

PANDEMİK INFLUENZA A (H1N1) 2009: ÜLKEMİZDE VE DÜNYADA EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1) 2009: EPIDEMIOLOGICAL FEATURES IN TURKEY AND THE WORLD

Selim BADUR*

Özet: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Haziran 2009 tarihinde “6. evrede pandemi” olarak tanımlanan influenza salgını, ülkemizde bir dizi tartışmayı beraberinde getirmiş; konuyu farklı açılardan ele alan uzmanların (ve uzman olmayanların!) birbirleriyle çelişen görüşleri yazılı ve görsel basında geniş yer bulmuş; oluşan kargaşa ortamı nedeniyle toplumda hem sağlık otoritesinin önerilerine, hem de aşılardan konusundaki bilimsel söylemlere karşı bir güven bunalımı doğmuştur. Değindiğim olumsuzlukların yanısıra, öğretici özelliği de bulunan bu sürece ait artık bir değerlendirme yapmanın gerekli olduğunu yadsıyamayız. Bu yazıda 2009 pandemisinin etkeni ve salgının belli başlı epidemiyolojik özellikleri ele alınacaktır.

Anahtar sözcükler: İnfluenza; H1N1; Domuz gribi; Epidemiyoloji; Pandemi

Summary: Declaration of the pandemic level 6 by WHO on June 11, 2009 due to a fast spreading influenza epidemic with a new A (H1N1) virus stirred series of discussions in Turkey. Several discussions were broadcasted and presented to public by mass media. Most discussion programmes invited hosts who were non-experts in the field of influenza, that generated contradicting opinions by experts and non-experts. These contradicting opinions caused confusion in public resulting in distrust of recommendations by health authorities and scientific community on disease itself and vaccination. Now is the time to evaluate this process that caused distrust, though taught in the mean time. This report discusses the virus caused 2009 pandemic and epidemiological characteristics of the disease.

Keywords: Influenza; H1N1; Swine flu; Epidemiology; Pandemic

Geçtiğimiz yıl yaşamış olduğumuz pandemi gerçeği, sağlık otoriteleri, tabip odaları, uzmanlık dernekleri ve birçok öğretim üyesi tarafından bilimsel açıdan ele alınırken, konu ile ilgisi “olan ve olmayan” az sayıda köşe yazarı, TV yorumcusu ya da hekim, sorunun yapay olarak gündeme getirildiğini; salgının korkulacak bir yanı olmadığını; aslında yaşananın gerçek bir salgın bile sayılmayacağını ileri sürmüşlerdir. Ülkemizde izlediğimiz düzeyde (ya da düzeysizlikte!) olmasa da, birçok başka ülkede de benzer tartışmalar yaşanmış; karşılıklı suçlamalar gündemden düşmemiştir. Evrensel çapta alınan önlemlerin 18 milyar US dolarlık (ya da 13 milyar Avroluk) bir bütçesi olduğu düşünüldüğünde, tartışmaların değişik platformlarda bir süre daha devam etmesi kaçınılmazdır (39).

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı - Ulusal Influenza Referans Laboratuvarı, Çapa, İstanbul (selimbatur@hotmail.com)

Burada pandeminin sonlandığı 2010 yılı Nisan ayı itibarıyla yaşananları gerçekçi biçimde değerlendirmek; 2009 pandemisinde etken olan virüsün ve yaşanan salgının epidemiyolojik özelliklerine göz atmak uygun olacaktır.

Influenza virüsleri

2009 pandemisinin öyküsü, 17 Nisan 2009 tarihinde Hastalık Kontrol Merkezinin (Centre for Diseases Control-CDC, Atlanta) iki pediatri olgusunda saptanan “domuz gribi” (swine influenza) tanısını bildirmesi ile başlamış; kısa sürede, etkenin, üç farklı canlının (insan, kanatlı ve domuz) influenza virüslerine ait gen bölgelerini bünyesinde toplayan ve bu nedenle “üçlü bir harmanlanma” (reasorman) virüsü olarak tanımlanan H1N1 suşu olduğu anlaşılmıştır (2). İlk günlerde “Swine Origin Influenza A (H1N1)” (S-OIV) olarak isimlendirilen, son aşamada “Pandemik İnfluenza A (H1N1) 2009” adı verilen etkenin nereden kaynaklandığı konusunda farklı savlar ileri sürülmüş; filogenetik incelemeler sonucunda 1918 pandemisinde etken olan H1N1 suşunun kanatlılardan insana bulaşmasından farklı olarak, günümüzde sorun yaratan etkenin büyük olasılıkla domuzlardan insana bulaşmış olacağı kabul edilmiştir (43). Ayrıca etken olan pandemik H1N1 virüsünün bu güne dek insan ya da domuzlarda rastlanmamış yeni bir “gen segmentleri paketi” içerdiği de gösterilmiştir (15). Bu durumda Influenza virüslerinin yapısal özelliklerine, harmanlanma eğilimlerine ve nihayet domuz kaynaklı insan Influenza olgularının tarihsel gelişimine kısaca göz atmak uygun olacaktır.

