

## Influenza A (H7N9), Yeni Bir Pandemi Kapıda mı?

### Influenza A (H7N9): Is a Brand-new Pandemic at the Gates?

Fatma AKSOY<sup>1</sup>, Ahmet Çağkan İNKAYA<sup>2</sup>, Serhat ÜNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 6 Öğrencisi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

**İ**nfluenza A pandemisi, hakkında en çok konuşulan ve spekülasyon yapılan konulardan biridir. Son günlerde ise yeni bir pandeminin kapıda olup olmadığı sorusu zihinleri kurcalamaktadır. Çin’de ortaya çıkan ve öncelikle üç olguda tanımlanan İnfluenza A (H7N9) virüsünün bir ay içerisinde yüzden fazla kişiyi infekte etmesi ve saptanılan olgularda yüksek mortaliteye neden olduğunun gösterilmesiyle yeni bir pandeminin kapıda olup olmadığı tartışmaları başlamıştır.

31 Mart 2013 tarihinde Çin’in iki farklı eyaletindeki üç hastada RT-PCR (revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu) ile yeni bir influenza A suşu [(İnfluenza A (H7N9)] tanımlandı. Bu olgulardan ikisi Şanghay’dan 27 yaşında bir erkek hasta (kasap) ile 87 yaşında bir erkek hastaydı. Her iki hastanın da şubat ayı sonundan beri süren üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri mevcuttu ve her ikisi de hastalığa bağlı olarak kaybedildi. Üçüncü olgu ise Çin’in Anhui eyaletinde yaşayan 35 yaşında bir kadın hastaydı. Yüksek ateş, öksürük ve solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle hekime başvurmasını müteakiben; yaklaşık bir hafta sonra ağır pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştirmişti<sup>[1]</sup>.

Hastalardan influenza A virüsü izole edildi fakat, yerel laboratuvarlarda tiplendirmesi yapılamadı. Dolayısıyla, örnekler tiplendirme için “WHO Influenza Collaborating Centre at the Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC)”ye gönderildi ve bu

merkezde virüs tanımlandı. Daha sonra bu virüsün yeni ve alışılmadık bir tür olduğu, İnfluenza A (H9N2)’den genler içerdiği tespit edildi. Etken insandan izole edilen ilk İnfluenza A (H7N9) virüsüydü. Tespit edilen olguların birbirleriyle ilişkisi kurulamadı ve hasta yakınlarında kuş ölüm öyküsü, canlı-ölü hayvan teması gösterilemedi. Hastaların temashıları araştırıldığında virüsün insandan insana bulaşabildiğine dair kanıt saptanamadı<sup>[1,2]</sup>.

Yeni influenza A (H7N9) virüsü bir dizi reassortment neticesinde ortaya çıkmıştır. HA genini ördek kökenli kuş virüsünden, NA genini Asya göç yollarındaki göç eden kuşlardan, NS genlerini ise iki farklı tavuk virüsünden almıştır. Bu virüsün internal gen bölgesi tavuk kökenli iki farklı H9N2 virüsüdür. S genlerinden biri Avrupa kökenli olup göç eden kuşlar tarafından göç yollarında yer alan ördeklere aktarılmıştır. PB1, PB2 ve Pa genleri ilk kez Kasım 2012 tarihinde dağ ispinozunda tespit edilmiştir. Virüsün polimeraz geni daha önce 2012 yılında Shanghai ve 2011 yılında Zheiang bölgelerinde tavuklardan izole edilen influenza genlerine benzemektedir. Ayrıca, hastalardan izole edilen örneklerden yapılan çalışmalarda Shanghai1 virüsünün H7 gen bölgesinin, Anhui1, Shanghai2 ve Hangzhou1 virüslerinden farklılık gösterdiği saptanmıştır<sup>[3]</sup>.

Detaylı analizler tavuk ve ördeklerin ara konak olarak davrandıklarına işaret etmektedir. Genotipik

ve potansiyel fenotipik farklılıklar bu virülan virüsün iki farklı alt tip oluşturduğunu düşündürmektedir<sup>[3]</sup>. Ancak yapılan analizler sonucu yüksek patojeniteyle ilişkili bir gen bölgesi içermediği de saptanmıştır. Virüsün kuş solunum epitel hücreleri yerine insan solunum epiteline tutunabilmesinin nedeninin H proteini ni kodlayan gende var olan bir nokta mutasyonu (G226L veya G226I) olduğu düşünülmektedir<sup>[3]</sup>.

NA geninin 294. pozisyonundaki lizin mutasyonunun Shanghai1 virüsünde oseltamivir direncine neden olacağı öngörülmektedir. Halbuki diğer H7N9 virüslerinde bu pozisyonda arjinin bulunmaktadır ve bu susların oseltamivire duyarlı olacakları öngörülmektedir<sup>[3]</sup>.

Virüs, kanatlıların tüylerinde, ayaklarında, dışkılarında, yaşadığı yer ve kafeslerde saptandı. Virüsün kümes hayvanları arasında ciddi bir hastalık yapmadan hızla yayılabilmesi dolayısıyla da, infeksiyon kontrolü zorlaşıp pandemiye zemin hazırlanabileceğinden kaygı duyulmaktadır. Virüsün, insan solunum yolu epiteline tutunabilme özelliği, virüs hakkındaki endişeleri daha da artırmaktadır<sup>[4]</sup>.

