu duruma küçük bir örnek teşkil etmektedir. Sağlık personeli içinde hastalananlar dolayısıyla ortaya çıkacak per-

sonel yetersizliği bir başka önemli sorunu oluşturacaktır. Benzeri sorunlar toplumda ulaşım, polis gücü ve iletişim sektörlerinde hizmet veren personelin hastalanması sonucu da görülebilir. Toplumda yeni ortaya çıkan virüse karşı her hangi bir bağışıklık olmayacağı için, hastalık toplum içinde süratle yayılarak, hasta olan insan sayısı hızla tepe değerine ulaşacaktır. Bu, toplumda hastalığın olumsuz sosyal ve ekonomik etkilerinin geçici olacağı anlamına gelmektedir. Ancak bu etkiler günümüzdeki ticari ilişkilerin boyutu ve giriftliği dikkate alındığında daha da kalıcı olabilir. Geçmiş deneyimlere dayanarak, ilk salgın sonrası bir yıl içinde ikinci bir pandemi dalgasının olacağı da akıldan tutulmalıdır.

Pandemi sırasında tüm ülkeler kendi içlerindeki sorunlarla uğraşıyor olacağından, ülkeler arası yardımlaşma başka doğal felaketler sırasında gerçekleşen kadar yoğun olamayacaktır.

Pandeminin başladığına ilişkin en önemli uyarı, çok sayıda hastada bir anda influenza belirtisinin ortaya çıkması olacaktır. Bu durum insandan insana bulaşın gerçekleşmeye başladığını düşündürmelidir. Benzer nedenlerden ötürü H5N1 ile enfekte hastalara bakım hizmeti veren sağlık personelinde de hastalığın görülmeye başlaması insandan insana bulaşı aklı getirmelidir. Bu tür olguların ortaya çıkması sonrasında tanının süratle doğrulanması, indeks olguların ve onlarla temas etmiş kişilerin saptanması son derece önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü, halen stoklarında bulunan 3 milyon doz oseltamivir salgının ortaya çıkacağı bölgedeki insanlarda profilaktik olarak kullanarak, salgını o bölgede sınırlı tutabileceğini varsaymaktadır.

bir soru var, bu hastalara hizmet veren kişilere profilaksi verelim mi? Bu soru gerçekten zor bir soru. Bence önlemler öncelikli olmalıdır. Önlemlerde kırılma meydana gelmişse profilaksi endikasyonu vardır. İkinci önemli soru? İtlaf ekiplerine profilaksi verelim mi? İtlaf ekipleri de bu tedbirleri almak durumundadır. Ancak bu tedbirlerde kırılma olursa profilaksi önerilebilir. Onun haricinde profilaksi için bir endikasyon daha kaldı. Temas öyküsü olan ama kliniği olmayan kişiler. Temas öyküsü var ve klinik varsa zaten tedavi veriliyor. Temas öyküsü var, klinik yoksa o hastalara profilaksi verelim mi? Sağlık Bakanlığı'nın tanımladığı riskli temas; hasta ya da ölü hayvanla çıplak elle dokunma, bunların tüyünü yolma, kesme, pişirmeye hazırlama, aynı ortamda bir saatten daha fazla kalma ya da bu şartlarda bahsedilen hayvanların atıklarıyla, çıkartılarıyla kirlenmiş materyale dokunma olarak tanımlanıyor. Eğer bunlar varsa bunu riskli temas olarak kabul ediyoruz. Riskli temas var, klinik yoksa bence burada bir profilaksi endikasyonu olmalı. Bakın, profilaksiyi belli başlı endikasyonlara sınırladım. Buna çok dikkat etmek lazım. Çünkü nöraminidaz enzim inhibitörleriyle yani oseltamivir ve zanamivir ile de şöyle sorunlar olacak? Bir kere bu ilaç stokları sonsuz değil. Bütün dünyada kuş gribi gündemde olduğu için herkes stokluyor. Bugün profilaksi için yaygın harcaysak yarın tedavi endikasyonu olduğu zaman elimizde ilaç kalmayabilir. İkincisi, boş yere verirsen boşa para harcamış olursun. Üçüncüsü, az gibi gözükse de sıfır yan etkili ilaç yoktur. Mutlaka yan etkileri olacaktır. Ve dördüncüsü, yaygın yanlış kullanım direnç gelişimine ciddi katkıda bulunur. Kuş gribinde profilaksi de önemli bir konu hakikaten. Çünkü tıp mesleği dışında bu işle ilgilenenler biraz önce saydığım tehlikeleri değerlendiremedikleri için profilaksinin yaygın olarak kullanımı tarafında duruyorlar. "Mucizevi bir şekilde ilacı verelim, hasta olunmasın" deniliyor. Böyle bir şey yok, işin gerçeği öyle değil.