Orthomyxoviridae ailesinin üyeleri olan Influenza A virüsleri, her biri, bir ya da birkaç protein kodlayan sekiz segmentli RNA yapısında genoma sahiptirler; bu ürünlerden polimeraz alt üniteleri olan PB2, PB1 ve PA ile nükleoprotein (NP), viral RNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunda rol oynarken; “nükleer eksport” proteini olan NEP (yeni adıyla NS2) ile matriks proteini M1, sentezlenen viral ribonükleoprotein komplekslerinin nükleusdan sitoplazmaya taşınmasında rol oynarlar. Diğer ürünler olan M2, interferon antagonisti NS1 ve PB1-F2 proteinleri ise patogenezye rolleri olan diğer yapıtaşlarını oluştururlar. Tüm RNA virüslerinde olduğu gibi, influenza RNA polimerazı “onarım” yeteneğinden yoksundur ve bu nedenle replikasyon döngüleri sürecinde, antijenik farklılaşmalara neden olan mutasyonlara sıklıkla rastlanılır. Replikasyon aşamasında, nükleoprotein ve üç polimeraz proteini (PB1, PB2 ve PA), bir araya gelip ribonükleoprotein kompleksini oluştururlar ve bu oluşan yapı M1 proteini aracılığı ile nükleusa taşınır. NS1 ve NS2 proteinleri ise viral proteinlerin ekspresyonunda ve replikasyonun gerçekleşmesinde rolleri olan yapıtaşlarıdır. Bu özellikler dikkate alındığında, aynı hücrenin birden fazla influenza suşu ile enfekte olması durumunda, suşlar arasında gen segmentleri değişimleri gerçekleşmekte ve her bir gen segmenti farklı bir “ana” suştan gelen hibrid bir virüsün ortaya çıkması söz konusu olabilmektedir. Hemagglütinin (H) ve nöraminidaz (N) ise, virüsün hücreye tutunmasında ve yeni sentezlenen partiküllerin hücreden ayrılmasında rolleri olan yüzey glikoproteinleridir. Bu moleküllerin antijenik özelliklerine göre influenza A suşları sub-tiplere ayrılır ve bugüne dek saptanmış olan 16 H ve 9 N molekülünün farklı kombinasyonları sonucu çok sayıda influenza A sub-tipi belirlenmiştir.

Bu virüs grubu, her yıl gözlenen epidemiler dışında belirli aralıklarla ortaya çıkan pandemilere de yol açmaktadır. Global bir sorun olan pandemilerde ise, insanlar için yeni olan, bu nedenle de bağışık olmadıkları bir sub-tipin devreye girmesi söz konusudur. Böyle bir gelişme için, ya “kuş gribi” sorununda yaşandığı şekliyle H5N1 gibi bir kanatlı virüsünün direkt olarak insanlara bulaşması gerçekleşmelidir; ya da farklı sub-tiplerin harmanlanması sonucu oluşacak yeni bir sub-tipin (reasorman; melez suş) insanlara geçişi gereklidir.

Pandemi etkenleri

DSÖ, 1947 yılından beri dünyanın farklı bölgelerinde yer alan toplam 125 merkezde influenza suşlarındaki değişimleri yakından izlemekte; olası salgın ve özellikle pandemilerin erken dönemde saptanabilmesi için çalışmalarını sürdürmektedir. Bir süreden beri yüksek patojenite özelliğine sahip olabilen H5 ve H7 sub-tipleri ile oluşacak bir pandemi öngörülmekte iken, 21. yüzyılın ilk pandemisi, belkide 1918 İspanyol pandemisinden beri ortamdan hemen hemen hiç eksik olmayan, 1977 yılından beri ise sürekli dolaşımında var olan H1N1 sub-tipi ile karşımıza çıkmıştır.

21. yüzyılın ilk pandemisi olarak kabul edilen 2009 salgınında etken olan suş ile benzer antijenik yapıya sahip 1918 İspanyol gribi etkeni arasında bir dizi benzerliğin yanısıra bir o kadar da farklılık saptanmıştır. Örneğin 1918 ve 2009 pandemilerinde etken olan suşların yüzey glikoproteinleri olan H'leri, özellikle mevsimsel grip etkeni olan H1N1 suşlarından farklı olarak düşük glikozilasyon oranları ile, büyük çapta benzerlik göstermektedir (6). Virolojik açıdan ele alındığında ise, 1918 suşunun tüm gen segmentlerinin kanatlı kökenli olduğu; büyük olasılıkla bilinmeyen bir konakta, paralel olarak ve birlikte evrimsel gelişim geçirdikleri kabul edilmektedir. Böylece İspanyol gribinin, kanatlılarda var olan bir suşun insana adaptasyonu sonucunda ortaya çıktığı konusunda fikir birliğine varılmıştır. 1957 yılında H2N2 sub-tipinin etken olduğu Asya gribi ile, 1968'de H3N2 sub-tipinin sorumlu olduğu Hong-Kong gribinde ise, 1918 insan virüsü ile dolaşımdaki kanatlı suşlarının harmanlanması sonucunda yeni etkenlerin ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Buna karşın 2009 pandemisinden sorumlu pandemik H1N1 virüsünün evrimi tamamen farklı bir gelişme göstermiştir.

2009 pandemi suşu ve “domuz Influenza virüsleri” (SI)

Elimizdeki verilerden hareketle, 2009 pandemisinin sorumlusu olan pandemik H1N1 suşunun nereden köken aldığına bakalım. Epidemiyolojik bulgular 2009 pandemisinin şubat ayı ortalarında Meksika'da La Gloria-Veracruz yerleşim biriminde ortaya çıktığını; Nisan ayı başlarında ise ABD-California'da iki olgunun saptandığını göstermektedir (25). Kısa sürede izole edilen virüsler o güne dek ABD'de saptanmamış domuz influenza virüsleridir (swine Influenza; SI). Bu suşların genetik incelemesinde, altı genin bilinen üçlü reasorman domuz virüsünden (kanatlı/insan/domuz kökenli üçlü reasorman sonucu ortaya çıkmış Kuzey Amerika H3N2 ve H1N2 virüsleri), iki gen segmentinin ise (N ve M gen bölgeleri) Asya-Avrupa influenza A (H1N1) suşundan kaynaklandığı gösterilmiştir (27).

