

Kuş Gribi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Erhan Keyvan¹, Özen Yurdakul¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi / Received: 02.03.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 27.06.2016

Özet: Kuş gribi, kanatlılarda yüksek mortalite ile seyreden bulaşıcı bir hastalıktır. Hastalık etkeni, influenza A virüslerinin doğal konakçısı olan su kuşlarıdır. Türkiye, sulak alanların fazla olması sebebiyle su kuşları ve göçmen kuşların ana konaklama alanlarından. Özellikle göçmen kuşların göç yolları üzerinde bulunan ve kanatlı yetiştiriciliği yapılan bölgelerimiz kuş gribi açasından risk taşımaktadır. H5N1 enfeksiyonları günümüzde kanatlılarda olduğu gibi insanlarda da ölümlere yol açmaktadır. Hastalığın çıktığı bölgelerde hasta ve şüpheli hayvanların itlaf edilmesi en önemli kontrol yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, halk sağlığı, kuş gribi.

Avian Influenza and Effects on The Human Health

Summary: Avian influenza is an infectious disease with high mortality in poultry. Causative agent of the disease are waterfowls which are the natural hosts of influenza A viruses. Turkey, due to the excess of wetlands, is one of the main accommodation areas of waterfowls and migratory birds. Especially the regions on the migration routes of migratory birds and poultry breeding areas are at risk for avian influenza. Nowadays, H5N1 infections can cause death in poultry and humans too. Culling of sick and suspected animals is the most important control method of avian influenza disease in the infected areas.

Key words: Avian Influenza, epidemiology, public health.

1. Giriş

Kuş gribi, kanatlılarda yüksek mortalite ile seyreden bulaşıcı bir hastalıktır. İlk olarak 1878 yılında tanımlanan hastalığa “kanatlı-kümes vebası” ismi verilmiştir. Bu hastalığa sebep olan etkenin bir virüs olduğu 1901 yılında, memeli influenza A virüsü ile olan yakınlığı ise 1955 yılında tespit edilmiştir [26]. Sadece tip A influenza virüsü doğal olarak kuşlarda hastalığa sebep olur. Ancak virüsün 16 (H1-H16) hemagglutinin ve 9 (N1-N9) nöraminidaz aktivitesinin muhtemel kombinasyonlarını içeren tüm alt tipleri kanatlı türlerinden izole edilmiştir [1,30].

İnfluenza A virüsleri, Orthomyxoviridae familyasına ait RNA karakterinde virüslerdir ve hemagglutinin (HA) ile nöraminidaz (NA) aktivitesine göre tiplendirilmiştir. Günümüze kadar 16 HA (H1-16) ve 9 NA (N1-9) antijen içeren alt tipler tanımlanmıştır. Bazı alt tipler (H1N1, H2N2 ve H3N2) insanlar için tür spesifik olarak değerlendirilmektedir [30]. İnfluenza virüslerinin genomunda 8 tek şeritli negatif kutuplu RNA molekülü bulunur ve bu moleköl 10 proteini kodlar. RNA segmentleri nükleoprotein

(NP) ve viral polimerazların üç alt tipi ile (PA, PB1 ve PB2) sarılır ve oluşturdukları ribonükleoprotein (RNP) kompleksi RNA replikasyon ve transkripsiyonundan sorumludur. NP ve M proteinlerindeki antijenik farklılıklardan dolayı influenza virüsleri A, B ve C tiplerine ayrılır. Tüm kanatlı influenza virüsleri; A olarak ve hemagglutinin ile nöraminidaz aktivitesine göre alt tiplere ayrılmıştır [11].

İnfluenza A virüslerinin doğal konakçısı su kuşlarıdır [31]. Kuşlar arasında bulaşma direkt olarak, dışkı, kontamine hava, su, yem veya diğer materyaller ile indirekt yolla olabilir. Kuşlarda bu hastalık asemptomatik veya hafif seyirli bir solunum hastalığı şeklinde seyreder. Özellikle H5 ile H7 alt tipi kanatlı influenza A virüsleri piliçler ve hindilerde şiddetli hastalık tablosu oluşturur [16].