■ Profilaksi için doz nedir?

Serhat Ünal Oseltamivirin erişkinlerde 1 x 75 mg, zanamivirin ise 1 x 2 puf olarak 7 gün kullanılması öneriliyor.

■ H5N1'e karşı neden aşı oluşturamıyorlar?

Serhat Ünal Bu bir infeksiyon hastalığı ve doğal olarak korunmada ilk aklımıza gelen şey aşı. Üstelik influenza aşısı insan için kullanımda olan bir aşı. Önce bir influenza aşısını inceleyelim. İnfluenza aşısını diğer aşılarından farklı olarak her yıl yapıyoruz. Neden? İki tane nedeni var bunun. Bir, koruyucu düzeydeki antikor, bir yılın sonunda koruyucu düzeyinin altına düşüyor. O zaman bir tane aşı yapıp, antikor düzeyine göre her yıl ya da iki yıl da bir tekrarlamakla bu problem hallolabilir. Ama iş bu kadar basit değil. Her yıl duruma göre ya da iki üç yılda bir yeni bir aşı, yeni suşlardan hazırlanan yeni bir aşı yapmak zorunda kalıyoruz. Bunun nedeni influenza virüsünün mutasyonlarla genetik değişiklik meydana getirebilmesidir. Aynı konak içerisinde insandan insana bulaşırken bile çoğalma sırasında meydana gelen mutasyonlarla hemagglutinin proteininde değişiklik meydana geliyor. Hepimizin bildiği gibi bunlar ufak değişiklikler ya da major değişiklikler yani antijenik drift ya da antijenik shift şeklinde olabiliyor. Aşı hazırlamada kullanılacak suşları belirlemek için özel bir or-

ganizasyon sistemiyle, Dünya Sağlık Örgütü tarafından Nisan, Mayıs, Haziran aylarında o yıl içerisinde insanlar arasında en sık görülmesi muhtemel olan suşlar toplanıyor. Bunlar içerisinde iki tane influenza A, bir tane influenza B seçiliyor ve aşı yapan firmalara gönderiliyor. Yani dünyadaki bütün aşı firmaları aynı suşu ya da onların varyantlarını kullanmak suretiyle aşılarını oluşturuyorlar. Bu anlamda aşı kolay bir iş değil. Çünkü karakteri gereği virüs genetik değişiklik meydana getirebiliyor, bu senenin aşısı seneye koruyuculuğu tam olamayabiliyor. Aşının koruyuculuğu da zaten o yıl salgın yapması muhtemel suşun ne kadar tahmin edilebildiğine bağlı olarak değişiyor. Şimdi bu bilgi ışığında avian influenzaya baktığımızda sadece H5N1 değil, H7, H9'da hayvanlarda hastalık yapıyor. Şu andaki sorun; "önümüzdeki yıllarda insana bulaşırsa ilk hangisi bulaşacak? İlk hangisi salgın yapacak?" bunu tahmin etme güçlüğü. Uygun suşa karar verilebilmiş olsa toplu üretime geçilerek kısa sürede aşı üretilebilir.

Rusya Federasyonu Türkiye'ye aşı çalışmalarına katılmasını önerdi. Geliştirdikleri bir aşı var. Faz 3'de Türk gönüllüleri aşılamak istiyorlar. Sovyetler Birliği kendi ülkesinde izole ettiği suşlara karşı yaptığı aşığı öneriyor. Macaristan yine bir yerden getirdiği suşa karşı geliştirdiği aşığı öneriyor. Ama Sovyetler Birliği'nde teknoloji çok ileri, Macaristan'da teknoloji çok ileri de, hemen aşı yapma yeteneğinde de yıllardır bu aşığı yapan uluslararası büyük firmalar GlaxoSmithKline, Aventis-Pasteur gibi şirketler yapma yeteneğinde değil mi? Aslında bu şirketlerin alt yapıları daha fazla hazır. Çünkü daha önce zaten aşı yapıyorlar ama sorun, hangi suşu aşığı katalım kararının verilmesidir. Bazı ülkelerde hayvan aşıları zaten mümkün. Bazı ülkeler, örneğin Çin kendisinde en çok görülen H7'lerin biri ve H5N1'e karşı aşığı hazırlamış 20 milyon ördeği aşıyor. Türkiye'de de hayvan aşısı mümkün. Toplu üretime de girebilir