Sonuç olarak yeni etken: Kuzey Amerika kanatlı virüslerinin PB2 ve PA gen bölgelerini, insan H3N2 virüslerinin PB1 gen bölgesini, klasik domuz gribi virüslerinin H, NP, NS gen bölgelerini ve nihayet Asya-Avrupa domuz gribi virüslerinin N ve M gen bölgelerini içermektedir (33).

Domuz kaynaklı influenza virüslerinin tarihsel gelişimi incelendiğinde, bu canlılarda söz konusu etkenlerin ilk kez 1918 yılında İspanyol gribi sürecinde gözlemlendiği ve ilk izolasyonun 1930 yılında H1N1 sub-tipi olarak belirlendiği görülmektedir. O dönemi izleyen yaklaşık 70 yıllık süreçte SI suşları dendiğinde hep H1N1 sub-tipi etken olarak saptanmışken, 1998 yılında domuzlarda H3N2 üçlü reasorman bir sub-tipin varlığı gösterilmiştir. Sonraki yıllarda bu canlı türünde klasik H1N1 suşunun dışında birer reasorman olan H3N2 ve H1N2 virüsleri ve ender olarak H4N6, H2N3 ve nihayet H4N3 gibi sub-tiplerin de etken olarak saptandığı bildirilmiştir (38). Domuzlarda saptanan influenza virüslerinin insanda oluşturdukları enfeksiyonların sayısı oldukça azdır. 2007 yılına dek bu tip 50 kadar olgu bildirilmiş olup, bir çoğunda etken H1N1, küçük bir bölümünde ise H3N2 sub-

tipindedir. En ayrıntılı bilgiler 1976 yılında Fort Dix askeri üstünde gösterilen küçük çaplı salgın ile ilintilidir ve genelde SI suşlarının insana bulaşı domuz çiftlikleri çalışanları arasında saptanmıştır (24).

Bu arada mevsimsel gripten sorumlu olan ve klasik grip aşısı içinde yer alan H1N1 suşları ile, 2009 pandemisinin etkeni olan H1N1 suşunun “sub-tip” benzerliği, dönem dönem kavram karışıklığına neden olmakta; “*bu virüs yeni değil, bakın tipi bile aynı*” biçiminde görüşler ileri sürülmektedir. Her iki virüsün protein sekansları %20-24 oranında farklılık gösterir; bu oran pandemi suşu ile Avrupa kökenli SI suşları arasında da benzer değerdedir. Buna karşın Amerika SI suşları ile farklılık oranı %1-9 düzeyindedir. Klasik olarak bir H1 suşunun kendisine en yakın sub-tip olan H2’den farklılığı %40-60 dolaylarında olduğundan, 2009 H1 suşunun yeni bir sub-tip olarak kabul edilmesi olası değildir (16).

Yapılan çalışmalar, farklı sub-tiplerin benzer konak türlerindeki evrimi; bu suşların farklı canlı türlerine atlayarak evrimlerini sürdürmeleri ve nihayet her birinin hangi tip harmanlanmalar sonucu ortaya çıktıkları konularına açıklık getirilmiştir. Örneğin Garten ve ark (15), pandemik Influenza A(H1N1) 2009 suşunun insana adaptasyonunun tek aşamada gerçekleşmiş olabileceği gibi, benzer virüslerin bir dizi etkileşimleri sonucunda daha kompleks bir aşamayı takiben gerçekleştiği görüşünün de yadsınamayacağını savunmuşlardır. Sonuçta, pandemi suşunun genetik analiz sonuçları: polimeraz, hemaglütinin, nükleer protein ve yapısal olmayan protein bölgelerini kodlayan gen segmentlerinin, 1990’lardan beri dolaşımda olan Kuzey Amerika domuz H1N2 suşları ile büyük oranda benzerlik gösterdiklerini; H1N2 suşlarının Kuzey Amerika’da ki üçlü reasorman H3N2 sub-tipinin bir türevidiğini; tüm dünyada yaygın olarak bulunan bu suşlar ile insan enfeksiyonlarının oluştuğunun gösterildiğini söyleyebiliriz. Pandemi suşunun nöraminidaz ve matriks proteinleri ise 1990’larda Avrupadaki domuzlarda saptanan suşlardaki yapıtaşları ile benzerlik göstermektedir (36).