2. Avian İnfluenza Virüsleri ve İnfluenza Salgınları

Yakın tarih incelendiğinde; influenza virüs tiplerinin insanlığı üç büyük salgın ile etkiledikleri görölmüştür. Modern dönemdeki en ağır salgın 1918-1919

yıllarında “İspanyol Gribi” kaynaklı olmuştur ve dünya çapında yaklaşık 100 milyon kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Arşivlenmiş otopsi dokuları ve Alaska’da gripten ölen bir hastanın donmuş dokulardan yapılan incelemeler sonucunda etkenin H1N1 olduğu tespit edilmiştir. Filogenetik analizler sonucunda, 1957 ve 1968 yıllarında meydana gelen pandemilerden farklı olarak virüsün insan ve domuz gibi duyarlı memelilere direkt adaptasyon şeklinde hastalık oluşturduğu düşünülmektedir. [16,25,29].

Güneydoğu Asya’da 1957 ve 1968 yıllarında, kanatlı influenza virüsleri ile insan influenza virüsleri arasında genetik materyal transferi (reassortment) sonucunda oluşan yeni tip bir virüsün sebep olduğu salgınlar meydana gelmiştir [27]. Asya influenzası 1957 yılında görülmüştür ve insanlarda hastalık etkeni H1N1 olarak tespit edilmiştir. Yabani ördekleri etkileyen H2N2 virüsü ise insanlarda hastalığa neden olan virüsün omurgasını oluşturarak etkili olmuştur. Daha sonra H1N1 virüsü nedeni tespit edilemeden insan popülasyonu üzerinde etkisini kaybetmiştir. Benzer olarak 1968 yılında yaşanan salgın Hong Kong influenzası adını almıştır. Hastalık etkeni H3N2 virüsü olarak tespit edilmiş ve insanlarda H2N2 virüsünün de aynı anda dolaşımında olduğu bildirilmiştir. H3N2 virüsü bu salgından beri insanlarda tespit edilmemiştir [5].

Yüksek patojeniteye sahip influenza A virüsü (H5N1), ilk olarak 1996 yılında Çin’in Guandong eyaletinde bulunan evcil kazlardan izole edilmiştir [9]. Daha sonra birçok ülkede evcil ve yabani kanatlılar ile insanlarda hastalık meydana getirdiği bildirilmiştir [22].

Son 15 yıl içerisinde iki önemli kanatlı H5N1 ve H7N9 virüs tipi, tür bariyerini aşarak insanlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. İnsandan insana geçişe yönelik henüz kesin bilgiler bulunmamasına rağmen insanlar arasında bulaşmanın gerçekleşmesi önemli felaketlere yol açacaktır [17]. Bazı Asya ülkelerindeki kanatlılarda meydana gelen influenza A (H5N1) salgınları insan enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, meydana gelebilecek potansiyel salgınlar hakkında global dünyanın önemi artan bir endişesi olarak görülmektedir [16].

Çin’de 2013 yılında yeni bir kanatlı virüs tipi (H7N9) insanlarda hastalık oluşturmuştur. H5N1

tipi virüs, 2003 yılından beri 650 olgu meydana getirmiştir. H7N9 tipi virüsün ise sadece 1 yıl içerisinde meydana getirdiği olgu sayısı 400’dir. Bu durum nedeniyle H7N9 tip virüs kaynaklı enfeksiyonların dünyada büyük sorunlara neden olabileceği düşünülmektedir [17].

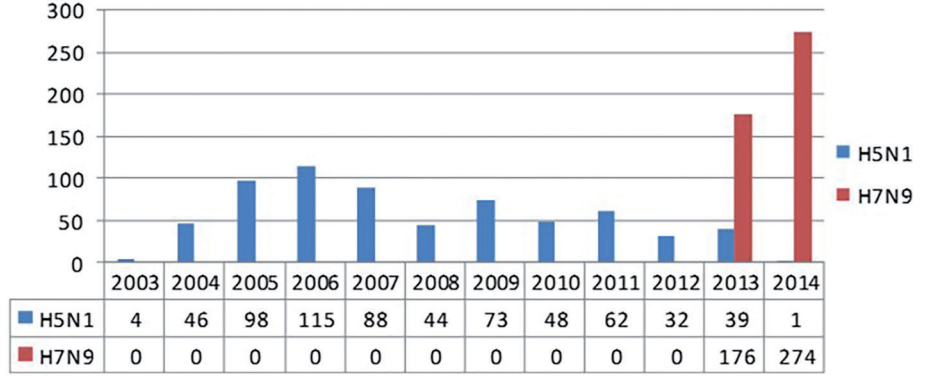
3. Epidemiyoloji

Enfekte hayvanlar ile yakın teması olan kişiler, hastalık açısından risk altındadır. Virüsün konak adaptasyon yeteneğinin fazla olması sebebiyle özellikle hasta kanatlılar ve yabani kuşlar ile beslenen kedi ve köpekler bulaşmada rol oynayabilir. Hastalığın insandan insana geçişi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak virüsün konak adaptasyon kabiliyetinin yüksekliği; insanlar arası bulaşma yönünden en önemli global endişelerden birini teşkil etmektedir [8].

