

## Avian İnfluenza; Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Deneyimi

Büyüamin DİKİCİ<sup>1</sup>, Aşkın HEKİMOĞLU<sup>2</sup>, Şehmus SEVİNÇ<sup>3</sup>, Ali GÜNEŞ<sup>3</sup>, Mehmet Ali TAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

<sup>3</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

### ÖZET

Avian influenza, halk arasında tavuk vebası veya kuş gribi olarak da bilinen, influenza A grubu virüslerin neden olduğu, kanatlı hayvanlarda solunum ve sinir sistemine ait belirtilerle birlikte yüksek morbidite ve mortalite hızı ile seyreden akut kontajiyöz bir hastalıktır. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon hastalıkları Servisine Kuş Gribi ön tanısı ile yatırılarak izlenen ve tedavi edilen 62 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi suretiyle yapıldı. Olguların 39'u (%63) erkek, 23'ü (%37) kız olup yaş ortalamaları erkeklerde 6,2±3,8, kızlarda 6,2±4,3, genelde 6,2±3,8 idi. Sadece Siirt'ten gelen bir hastada H5N1 pozitif bulundu. Tedavisine erken başlanan bu hasta şifa ile taburcu edildi. Sonuç olarak, H5N1 virüsü kanatlı hayvanlarda toplu ölümlere neden olabilen, insana bulaş halinde mortal seyredabilen, şüpheli olgularda sonuçlar çıkmadan dahi profilaksı başlanmasıyla hayati tehlikenin büyük ölçüde oluşmadan bertaraf edilebildiği, global etki gösterme potansiyeline sahip bir enfeksiyon hastalığıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Kuş gribi, çocuk, korunma

## Avian Influenza; An Experience of Department of Pediatrics in Dicle University Medical School, Diyarbakır

### SUMMARY

Purpose and methods: Avian influenza commonly known as Chicken's Plague caused by influenza A group viruses is an acute contagious serious disease in avian developing respiratory and nervous system symptoms with high morbidity and mortality. The purpose of this study was to evaluate, retrospectively, the profile of patients with Chicken's Plague diagnosed, hospitalized and treated 62 cases in The Department of Pediatric Infectious Diseases Section, Dicle University Medical School. Results: Ratios of the treated cases (62 cases) were 39 (%63) male, 23 (%37) female. The mean of the ages were 6,2±3,8 years in males and 6,2±4,3 years in females and the total mean was 6,2±3,8 years. Only one case from Siirt was H5N1 positive. Rather early threaded patient discouraged with recovery of health. Conclusion: In conclusion, H5N1 virus is an infectious disease that can cause common death in avian and continues mortally when contaminate to human. Avian Influenza has global effecting potential and can be eliminated with early treatment in suspected cases..

**Key Words:** Avian Influenza, child, prophylaxis

### GİRİŞ

Avian influenza halk arasında tavuk vebası veya kuş gribi olarak da bilinen, influenza A grubu virüslerin neden olduğu, kanatlı hayvanlarda solunum ve sinir sistemine ait belirtilerle birlikte yüksek morbidite ve mortalite hızı ile seyreden akut kontajiyöz bir hastalıktır (1).

İnfluenza virüsünün A, B, C olmak üzere antijenik tipleri mevcut olup, B ve C antijenik tipi sadece insanlarda, A tipi ise kanatlılarda da solunum ve sinir sistemine ait belirtilerle

karakterize avian influenza (Tavuk vebası) hastalığına sebep olur (1),

Son olarak 2005 yılı içinde Manyas'ta kümes hayvanlarında saptanan ve toplu hayvan ölümlerine neden olan, daha sonra Aralık 2005-Ocak 2006 döneminde Van'da insana bulaştığı gösterilen bu enfeksiyon etkeninin Güneydoğu Anadolu Bölgesine de ulaşması ile toplu kümes hayvanları ölümlerine ve insan bulaşına rastlanmıştır.