Pandemik H1N1 suşunun prototipi olan A/California/04/09 (H1N1) suşu ile yapılan bir çalışmada, bu suşun mevsimsel H1N1 suşlarına oranla daha güçlü replike olduğu; fare ve gelinciklerin akciğerlerinde mevsimsel suşlara oranla daha ciddi lezyonlara neden olduğu; domuzlarda ise klinik bulgulara yol açmadan replikasyonunu gerçekleştirebildiği gösterilmiştir (19). Bu aşamada pandemik H1N1 virüsünün ne kadar tehlikeli ve patojen bir suş olduğu; bu yeni virüsün gerçek bir pandemi etkeni olup olmadığı tartışılmaya başlanmıştır. Pandemi etkeni olarak değerlendirilen H1N1 suşunun, mevsimsel grip etkeni ile kıyaslandığında, herşeyden önce hedef aldığı yaş grubu ve etkilediği hasta profili açısından farklılık gösterdiği saptanmıştır. Nitekim mevsimsel grip için risk grupları olarak bilinen kesimlerin (örneğin >65 yaş bireyler ya da süregen hastalığı olanlar gibi) pandemik H1N1 için söz konusu olmadığı; tüm yaş gruplarının ve sağlık sorunu olmayanların da bu salgında hedef oldukları görülmektedir. Bu aşamada Influenza virüslerinin patojenitesinde belirleyici olan özelliklerin, 2009 pandemi suşu için söz konusu olup olmadıklarına bakmak gerekir. Bu bağlamda pandemik H1N1 suşlarının genetik bir homojenite gösterdiklerini; saptanan 3.500’den fazla suşun dizi analizleri ile birbirlerine yakın ancak belirli oranda farklılığa sahip iki kümenin filogenetik ağaçlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir (13). Patojenite ile ilintili mutasyonlara bakıldığında ise: H bölgesinde oluşacak bir değişimin (D222G) reseptöre bağlanma farklılığını; PB2 bölgesinde ortaya çıkacak mutasyonun (E627K) replikasyon yoğunlaşmasını; N alanındaki farklılaşmanın ise (H275Y) oseltamivir direncini beraberinde getirdiği bilinmektedir (25). (Ayrıca pro-apoptotik bir faktör olan PB1-F2’nin bulunmaması, yeni etkenin patojenitesinin düşük olmasının bir diğer nedenidir). Bu güne dek, belirtilen bu tip mutasyonların pandemik H1N1 suşları için ender olarak bildirildiği görülmüştür. Sonuçta antijenik açıdan oldukça stabil bir virüs ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek olanaklıdır.

Pandemi açısından sürveyansın önemi

Influenza virüslerinin tüm dünyayı sürekli olarak “gezdikleri” ve belirli sub-tiplerin farklı zaman dilimlerinde “dominan” suşlar haline geldikleri görülmektedir (32). İşte bu nedenle etkili bir sürveyans sistemi ile dolaşımdaki suşların izlenmesi, çeşitli özelliklerinin belirlenmesi, yeni bir sub-tipin devreye girip girmediğinin sürekli denetlenmesi gereklidir (22). Bu amaçla çeşitli ülkelerde referans laboratuvarlarında yapılan epidemiyolojik ve virolojik çalışmalar ile influenza virüslerinin yakın takibi yapılmakta; olağan dışı bir gelişmenin erken dönemde saptanması için çaba sarf edilmektedir. Henüz tüm laboratuvar çalışmalarında bir standardizasyonun sağlanabildiğini söylemek zordur; ancak hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, grip aktivitesinin belli başlı iki yoldan izlendiği bilinmektedir: epidemiyolojik verileri toplayarak influenza benzeri hastalıkların (*Influenza like illness-ILI*) izlenmesi (sentinal sürveyans) ve belirli sayıda muayene maddesinden etkeni izole edilerek (virolojik sürveyans) dolaşımdaki suşun karakterizasyonu (17, 30). Özellikle 2005 yılını izleyen dönemde, H5N1 sorunundan hareketle bir çok ülkede sürveyans çalışmalarının kapsamı genişletilmiş, belirli bir standardizasyon konusunda raporlar yayımlanmış ve pandemi ile mücadelenin ilk aşamasının “düzgün bir sürveyans” sisteminin kurulması olduğu gerçeği kabul edilmiştir (41). Bu tür bir yaklaşım sonucu, olası pandemi etkenini erken dönemde saptamak, mücadele yollarını gerçekçi biçimde belirlemek, farklı risk gruplarını ilk günlerden itibaren öngörmek ve nihayet pandeminin alışlagelenin dışındaki özelliklerini tanımlamak, böylece etkili önlem paketlerini süratle hayata geçirmek mümkün olacaktır (26).

Ülkemizde 2004 yılından beri iki merkezde influenza sürveyansı gerçekleştirilmektedir: 9 ilden örnek toplayan Ankara-Refik Saydam Hıfzısıhha Başkanlığı-Viroloji Laboratuvarı (RSHMBVL) ve 5 ilden örnek toplayan İstanbul Tıp Fakültesi-Viroloji ve Temel immünoloji Bilim Dalı-Influenza Laboratuvarı (İTFIL). İstanbul’daki merkezin 2003/4 grip sezonundan başlayarak elde ettiği bulgular belirli aralıklarla yayımlanmaktadır (8, 28). Bu çalışmalar kapsamında: her grip sezonunda ülkemizde dolaşımdaki influenza suşlarının tipi, sub-tipi, o sezon kullanılan grip aşısı içeriği ile suşların antijenik uyumu ve nihayet grip sezonunun ne zaman başlayıp ne zaman sonlandığı saptanmakta; ayrıca suşların anti-virallere direnç durumları belirlenmektedir (9). Bu çalışmalar kapsamında ve edinilen deneyimler sonucu, her iki ulusal referans laboratuvarı 2006 yılındaki kuş gribi sorunu sürecinde ve 2009 yılında yaşanan H1N1 pandemisi sırasında süratle devreye girmişler; özellikle son salgın döneminde, Mayıs 2009 itibarıyla DSÖ ve CDC’den sağlanan reaktifler ile, 81 ile yayılan sürveyans çalışmalarını başarı ile yürütmüşlerdir.