Gelişmeler üzerine Çin'de koruma ve kontrol çalışmaları başlatılıp, solunum yetmezliği olan hastalar daha iyi monitörize edilerek daha yakın takip kararı alınmıştır. Kişisel hijyene dikkat etmek, ölü hayvanlara temas etmemek ve semptomatik kişilere dikkat etmek önerilmektedir. Standart hijyen önlemlerine uyum, hastalığın engellenmesi için son derece önemlidir.

Çin anakarası haricinde ilk olgu Tayvan'da saptanmıştır. Çin'de hastalığın görüldüğü bölgeye seyahati bulunan bir kişide H7N9 virüsüne bağlı solunum yetmezliği teşhis edilse de virüsün ve hastalığın kıtalar arası yayılımı şimdilik öngörülmemektedir. Şu an için pandemi riskinin yüksek olmadığı [influenza A(H7) alt tiplerinde çok büyük pandemiler beklenmediği için] tahmin edilmektedir.

Çin solunum yolu infeksiyonu kayıtlarında, influenza virüs saptama sıklığında ya da atipik pnömonielerde bir artış tespit edilmemiştir. 5 Mayıs 2013 tarihi itibarıyla doğrulanmış toplam 128 olgu ve hastalığa bağlı 26 mortalite bildirilmiştir. Olguların tespit edildiği bölgeler ve olgu sayıları; Zhejiang (46), Şangay (33), Jiangsu (27), Henan (4), Anhui (4), Jiangxi (5), Fujian (4), Shadong (2), Pekin (1) ve Hunan (1)'dir.

İnfluenza A (H7N9) infeksiyonunun yüksek mortaliteye neden sebep olduğunu açıklamak için çeşitli hipotezler şimdiden ortaya atıldı. Bu hipotezlerden bir tanesi; fatal seyreden olguların altta yatan hastalıkları olduğunu, dolayısıyla da plazmada dolaşan lipopolisakarid düzeylerinin daha yüksek olabileceğini ve yüksek lipopolisakaridin de artmış inflamatuvar aktiviteye neden olabileceğini savlamaktadır<sup>[5]</sup>.

“Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” önderliğinde aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir ve bu çalışmaların kısa bir süre içerisinde tamamlanacağı öngörülmektedir. Önceki pandemilerde aşı geliştirirken kullanılan yöntemlerin H7N9'a yönelik aşı geliştirilmesinde de aynen kullanıldığını belirten bilim insanları, bu sebeple aşılara ilgili ön çalışma yapılmasına gerek olmadığını vurgulamaktadır. Dolayısıyla, aşının üretilmesinden hemen sonra insanlarda kullanımı mümkün olabilecektir. Virüsün davranışı ve hastalığın yayılımının seyri hakkında tahminlere yardımcı olacak ileri genetik analizler devam etmektedir.

İnfluenza A (H5N1) için alınan önlem ve geliştirilen strateji dışında ek çalışmalara gerek olmadığı vurgulanmakla birlikte temel olarak dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

1. Klinisyenler ve laboratuvar çalışanları bilgilendirilmelidir.
2. Son 10 gün içerisinde Çin'e seyahat eden, hayvan teması olan ya da hızla ARDS'ye giren hastalar için risk olabileceği unutulmamalıdır (Çin'de bulunup Tayvan'a geçen Tayvanlı bir hastada da H7N9 saptanmıştı).
3. Alt tiplendirme yapılamayan influenza virüsleri hızla Londra'daki (örnekler Türkiye'nin de içinde bulunduğu bir grup ülke tarafından Londra'ya, daha doğudaki ülkeler tarafından Çin'e gönderilecek) WHO İnfluenza Araştırma Merkezine ulaştırılmalıdır.
4. Olguların viral subtipleri doğrulanmadan uluslararası olgu bildirimleri yapılmamalıdır.
5. Aynı olgu birden fazla kez bildirilmemelidir.

İnfluenza dün de, bugün de, yarın da infeksiyon hastalıkları pratiğinin en önemli temalarından biri olacaktır. Her yeni salgın, yeni bir tecrübe ve bilgi birikimine neden olmaktadır. İnfluenza A (H7N9) virüsünün insanda ilk olarak saptanmasının ardından Çin hükümeti ve bilimsel kaynaklar bu veriyi tüm bilim dünyasıyla hızla paylaşmıştır. Üst düzey imkanlar-

la donatılmış yeni laboratuvarlar sayesinde etken kısa sürede tanımlanmış, genetik materyalin dizi analizi yapılarak aşı sektörüyle hızla paylaşılmıştır. Öyle görünüyor ki, indeks olgunun saptanmasından sonra iki ay içerisinde virüse karşı aşı da hazır olacaktır. Bir ay öncesine kadar bilmediğimiz bir virüs hakkında bugün bildiklerimiz ve bilginin üretilme hızı baş dönürücü düzeydedir.

## KAYNAKLAR

1. Kageyama T, Fujisaki S, Takashita E, Xu H, Yamada S, Uchida Y, et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013. *Euro Surveill* 2013;18. doi:pii: 20453
2. Eurosurveillance editorial team. Novel influenza A(H7N9) virus linked to human disease in China, April 2013. *Euro Surveill* 2013;18. doi:pii: 20445.
3. Liu D, Shi W, Shi Y, Wang D, Xiao H, Li W, et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *The Lancet* 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60938.
4. Uyeki TM, Cox NJ. Global concerns regarding novel influenza A (H7N9) virus infections. *N Engl J Med* 2013. doi: 10.1056/NEJMp1304661.
5. Douglas K. Avian influenza, human: China H7N9, severity hypothesis. *PromedMail Archive Number: 20130503. 1689393*

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi,

06100, Sıhhiye, Ankara-Türkiye

E-posta: inkaya@hacettepe.edu.tr