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine kuş gribi ön tanısı ile sevk edilen ve Çocuk İntaniye servisinde yatarak tedavi gören hastaların yönetimi ve tedavi uygulamaları, tedavinin virüs üzerine etki mekanizmaları hastalığın risk faktörleri ile birlikte literatür eşliğinde konunun güncelliğine ilişkin olarak tartışılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Servisine kuş gribi ön tanısı ile yatırılarak izlenen ve tedavi edilen 62 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi suretiyle yapıldı. Gerek Diyarbakır merkez ve ilçelerinden gerekse çevre il ve ilçelerden sevk edilerek gelen hastalar için öncelikle Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şube Müdürlüğü ile koordineli olarak çalışıldı. Klinik içinde izole bir servis oluşturularak hastalar karantinaya alındı. Olgular bu servise alınır alınmaz Sağlık Müdürlüğü ekipleri tarafından profilaksi ya da tedavi başlanmadan tanıya yönelik gerekli örnekler (boğaz ve burun sürüntüleri) alındı. Alınan örnekler Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha merkezine gönderildi. Sonuçlar beklenmeden hastaların yaş ve ağırlıklarına uygun dozda Tamiflu® (Roche) başlandı. Takip süresince şikayeti olmayan hastaların tedavileri beşinci gün sonunda durdurularak taburcu edildi. Şikayeti olan hastalara, Tamiflu ile beraber mevcut şikayetlerine göre antibiyotik ya da semptomatik tedavi uygulandı. Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezinden gelen sonuçlara göre hastaların izlem süresi ve tedavi protokollerinde uygun değişiklikler yapıldı. Sonuçlar Sağlık Bakanlığıyla, Diyarbakır Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile paylaşıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 bilgisayar programında yapıldı. Numerik değişkenlerin analizinde *t* test, kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

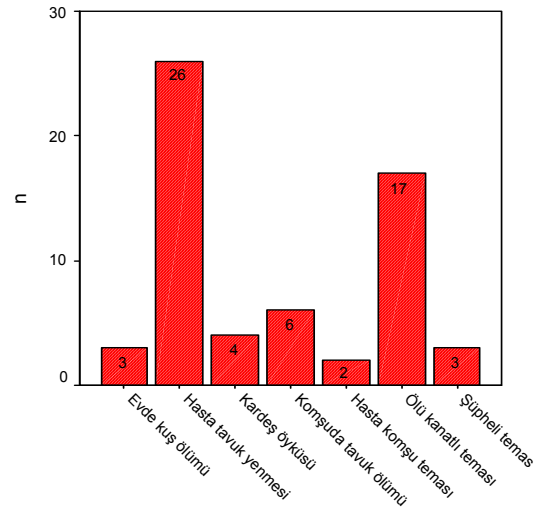
## BULGULAR

Otuzdokuzu erkek (%63) 23'ü kız (%37) olmak üzere 62 hasta takip ve tedavi edildi. Yaş ortalamaları erkeklerde  $6,2\pm 3,8$ , kızlarda

$6,2\pm 4,3$ , genelde  $6,2\pm 3,8$  idi. Yaş ve cins yönünden aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Geldikleri iller incelendiğinde 13'ü Batman'dan, 38'i Diyarbakır'dan, 8'i Siirt'ten, 1'i Muş 1'i de Mardin'den gelmekteydi.

Hastanede kalış süreleri açısından erkekler  $5,2\pm 1,5$  gün, kızlar  $6,6\pm 2,2$  gün, genelde  $5,7\pm 1,9$  gün idi. Yatış süreleri, kızlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu, ( $p=0.005$ ).

Hastaları "olası vaka" konumuna getiren öyküleri incelendiğinde olası risk faktörleri içinde ilk sırayı ailenin hasta tavuğunu keserek yemesi geliyordu. Daha sonra sıklık sırasına göre ölü kanatlı ile temas etmek, komşu tavuklarının ölü bulunması, kardeşlerinin ölü tavuk ile temas etmiş olması, komşularının kuş gribi ön tanısıyla doktora gitmiş olmaları, evlerinde bulunan evcil kuşun ölmesi ya da temas ettikleri kanatlıın hasta olduğundan şüphe edilmesi olarak sıralanmaktaydı (Şekil 1).



Şekil 1. Kuş gribi ön tanısıyla başvuran hastaların geliş öyküleri.

H5N1 pozitif bulunan S.B. adlı kız hastamız 6 yaşında olup 5 kardeşi ile beraber Siirt'te komşularının tavuklarının toplu halde ölmesinden 10 gün kadar sonra başlayan grip bulguları nedeniyle fakültemize sevk edilmişti. Alınan ilk örneklerde kardeşlerinin sonuçları negatif olurken S.B.'nin şüpheli pozitif olarak gelmişti. Örnekler tekrarlanınca bu hastanın H5N1 pozitif olduğu kesinlik kazandı. Tamiflu ile tedavisine 10 gün devam edildi. Hastanın üçüncü günden sonra grip bulguları tamamen düzeldi. Tedavi sonunda şifa ile taburcu edildi.