2009 pandemisinin epidemiyolojik özellikleri

Etkenin, insanlar için yeni bir suş olması ve bu nedenle geniş kitlelerde immünitinin bulunmamasına bağlı olarak çok süratle yayılma özelliği gösterdiğini biliyoruz. Ancak çeşitli ortamlarda, 2009’da yaşanan süreci gerçek bir pandemi olarak tanımlamanın doğru olup olmadığı konusu da gündeme gelmiştir. Pandemi tanımı hastalığın şiddetinden çok, coğrafi yayılım özelliği ile ilintilidir (21). Salgının yeni bir sub-tip ile oluşması, bu nedenle bağışık olmayan insanlar arasında kolayca ve süratle yayılım göstermesi, kısacası atak hızının yüksek olması birçok araştırmacı tarafından pandemi tanımı için yeterli özellikler olarak değerlendirilmektedir (23).

Pandemi kavramı irdelenirken, bu tip bir salgının nasıl seyir göstereceği de tartışmaya açılmıştır. Bugün için tek öngörümüzün, gelecekte yaşanacak olan pandemileri “öngöremeyecek” olmamızdır; geçmiş deneyimler yeni bir pandeminin ne zaman, nerede ve hangi özelliklerle ortaya çıkacağını

bilinmezliğini gözler önüne sermiştir (34). Bu arada önceki deneyimlerden hareketle, büyük olasılıkla 2009 pandemisinin sorumlusu olan H1N1 suşu, bir süre sonra mevsimsel gribin yerini alacaktır. Ayrıca pandemik H1N1 suşunun yeniden domuzlara bulaşma ve bu konakta yeni sub-tip gelişim senaryoları içinde rol alma yetisinin bulunduğu da unutulmamalıdır (29).

Bugün gelinen noktada, 2009 pandemisinin gerçek boyutlarını daha iyi kavrayabilmemiz mümkündür. Örneğin ABD’de salgının başlangıcından 13 Şubat 2010 tarihine dek yaklaşık 42- 86 milyon kişinin (ortalama 59 milyon) H1N1 ile enfekte oldukları; 188.000-389.000 kişinin (ortalama 265.000) hospitalize edildiği ve nihayet 8.520-17.620 kişinin (ortalama 12.000) bu enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği hesaplanmaktadır (3). Bu değerlerin verildiği raporda enfekte olanların yanısıra hospitalize edilen ve yaşamını yitirenlerin de 18-64 yaş grubunda yoğunlaştığı; salgının ABD’de Ekim 2009’un ikinci yarısında pik yaptığı, Ocak 2010 döneminde ise süratle azalarak kaybolma eğilimi gösterdiği kaydedilmiştir. Hospitalize edilen ve kaybedilen olguların yaş grupları dikkate alındığında pandemik gribin, mevsimsel gripten farklı seyir gösterdiği anlaşılmaktadır. Örneğin mevsimsel gripte hospitalize edilenlerin %60’ı, kaybedilen olguların ise % 90’ı >65 yaş grubunda iken, pandemi süresince hospitalize olguların % 90’ı, kaybedilenlerin ise % 87’si <65 yaş diliminde yer almaktadır (3).

Yaşanan süreç sonunda elde edilen epidemiyolojik verilere baktığımızda, pandemik H1N1 enfeksiyonlarının ortalama enkübasyon süresinin 1,5-4 gün; semptomların devamlılığının yaklaşık 7 gün, enfeksiyözitenin ise ortalama 3,4 gün olduğu; hastaneye yatış oranının % 4,5, olgu-fatalite oranının ise % 0,3 olduğu hesaplanmıştır (37). Bu arada fatalite oranını % 0,048-0,26 arasında bildiren çalışmalar da mevcuttur (10, 31). Bu tip farklı değerler, incelenen hasta gruplarının erken ya da geç dönemde sağlık kuruluşlarına başvurmaları ya da tedaviye zamanında başlanıp başlanmaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastaneye yatış gerektiren olguların 1 yaş altı hastalarda ve 65 yaş üstündeki grupta yoğunlaştığı, olguların ağırlıklı olarak genç erişkin yaş grubunda (15-35 yaş) saptandığı ve herhangi bir süregen hastalık sorunu olmayan grupta da mortalitenin yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca simülasyon çalışmalarında Ro değeri (temel üreme sayısı; duyarlı popülasyonda enfekte bir kişinin hastalığı bulaştırabileceği birey sayısı) 1,4-1,6 olarak bulunmuştur (5, 14). Bu arada pandemik H1N1 suşunun ev içi bulaş oranı, geçmişteki pandemilerde gözlenenenden daha düşük (% 13) olarak belirlenmiş ve bu olasılığın 18 yaş altı ve 50 yaş üstü grupta daha yüksek olduğu bildirilmiş (1); buna karşın okul içi temas sonrası yayılımın yüksek olduğu saptanmıştır (20).

Ülkemize ait ilk olgu 15 Mayıs 2009 tarihinde İstanbul Atatürk Hava Limanından giriş yaparken termal kameralarda belirlenen ve alınan nazal sürüntüsünde etken saptanan yabancı uyruklu bir kişi olarak kayıtlara geçmiştir. Ülkemizde influenza sürveyansını ve pandemik H1N1 olgularının laboratuvar tanısını gerçekleştiren iki merkezin (RSHMBVL ve İTFIL) 27 Nisan-17 Temmuz 2009 tarihleri arasında saptandıkları ilk 128 olgunun demografik özellikleri ve klinik bulguları “Eurosurveillance” dergisinde yayınlanmıştır (7).