Prof. Dr. Serhat Ünal

Kuş gribi global bir problemdir, tedbirler global olarak alınmalıdır. Bunun için de ortak bütçeler oluşturulmalıdır.

ama Türkiye’de aşılama maliyet-etkin mi?, mantıklı mı? diye baktığımızda ülkemizdeki tavukların yüzde 85-90’ının endüstriyel üretimde olduğunu görüyoruz. Bunlar eti için büyük kümeslerde üretilen tavuklar. Buradaki yöntem şu; civciv olarak girdiğinden itibaren 6-7 hafta içerisinde bacağından çengele asılacak, kesilecek, et haline gelecek. Civcivken aşılananlarda zaten 4 haftadan önce koruyucu antikorlar oluşmaz, kesime geldiğinde ancak koruyucu düzeyde olabiliyor, o yüzden pek mantıklı gibi gözüküyor. Köy tavukçuluğunda yapmaya kalksanız aşının maliyeti oradaki tavuğu kurtarır mı, kurtarmaz mı? onu değerlendirmek gerekiyor.

■ Kuş gribi ile global mücadelenin yanı sıra bölgesel olarak, ülke olarak neler yapılması gerekiyor?

Serhat Ünal Bu amaçla tabii pek çok tedbir var ama son bir ay içerisinde bu hastalığa hakikaten çok vakit ayırdık. Bir taraftan bildiklerimiz, öğrendiklerimiz de arttı. Bana göre önem sırasına göre söylüyorum, en önemli şey;

1. Türkiye’de her yerde (ki, Sağlık Bakanlığı bunu özellikle yapmaya çalışıyor), genel bir farkındalık programı içerisinde en küçüğünden en yaşlısına



En son Pekin’de 100 ayrı ülkeden 600 delegenin katıldığı bir toplantı yapıldı. Sizde katıldınız. Dünya kuş gribine karşı ne gibi tedbirler alıyor?

■ Bilindiği gibi dünya, insan influenzası için 6-7 yıldır bir pandemi hazırlığı içerisinde zaten. Aşılamanın yaygınlaştırılması, aşı stoklarının artırılması, antiviral ajanların stoklanması, her ülkenin sağlık sisteminin, haberleşmesinin, savunma sisteminin, her türlü sosyal yapısının pandemi sırasında nüfusun belli bir oranının -üçte birinin- hasta olacağına göre hazırlıkları, hesapları yapılıyor. Bu hazırlıklar en çok Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılıyor. Avrupa Birliği ülkeleri de hazırlıklarını sürdürüyorlar. Esas hazırlıkları yöneten gibi gözükken kuruluş da tabii ki Dünya Sağlık Örgütü. Birleşmiş Milletler’in ilgili kuruluşları ve Dünya Bankası. Bu hazırlıklar devam etmekteyken, 2005 yılında bence Türkiye’deki vakalar bu işleri biraz hızlandırdı. Ocak ayının 17-18’inde Dünya Bankası, Avrupa Komisyonu ve problemin en çok yaşandığı ülkelerin başında gelen Çin Halk Cumhuriyeti ortaklığı ile Çin Halk Cumhuriyeti’nde bir Kuş Gribi Konferansı düzenlendi. Ama bu konferansın esas amacı bu mücadeleler için gerekli parayı derlemek üzere dünya ülkelerini bir araya getirmektir. Hakikaten görkemli bir açılış da yaptılar. 100’den fazla ülkeden 600 kürsür temsilcili dünya bir araya geldi.

ABD’nin pandemi hesaplarına göre; eğer aniden, hızlı bir değişim olur da Amerika’da bir pandemi olursa nüfusun yüzde 15 ile 35’inin hastalanmasına göre yapılan programda minimum 165 milyar doları harcamak zorundalar. İşte bu nedenle gelişmiş ülkelerde daha şimdiden, iş bu noktaya gelmeden çok daha küçük bütçelerle bu iş