**Tablo 1.** WHO verilerine göre kuş gribi görülen ülkelerdeki hasta ve ölen olgu sayıları (20 Şubat 2006 tarihi itibari ile).

Ülke	2003		2004		2005		2006		Toplam	
	Olgu (n)	Ölüm (n)	Olgu (n)	Ölüm (n)	Olgu (n)	Ölüm (n)	Olgu (n)	Ölüm (n)	Olgu (n)	Ölüm (n)
<b>Kamboçya</b>	0	0	0	0	4	4	0	0	4	4
<b>Çin</b>	0	0	0	0	8	5	4	3	12	8
<b>Endonezya</b>	0	0	0	0	17	11	9	8	26	19
<b>Irak</b>	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
<b>Tayland</b>	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
<b>Türkiye</b>	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
<b>Vietnam</b>	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
<b>Toplam</b>	3	3	46	32	95	41	26	16	170	92

### TARTIŞMA

Avian influenza virüsünün, mutasyonla insanlara yönelik olarak da patojenite kazanabileceği ve salgınlara yol açabileceğinden endişe edilmektedir. Hastalığın insanlara bulaşması, enfekte hayvanlara veya enfekte hayvanların dışkı, burun salgıları vb. materyalleri ile kontamine olmuş yüzeylere temas sonucu ya da kontamine materyallerden havaya karışan virüslerin solunması ile olabileceği belirtilmektedir. Hayatta kalan enfekte kuşlar dışkı ve ağız salgılarıyla en az 10 gün süreyle virüsü çıkarmaktadır. Bu durum, hayvan satışları ve göçmen kuşlar vasıtasıyla virüsün yayılmasına kaynak teşkil etmektedir.

Virüsün, 56°C'de 3 saatte veya 60°C'de 30 dakikada öldüğü bildirilirken, formalin ve iyot bileşiklerine de duyarlı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca virüs, kontamine gübrede düşük ısılarda en az 3 ay canlı kalabilirken, suda 22 °C'de 4 gün, 0 °C'de ise 30 gün canlılığını sürdürebilmektedir. Hastalığın görüldüğü ülkelere seyahat edenler enfekte tavuk çiftliklerinden uzak durmalı ve iyi piştiğinden emin oldukları kanatlı etleri ile yumurtaları tüketmelidirler. Kişisel hijyene de gerekli önem verilmeli, eller sık sık sabun ve bol su ile iyice yıkanmalıdır.

Dünya sağlık örgütü tarafından 20 Şubat 2006 tarihi itibari ile dünyada kuş gribi saptanan 170 kişi olduğu ve bu kişilerin 92'sinin kaybedildiği bildirilmektedir. Enfeksiyonun görüldüğü ülkeler ve ölüm oranları tablo 1 de görülmektedir. 21 Şubat itibari ile kuş gribi görülen ülkelere 13 yeni

ülkenin eklendiği, bu Ülkelerin Irak, Nijerya, Azerbaycan, Bulgaristan, Yunanistan, İtalya, Slovenya, İran, Avusturya, Almanya, Mısır, Hindistan ve Fransa olduğu yine WHO tarafından ilan edilmiştir (2).

Türkiye'de 10 Şubat 2006 tarihi itibari ile kanatlılarda H5N1 virüsünün pozitif bulunduğu 39 il ve 94 odak vardır. 31 Ocak 2006 itibariyle bu illerden 31'i Ağrı, Ankara, Aydın, Aksaray, Batman, Bitlis, Bursa, Burdur, Diyarbakır, Elazığ, Erzincan, Erzurum, Eskişehir, Gaziantep, Gümüşhane, Iğdır, Isparta, İstanbul, İzmir, Karaman, Kars, Karabük, Konya, Malatya, Muğla, Muş, Siirt, Şanlıurfa, Tekirdağ, Van, Yozgat'tır. Kuş gribi şüphesi bulunan illerin sayısı 26, şüpheli odak sayısı ise 62'dir. 19 Ocak 2006 itibariyle şüpheli odak bulunan 26 il; Muş, Kars, Yozgat, Bayburt, Şanlıurfa, Ardahan, Erzurum, Isparta, İzmir, Elazığ, Diyarbakır, Karaman, Sivas, Konya, Siirt, Samsun, Eskişehir, Muğla, Karabük, Batman, Van, Malatya, Edirne, Mardin, Tunceli ve Aydın'dır (3).