H5N1 enfeksiyonları günümüzde kanatlılarda olduğu gibi insanlarda da ölümlere yol açmaktadır. Hong Kong’da Mayıs 1997’de kanatlılarda meydana gelen H5N1 enfeksiyonundan sonra 3 yaşında bir erkek çocuğu şiddetli pnömöni semptomları ile hayatını kaybetmiştir [28]. Aynı yıl Kasım ve Aralık aylarında insanlarda 17 olgu daha meydana gelmiştir ve bu olgulardan 5’i ölümle sonuçlanmıştır. Salgın sonucunda 1.5 milyon kanatlı itlaf edilmiştir. [7,34].

Kore’de 2003 yılında kanatlılarda H5N1 enfeksiyonuna rastlanmıştır [18]. Bu salgından sonra antijenik olarak birbirine yakın olan ve yabani kanatlılar tarafından taşınan bir virüs kaynaklı, Tayland, Vietnam, Japonya, Çin, Kamboçya, Laos, Malezya ve Endonezya’da kanatlılarda H5N1 enfeksiyonu meydana gelmiştir [16] (Tablo 1, Tablo 2).

H5N1 kaynaklı insan olguları en yüksek oranda 2006’da görülmüştür. Kanatlılarda meydana gelen salgınların kontrol altına alınması yoğun ve pahalı itlaflar sonucunda gerçekleşmiştir. Tayland, Vietnam ve Endonezya gibi ülkeler bu itlaflardan ekonomik olarak olumsuz etkilenmiştir. H7N9 kaynaklı olgular ise Mayıs 2013 tarihinden itibaren artmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda doğrulanmış olgulara ilişkin önemli epidemiyolojik veriler elde edilmiştir [17,19] (Tablo 3).

Tablo 1. H5N1 ve H7N9 kaynaklı insan olgularının yıllara göre dağılımı [17].**Tablo 2.** İnsanlarda Meydana Gelen H5N1 Olguların Epidemiyolojik Değerlendirmesi [6]

Epidemiyolojik Veriler	Hong Kong 1997 (n=18)	Tayland 2004 (n=17)	Vietnam 2004 (n=10)	Vietnam 2005 (n=10)	Kamboçya 2005 (n=4)
Yaş					
Ortalama	9.5	14	13.7	19.4	22
Yaş aralığı	1-60	2-58	5-24	6-35	8-28
Cinsiyet-Erkek					
	8 (% 44)	9 (% 53)	6 (% 60)	3 (% 30)	1 (% 25)
Hasta hayvanlar ile temas					
	11/16 (% 70)	14/17 (% 82)	8/9 (% 89)	6/6 (% 100)	3/4 (% 75)
Klinik semptomlar					
Ateş (>38)	17/18 (% 94)	17/17 (% 100)	10/10 (% 100)	10/10 (% 100)	4 / 4 (% 100)
Baş ağrısı	4 / 18 (% 22)	-	-	1 / 10 (% 10)	4 / 4 (% 100)
Myalji	2 / 18 (% 11)	9 / 17 (% 53)	0	2 / 10 (% 20)	-
Diyare	3 / 18 (% 17)	7 / 17 (% 41)	7 / 10 (% 70)	-	2 / 4 (% 50)
Abdom. ağrı	3 / 18 (% 17)	4 / 17 (% 24)	-	-	2 / 4 (% 50)
Kusma	6 / 18 (% 33)	4 / 17 (% 24)	-	1/10 (% 10)	0
Öksürük	12 / 18 (% 67)	16 / 17 (% 94)	10/10 (% 100)	10/10 (% 100)	4 / 4 (% 100)
Balgam	-	13 / 17 (% 76)	5 / 10 (% 50)	3 / 10 (% 30)	-
Boğaz ağrısı	4 / 12 (% 33)	12 / 17 (% 71)	0	0	1 / 4 (% 25)
Rinore	7 / 12 (% 58)	9 / 17 (% 53)	0	0	-
Solunum güçlüğü	1 / 18 (% 6)	13 / 17 (% 76)	10/10 (% 100)	10/10 (% 100)	-
Akciğerde infiltrat	11 / 18 (% 61)	17/17 (% 100)	10/10 (% 100)	10/10 (% 100)	4 / 4 (% 100)
Lenfopeni	11 / 18 (% 61)	7 / 12 (% 58)	-	8 / 10 (% 80)	1 / 2 (% 50)
Antiviral tedavi					
Amantadine	10 (% 56)	0	0	0	-
Ribavirin	1 (% 6)	0	2 (% 20)	0	-
Oseltamivir	0	10 (% 59)	5 (% 50)	10 (% 100)	-
Ölüm	6 (% 33)	12 (% 71)	8 (% 80)	8 (% 100)	4 (% 100)