Pandemiye ait Türkiye verileri, TC Sağlık Bakanlığının basın açıklamalarında ve Pandemi İzleme Bilim Kurulunda yapılan sunumlarda özetlenmiştir. Bu bağlamda son açıklama 24 Aralık 2009 tarihinde yapılmış olup, burada belirtilen ülkemize ait verileri şu şekilde özetlemek olasıdır: 15 Mayıs 2009 tarihinde saptanan ilk olguyu, 18 Haziran 2009 tarihinde belirlenen ilk yerli olgu izlemiş; ilk okul vakası 13 Ekim 2009 tarihinde, ilk ölüm ise 22 Ekim 2009 tarihinde gerçekleşmiştir. Aralık 2009 dönemi itibarıyla ülkemizde 12.878 laboratuvar teyitli vaka saptanmış olup, yine bu tarihte 78 olgunun yoğun bakımda yatmakta olduğu, 93 olgunun ise ventilatöre bağlı olduğu açıklanmıştır. 2009 yılı

sonunda kaybedilen kişi sayısı 507'dir; daha sonra Ocak 2010 itibarıyla bu sayı 627 olarak açıklanmıştır. Nitekim DSÖ raporunda ülkemiz için laboratuvarlarda doğrulanmış kaybedilen olgu sayısı 627, ölüm oranı ise 8,3/1.000.000 olarak belirtilmiştir (40). Avrupa genelinde bu değer 5,1/1.000.000'dir ve buna göre ülkemizde pandemi nedeniyle kaybedilen olgu sayısı Avrupa ortalamasının üstündedir. Bu tip sayısal değerlere bakarak, pandemik gribe bağlı ölümlerin, mevsimsel gripden daha az olduğunu söylemek ve her iki ölüm oranını kıyaslamak hatalı olur. Herşeyden önce pandemide ölenlerin sayısı, grip ön tanısı aldıktan sonra örnekleri incelenen ve pandemik H1N1 varlığı moleküler yöntemlerle gösterilmiş olan olgulardır. Buna karşın mevsimsel grip sürecinde kaybedilen hastaların sayısı, laboratuvar bulguları olmaksızın, süregen hastalığı olanlarda gözlenen ölüm sayısındaki artışa yönelik matematik modellemeler sonucu erişilen değerlerdir.

Ülkemizde Aralık 2009 tarihine dek grip tanısı ile sağlık kurumlarına başvuranların %1,1'inde (s:11.734) yatış endikasyonu belirlenerek hastaneye yatışları gerçekleştirilmiş; % 0,2'sine (s:2.486) yoğun bakım hizmeti gerekli olmuş; % 0,1'i (s:1.083) ise ventilatöre bağlanmıştır. Kaybedilen ilk 507 olgunun % 34,9'unda altta yatan süregen bir hastalık, gebelik ya da lohusalık durumu saptanmamıştır. Yine ülkemiz verilerinde salgının 46. haftada pik yaptığı; 23 Kasım-14 Aralık 2009 döneminde ise mortalite oranının tepe noktaya eriştiği görülmektedir. Ülkemizde yaşamını yitirenler 25-44 yaş grubunda yoğunlaşmakta olup, Aralık 2009 itibarıyla toplam 67 ilde ölümler görülmüştür (35).

2010 yılı itibarıyla ülkemizde olduğu gibi, Avrupa ülkelerinde de pandeminin hız kestiği, Şubat ayına girildiğinde ise yeni pandemik H1N1 olgularına hemen hemen rastlanmadığı gözlenmektedir. Pandemik H1N1'in varlığını sürdürdüğü ender ülkelerden birisi Tayland'dır. Bu ülkede pnömoni tanısı almış ve hastaneye yatırılan olgulardan alınan örneklerin % 10-35'inde, büyük bölümü pandemik H1N1 suşu olmak üzere, influenza virüsleri halen saptanmaktadır; bu oran Avrupa ülkeleri için % 5,1'dir (42). 40/2009-07/2010 haftalarını kapsayan döneme ait Avrupa verilerine bakıldığında 53 ülkeden 49'unda hastalık bildirim yapıldığı, 4.572 adet laboratuvarla doğrulanmış H1N1 enfeksiyonuna bağlı ölümün saptandığı kayıtlara geçmiştir (40). Ancak tüm olgular saptanmadığından ve daha da önemlisi 24 Temmuz 2009 tarihinden başlayarak olguların "sayımına" son verildiğinden bu veriyi "en az 4.572 olgu" şeklinde ifade etmek daha gerçekçi olacaktır. Bu durumda pandemi sürecinde gerçek mortalite sayılarına ulaşmak da olanaksızdır.

Pandemi döneminde (40/2009-10/2010. haftaları kapsayan dönem) Avrupa ülkelerinde incelenen örneklerden 162.018'inde influenza virüslerinin varlığına rastlanmış; bunların 161.103'ünün (% 91,8) influenza A suşları olduğu; tiplendirimi yapılan 147.972'sinden ise 146.345'inin (% 98,9) pandemik H1N1 olarak belirlendiği bildirilmiştir (12). Avrupa'da belirlenen pandemik H1N1 suşlarından anti-viral direnci araştırılanların tümü M2 inhibitörlerine, % 2,5'u ise oseltamivire dirençli bulunmuştur (11). ABD'de ise 30 Ağustos 2009-9 Ocak 2010 tarihleri arasında 80.951 influenza A suşu saptanmış olup bunların tiplendirilen 61.726'sının % 99,4'ü pandemik H1N1 virüsü olarak belirlenmiş; Nisan 2009 döneminden beri bu ülkede 52 adet pandemik H1N1 suşunun oseltamivire direnç gösterdiği saptanmıştır (4).