için para harcayabiliyorlar. Şimdiden dünya buna global olarak cevap vermemelidir diye düşünülüyor. Bu bilimsel olarak böyle, dünyada bütün ulusal kuruluşların söylediği bu cümledir aslında: “Kuş gribi dünyanın problemi.” Hele hele globalleşen dünyada, hastalık insandan insana bulaşır hale gelirse, SARS örneğinde olduğu gibi Hong Kong’da bir otelde bir gece geçiren bir anneanneyle torunu bir uçağa binip Kanada’ya gittiğinde eğer 100’den fazla kişinin ölümüne neden olabiliyorsa, böyle bir sorun dünyanın sorunu demektir. Kuş gribi global bir problemdir, tedbirler global olarak alınmalıdır. Bunun için de ortak bütçeler oluşturulmalıdır. Dünya Bankası’nın hesaplarına göre önümüzdeki yıl mevcut alt yapının güçlendirilmesi, hastalık görülen ülkelere ve tarım alanındaki mücadelenin desteklenebilmesi için hemen bu yıl içerisinde minimum 1.7 milyar dolara ihtiyaç olduğu hesaplanmış. Hastalık görülen ülkeler kendi bütçelerinden 500 milyon dolarını toparlayabiliyorlar ve hemen 1.2 milyar dolara ihtiyaçları var. Tabii bu o ülkelere direkt para yardımı şeklinde olabilir. Ama esas olarak yardım Dünya Sağlık Örgütü, Hayvan Sağlığı Örgütü aracılığıyla ülkelere destek olmak üzere planlanacak. Bir bakıma bu bütçe uluslararası kuruluşlar aracılığıyla harcanacak. Önümüzdeki yıl bu hastalığa harcanması için 2 milyar dolar civarında para hemen toparlandı. Bilebildiğim kadarı ile Türkiye’nin de Tarım Bakanlığı ve Sağlık Bakanlığı aracılığıyla bir proje üzerinden Dünya Sağlık Örgütü’nden gelecek bir destekleme parası olacak.



kadar vatandaşlarımıza bunun bir hayvandan bulaşan hastalık olduğunu, insanlara bulaşabileceğini, korunulması gerektiğini öğretmek lazım. Zoonotik hastalıklarla ilk defa karşılaşmıyoruz. Pek çok hastalık örneği var. Hemen aklıma geleni söyleyeyim; bruselloz. Bu ülkede yok mu bruselloz? var. Hayvancılık teşkilatı brusellozu azaltmaya uğraşmıyor mu? Uğraşılıyor. Tedbirler alıyor. Ama ona rağmen var mı? var. Biz herkese ne diyoruz; kaynatmadan süt içme, taze peynir yeme. Sütten bulaşabileceğini anlatıyoruz. Pastörize süt yöntemiyle hazırlanmış sütleri tüketin mesajlarını veriyoruz. Şimdi de kuşlarda, kümeslerdeki hayvanlarda sorun olabileceği ortaya çıktı. Bunlar öğretilecek. Çin'deki toplantıda bazı ülkeler ülkesel stratejilerini getirmişlerdi, nasıl davrandıklarını anlatıyorlar. Hem de bu stratejileri uygularken uyguladıkları araçlardan örnekler getirmişlerdi. Biz de ülkemizde vatandaşımızı bilgilendirmek, bu konudaki bilinç düzeyini yükseltmek

durumundayız. Kümes hayvanlarından uzak durmak, kanatlı hayvanların dışarıya salınmaması, ölü kuş görüldüğü zaman mutlaka ilgililere haber verilmesi, buna dokunulmaması gibi acil alınması gereken tedbirleri vatandaşlara öğretmek gerekiyor.

2. Tarım Bakanlığı tarafından 3 km çaplı daire içerisindeki hayvanların itlaf edilmesi, 10 km çaplı daire içerisinde dezenfeksiyon tedbirleri ve karantinanın uygulanması gerekiyor. Bütün endüstriyel sistemin dışındaki köy tavukçuluğu dediğimiz sistemde tavukçuluğun tamamen ortadan kaldırılması



bir plan olabilir ama bunun da problemleri var. Tamamen ortadan kaldırdığınızda protein kaynağının yerine ne koyacaksınız? Eğer yapılabiliyorsa örneğin bu kuşların fenni denebilecek kümeslerde beslenmesi, kümes dışına çıkarılmaması, kümesin içerisine en küçük kuşların girmeyeceği kadar küçük telli kafeslerin yapılması gibi tedbirler. Ama yine söylüyorum birinci öncelik vatandaşın eğitimindedir. İki, Tarım Bakanlığı'nın daha önce söylediğim yöntemlerinin peş peşe yapılması gerekir. Bütün bunlara rağmen hastalık meydana gelmez mi? hastalık meydana gelir. Tanı sistemimizi daha güçlendirmemiz, hızlı ve değişik bölgelerde hızla cevap verebilecek bir sistem kurmamız gerekecek gibi duruyor. Ve ilaç stoklarımız, aşı stoklarımız, hasta olmuş kişilerin tıbbi ihtiyaçlarının giderilmesi, tıbbi bakımlarının yapılabilmesi için hastanelerin desteklenmesi bunlar hızla yapılması gereken, alınması gereken tedbirler. ■