Kanatlılarda hastalığın belirlenmesi halinde yetkili otoriteler gerekli önlemleri almalı ve ilgili mevzuat gereği karantina, itlaf ve dezenfeksiyon uygulamalarını eksiksiz yerine getirmelidir. Ülkemizde bu alandaki hizmetler Tarım ve Köyişleri Bakanlığı tarafından yapılmaktadır. Elde edilen bilgiler, hastalığın insanlardaki şeklinin, özellikle hastalığın görüldüğü çiftliklerle alakalı olduğunu gösterdiğinden, tavuk çiftliklerinde çalışanların korunma önlemlerini uygulamaları (eldiven, maske, kişisel hijyen vb.) sağlanmalı, bu kişiler hastalıkla ilgili olarak bilgilendirilmeli ve bilinçlendirilmelidir. Ayrıca,

etkine bir maruziyetin söz konusu olması halinde, mevcutsa etkili antiviral ilaçlarla profilaksi yoluna gidilebileceği de ifade edilmektedir (1). Bu amaçla Sağlık Bakanlığı Sağlık müdürlükleri aracılığı ile hastalarımıza Tamiflu adlı ilacı temin ederek kullanmalarına olanak sağlamış, test sonuçları pozitif çıkan olgumuzda da, henüz test sonuçları elimize ulaşmadan profilaktik olarak tedavi başlanması nedeniyle olası kötü sonuçlar başlamadan önlenmiştir.

Hastalıktan korunma ve/veya tedavi amacıyla antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan oseltamivir etken maddeli antiviral ilaç, kuş gribi hastalığına yakalanmış bu hastalıktan ölen hayvanlarla teması olan kişilerde klinik belirtileri olanlara günde 2 defa 75 miligram miktarında 5 gün süreyle verilebilmektedir.

Olgularımızın tedavi ve profilaksisinde kullanmış olduğumuz Oseltamivir, influenza virüs A ve B'nin profilaksi ve tedavisi amacıyla kullanılan spesifik antiviral bir ajan olup nöraminidaz inhibitörü olarak etki etmektedir. Tamiflu ticari adıyla 75 mg kapsül ve süspansiyon tozu halinde 12mg/ml dozlarında piyasaya sürülmüştür. Enfekte hücrelerden influenza virüsünün salınması ve komşu hücrelere geçiş prosesini bloke etmektedir.

İnfluenza semptomlarını düzeltmede ve hastalık süresini kısaltmada istenen başarının elde edilebilmesi için bulaşmadan sonraki 48 saat içerisinde tedaviye başlanması gerekmektedir (4).

Nöraminidaz enzimi (NA) birçok respiratör virüs türünün patojenitesindeki önemli rolü nedeniyle antiviral strateji için çekici bir hedeftir. NA enfekte hücre yüzeyinden ve virüs partiküllerinden sialik asidi uzaklaştırarak viral agregasyonu ve yayılımı önler. NA aynı zamanda solunum yolu mukozasında daha önceki penetrasyonlarda da rol oynamaktadır. Nöraminidaz, influenza virüsünün infektivitesi için gerekli olan glikoproteinler, oligosakkaridler ve glikolipidlerden terminal sialik asit rezidülerini hidrolize ederek etkinliğini gösterir. İnhibitörler için randomize taramalarda sadece düşük afiniteli ve non selektif viral NA inhibitörleri tanımlanmıştır. Selektif yüksek afiniteli influenza virüs inhibitörleri olan nöraminidaz, zanamivir ve oseltamivir bilgisayar destekli dizayn teknikleri ile üç boyutlu yapıda influenza virüs nöraminidaz temeline göre geliştirilmiştir. İn

vitro ve in vivo olarak influenza A ve B virüslerinin replikasyonunun inhibisyonunda hayli etkili olan bu ilaçların 1999 yılında insanlarda kullanımları onaylanmıştır. Daha sonra aynı yapı temelli dizayn parainfluenza virüs hemagglutinin-nöraminidaz (HN) inhibitörlerinin rasyonel dizaynı kullanılmıştır. Bu bileşiklerden biri BCX 2798 NA aktivitesini, hücreye bağlanmasını, parainfluenza virüslerinin doku kültürü ve enfekte farelerin akciğerinde gelişimini etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Klinik raporlar NA inhibitörlerinin influenza virüs enfeksiyonu profilaksinde yüksek etkinlik, iyi tolerans, ve ilaca dirençli mutantların gelişimi oranında azalmayı işaret etmektedir.