Son haftalara ait sürveyans bulguları, pandeminin ilk dalgasının Avrupa genelinde son bulduğunu işaret etmektedir. Nitekim pandeminin yoğun biçimde yaşandığı 45/2009. haftada Avrupa bölgesinde incelenen örneklerin % 45'inde influenza virüsleri saptanmışken; bu oran 2010 yılının yedinci haftasında % 3,3 olarak bildirilmiştir. DSÖ-Avrupa Ofisinin (EU/EEA) raporunda pandemi süresince enfekte bireylerin yaş gruplarına göre dağılımlarında, mevsimsel grip olgularında gözlenen belirgin bir farklılık bulunmaktadır. Buna göre, Türkiye'de dahil olmak üzere ülkelerin büyük

bölümünde 5-14 yaş grubunun en fazla etkilenen kesim olduğu anlaşılmaktadır. Nitekim avrupa genelinde pandemik grip nedeniyle sağlık kurumlarına başvuran, hospitalize edilen ve yaşamını yitiren olgular, mevsimsel gripte gözlenenin aksine ağırlıklı olarak genç erişkin yaş grubundan bireylerdir (18).

Sonuç olarak, ortaya çıkış dönemi, başlama ve sonlanma tarihleri, etkilediği yaş grupları, sağlıklı bireylerde de ölümcül olması gibi epidemiyolojik özellikleri ile alışlagelenin dışında bir salgın yaşadığımızı söyleyebiliriz. Bu arada etkenin antijenik özelliği açısından “yeni” bir virüs olması ve buna bağlı olarak süratle yayılması, 2009 yılında gerçek bir pandemi yaşadığımızı düşündürse de, söz konusu salgının korkulandan hafif atlatıldığını ifade etmek yanlış olmayacaktır.

Pandemilerin nasıl gelişme göstereceklerini öngörmenin imkansızlığına yukarıda değinmiştim. Bu gerçeği unutmaksızın, önümüzdeki günlerde Kuzey Yarımkürede grip aktivitesinin azalacağı; 2010/11 sezonunda ise pandemik H1N1 suşunun dolaşımını sürdüreceği kabul edilmektedir. Nitekim DSÖ önerisi doğrultusunda önümüzdeki sezon için hazırlama aşamasında olan mevsimsel grip aşısında H1N1 aşı suşu olarak pandemi etkeninin prototipi olan A/California/7/2009 (H1N1) suşu yer alacaktır. Ancak bu kez de mevsimsel grip aşısı için “risk grupları” kavramının değiştirilmesi gündeme gelecektir. Alışlagelen yaklaşıma göre mevsimsel grip için 65 yaş üstü bireyler ve süregen hastalığı olanlar hedef kitleleri oluştururken, pandemi süresince yaşananlar, yeni H1N1 suşundan genç erişkinlerin ve çocukların öncelikli olarak etkilendiklerini; buna bağlı olarak “risk grupları” listesine bu yaş dilimlerinin de eklenmesinin gereğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cauchemez S, Donnelly CA, Reed C, Ghani AC, Fraser C, Kent CK, Finerlli L, Ferguson NM. Household transmission of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in the United States. *N Engl J Med* 2009;361: 2619-2627
2. CDC Swine influenza a (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR* 2009;58: 400-402
3. CDC. Estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United states, April 2009-February 13, 2010. *CDC Report, March 12, 2010*, p.1-15
4. CDC. Update: influenza activity-United States, August 30, 2009-January 9, 2010. *MMWR* 21.01.2010
5. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med* 2009;7: doi:10.1186/1741-7015-7-30
6. Cohen J. What's old is new: 1918 virus matches 2009 H1N1 strain. *Science* 2010; 327: 1563-1564
7. Çıblak MA, Albayrak N, Odabaş Y, Başak Altaş A, Kanturvardar M, Hasoksüz M, Sucaklı B, Korukoğlu G, Bal E, Ertek M, Badur S. Cases of influenza A (H1N1) reported in Turkey, May-July 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(32). pii:19304

8. Çıblak MA, Aslan S, Bozkaya E, Badur S. Ülkemizde 2005-2006, 2006-2007 ve 2007-2008 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen influenza virüsü suşlarının tiplendirimi. *Klimik Derg* 2008; 21: 87-92
9. Çıblak MA, Hasöksüz M, Escuret V, Valette M, Gül F, Yılmaz H, Turan N, Bozkaya E, Badur S. Surveillance and oseltamivir resistance of human influenza A virus in Turkey during the 2007-2008 season. *J Med Virol* 2009; 81: 1645-1651
10. Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, Greaves FEC, Mytton OT, Pebody RG, Yardley IE. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *Brit Med J* 2009;Dec10;339: b5213
11. ECDC. Surveillance Report. Weekly influenza surveillance overview. 26 Mart 2010.
12. EuroFlu-Bulletin Review. Low levels of Influenza activity continue to be reported in the WHO European Region. (http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi)
13. Fereidouni SR, Beer M, Vahlenkamp T, Starick E. Differentiation of two distinct clusters among currently circulating Influenza A(H1N1)v viruses, March-September 2009. *Euro Surveill* 2009;14.pii.19409
14. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingswerth TD, Griffin J, Baggaley RF, Jenkins HE, Lyons EJ, Jombart T, Hinsley WR, Grassly NC, Balloux F, Ghani AC, Ferguson NM, Rambaut A, Pybus DG, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda CM, Chapela IB, Zavala EP, Guevara DME, Checchi F, Garcia E, Hugonnet S, Roth C and the WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. Pandemic potential of a strain influenza A (H1N1): early findings. *Science* 2009; 324: 1557-1561
15. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom, Balish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaitter P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RAM, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, Lopez-Gatell H, Olivera H, LopezI, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Belongia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197-201
16. Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 2009; 45: 174-178
17. Hannoun C, Tumova B, European Scientific Working Group on Influenza (ESWI). Survey on influenza laboratory diagnostic and surveillance methods in Europe. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 217-222
18. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/en7index.html.

19. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, Watanabe T, Sakoda Y, Hatta M, Muramoto Y, Tamura D, Sakai-Tagawa Y, Noda T, Sakabe S, Imai M, Hatta Y, Watanabe S, Li C, Yamada S, Fujii K, Murakami S, Imai H, Kakugawa S, Ito M, Takano R, Iwatsuki-Horimoto K, Shimojima M, Horimoto T, Goto H, Takahashi K, Makino A, Ishigaki H, Nakayama M, Okamatsu M, Takahashi K, Warshauer D, Shult PA, Saito R, Suzuki H, Furuta Y, Yamashita M, Mitamura K, Nakano K, Nakamura M, Brockman-Schneider R, Mitamura H, Yamazaki M, Sugaya N, Suresh M, Ozawa M, Neumann G, Gern J, Kida H, Ogasawara K, Kawaoka Y. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021-1025
20. Lessler J, Reich NG, Cummings, the New York City Department of Health and Mental Hygiene Swine Influenza Investigation Team. Outbreak of 2009 pandemic influenza A (H1N1) at a New York City school. *N Engl J Med* 2009; 361: 2628-2636
21. McConnell J. Pandemic influenza: learning from the present. *Public Health* 2010;124:3-4
22. Monto A, Comanor L, Shay DK, Thompson WW. Epidemiology of pandemic influenza: use of surveillance and modeling for pandemic preparedness. *J Infect Dis* 2006;194 (Suppl 2): S92-S97
23. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. What is pandemic? *J Infect Dis* 2009; 200: 1018-1021
24. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine Influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1084-1088
25. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009; 459: 931-939
26. Nicoll A, Ammon A, Amato A, Ciancio B, Zucs P, Devaux I, Plata F, Mazick A, Molbak K, Asikainen T, Kramarz P. Experience and lessons from surveillance and studies of the 2009 pandemic in Europe. *Public Health* 2010; 124: 14-23
27. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615
28. Önal A, Aslan S, Bozkaya E, Badur S. Türkiye’de 2003-2004 ve 2004-2005 yıllarında grip sürveyansı ve izole edilen influenza virüs suşlarının tiplendirimi. *Klimik Derg* 2006; 19: 3-9
29. Peiris JSM, Poon LLM, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009; 45: 169-173
30. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis* 2006; 194 (Suppl 2): S98-S110.
31. Presanis AM, Angelis DD, The New York City Swine Flu Investigation Team, Hagy A, Reed C, Riley S, Cooper BS, Finelli L, Biedrzycki P, Lipsitch M. The severity of pandemic H1N1

- influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *Plos Med* 2009; 6: e1000207(1-12)
32. Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, Gust ID, Hampson AW, Hay AJ, Hurt AC, de Jong JC, Kelso A, Klimov AI, Kageyama T, Komadina N, Lapedes AS, Lin YP, Mosterin A, Obuchi M, Odagiri T, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Shaw MW, Skepner E, Stohr K, Tashino M, Fouchier RAM, Smith DJ. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science* 2008;320: 340-346
 33. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, Shu B, Balişsh A, Xu X, Lindstrom S, Gubareva LV, Deyde V, Garten RJ, Harris M, Gerber S, Vagasky S, Smith F, Pascoe N, Martin K, Dufficy D, Ritger K, Conover C, Quinlish P, Klimov A, Bresse JS, Finelli L. Triple-reassortant swine influenza a (H1) in humans in United States, 2005-2009. *N Engl J Med* 2009; 360: 2616-2625
 34. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The next influenza pandemic. Can it be predicted? *JAMA* 2007; 297: 2025-2027
 35. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü-Pandemi Koordinasyon Birimi. Pandemi Bilim Kurulu Toplantısı sunumu, 24 Aralık 2009, Ankara.
 36. Trifonov V, Khiabani H, Rabadan R. Geographic dependence, surveillance, and origins of the 2009 influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 115-119
 37. Tuite AR, Greer AL, Whelan M, Winter A-L, Lee B, Yan P, Wu J, Moghadas S, Buckeridge D, Pourbohloul B, Fisman DN. Estimated epidemiologic parameters and morbidity associated with pandemic H1N1 influenza. *Can Med Assoc J* 2010; 182: 131-136
 38. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine Influenza viruses: A north American perspective. *Adv Virus Res* 2008; 72: 127-154
 39. Watson R. Council of Europe launches inquiry into H1N1 pandemic. *Brit Med J* 2010; 340: 284.
 40. WHO. Situation update in the European Region: overview of influenza surveillance data week 40/2009 to week 07/2010. www.euroflu.org
 41. WHO. Global surveillance during an influenza pandemic. WHO. <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/surveillance/en/index.html>;2009.
 42. WHO. Pandemic (H1N1) 2009-update 92. http://www.who.int/csr/don/2010_03_19/en/print.html
 43. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective-Emergence of Influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med* 2009; 361: 279-285