Endikasyon ve dozajı: Tamiflu influenza A ve B virüs enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla 1 yaş ve üstü hastalarda, profilaktik olarak ise 13 yaş üzerinde kullanılmaktadır. Çocuklarda profilaktik amaçlı olarak 75mg/gün yedi gün süre ile kullanılmaktadır. Erişkin dozu 5 gün boyunca günde iki kez 75 mg'dır.

İlacın semptomların başlamasından sonra iki gün içerisinde kullanılması gerekmektedir. Çocuk ve böbrek yetmezlikli kişilerde dozun düşürülmesi gerekmektedir. Oseltamivir aynı zamanda salgın ve enfekte birey ile yakın temas sonrası koruyucu olarak kullanılabilir. Standart profilaktik dozu 13 yaş üstü kişilerde etkili ve güvenli olarak günlük 75 mg'dır. Önerilen standart dozun viral replikasyonu tamamen suprese edememesi nedeniyle H5N1 virüsü taşıyan bireylerde uzun süreli daha yüksek dozların kullanılması önerilmektedir (5). Ayrıca oseltamivirin aktif metabolitinin renal itrahını azaltarak etkisini uzatacağı ileri sürülen probenesid ile birlikte kullanılabileceğini ileri süren bir çalışma bulunmaktadır (6). Bu tür bir uygulama ikinci dünya savaşında penisilin ile birlikte probenesid kullanılarak sınırlı miktarda bulunan penisilin yetirilmeye çalışılmıştır ve halen ciddi enfeksiyonlarda penisilin konsantrasyonunu artırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Sıklıkla görülen yan etkileri; bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve baş ağrısı olup, daha nadir olanları ise hepatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, döküntü, anafaksi dahil alerjik reaksiyonlar ve Stevens-Johnson Sendromudur (7). Mayıs 2004'te Japonya Sağlık Bakanlığı oseltamivir literatürlerine oseltamivir tedavisine eşlik eden şuur kaybı, davranış bozuklukları ve halüsinasyon gibi nörolojik ve fizyolojik düzensizliklerin gözlemlendiğinin eklenmesi teklifini yapmıştır. Oseltamivirin yaygın

kullanımıyla diğer antiviraller gibi ajana direnç beklenmektedir. Mutasyonlara bağlı direnç nöraminidaz enzimindeki tek amino asid rezidü substitüsyonundan kaynaklanmaktadır.

Takip ettiğimiz hastalar tedaviyi iyi tolere etti ve hiç birinde tedavi veya profilaksiyi kesmeyi gerektirecek düzeyde bir yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak, H5N1 virüsü, kanatlı hayvanlarda toplu ölümlere neden olabilen, insana bulaş halinde mortal seyredabilen,

şüpheli olgularda sonuçlar çıkmadan dahi profilaksi başlanmasıyla hayati tehlikenin büyük ölçüde oluşmadan bertaraf edilebildiği, global etki gösterme potansiyeline sahip bir enfeksiyon hastalığıdır.

***Yazışma adresi:*** Doç Dr Bünyamin DİKİCİ,  
Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı Düzce  
e-posta. bdikici@hotmail.com

#### KAYNAKLAR

1. <http://www.saglik.gov.tr>
2. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/countrv/cases\\_table\\_2006\\_02\\_20/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/countrv/cases_table_2006_02_20/en/index.html)
3. <http://www.klimik.org.tr>
4. Kaji M., Neurominidase inhibitor, anti-influenzal agent-mechanism of action and how to use clinically. Nippon Rinsho.61:1975-9, 2003
5. de Jong MD, Thanh, TT, Khanh, TH, Hien, VM, Smith, GJD, Chau, NV, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med 353:2667-2672, 2005
6. Hill G, Cihlar T, Oo C, Ho ES, Prior K, Wiltshire H, Barrett J, Liu B, Ward P. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion--correlation of in vivo and in vitro studies. Drug Metabolism and Disposition 301:13-19, 2002.
7. Rossi S, editor. Australian Medicines Handbook 2006. Adelaide: Australian Medicines Handbook; 2006.