Türkiye, sulak alanların fazla olması sebebiyle su kuşları ve göçmen kuşların ana konaklama alanlarındandır. Özellikle göçmen kuşların göç yolları üzerinde bulunan ve kanatlı yetiştiriciliği yapılan bölgelerimiz kuş gribi açısından risk taşımaktadır (Şekil 1). Türkiye’de H5N1 kaynaklı ilk salgın

Ekim 2005’de Balıkesir ili Manyas ilçesinde görülmüştür. Türkiye’de ikinci salgın Kasım 2005’de Iğdır ili Aralık ilçesinde görülmüştür ve köy tavukçuluğu yapılan 53 ile yayılmıştır. Yaklaşık 2.5 milyon kanatlı itlaf edilmiştir. Bu salgında kanatlılar ile teması bulunan 12 kişide H5N1 virüsü tespit

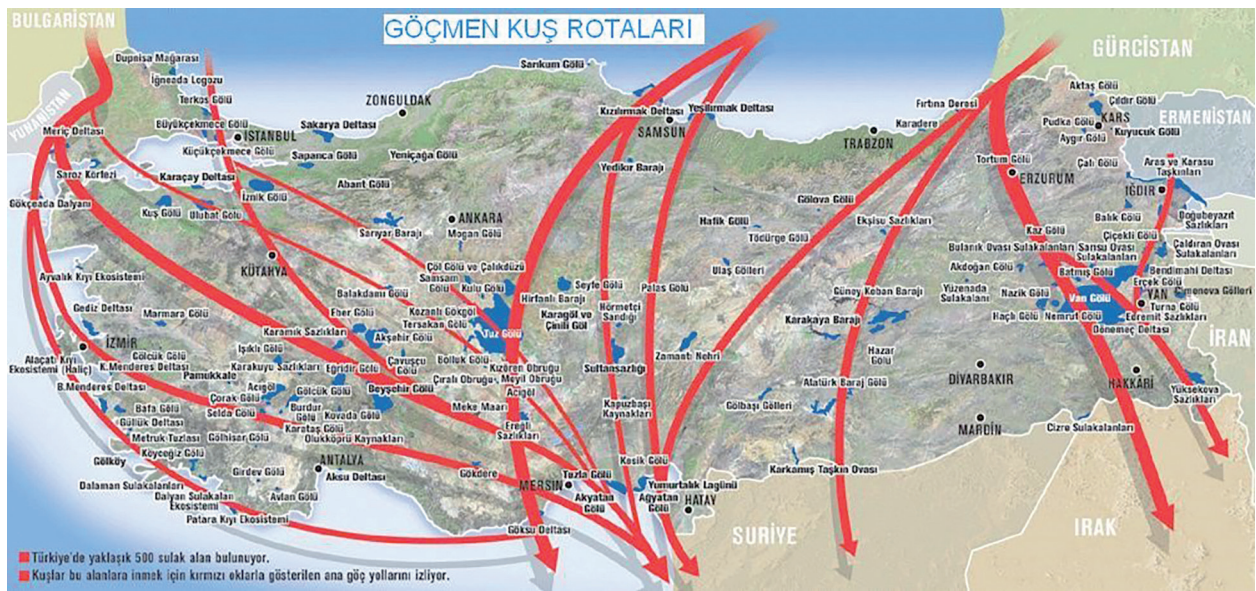
edilmiştir. Bu hastalardan çocuk olan 4 kişi hayatını kaybetmiştir. Türkiye’de 2008 yılında farklı illerde tespit edilen 7 kuş gribi salgını sonucu 7.069 kanatlı itlaf edilmiştir ve insanlarda herhangi bir olguya rastlanmamıştır. [4].

Tablo 3. Çin’de Meydana Gelen Doğrulanmış 82 H7N9 Olgusundan Elde Edilen Epidemiyolojik Veriler [19].

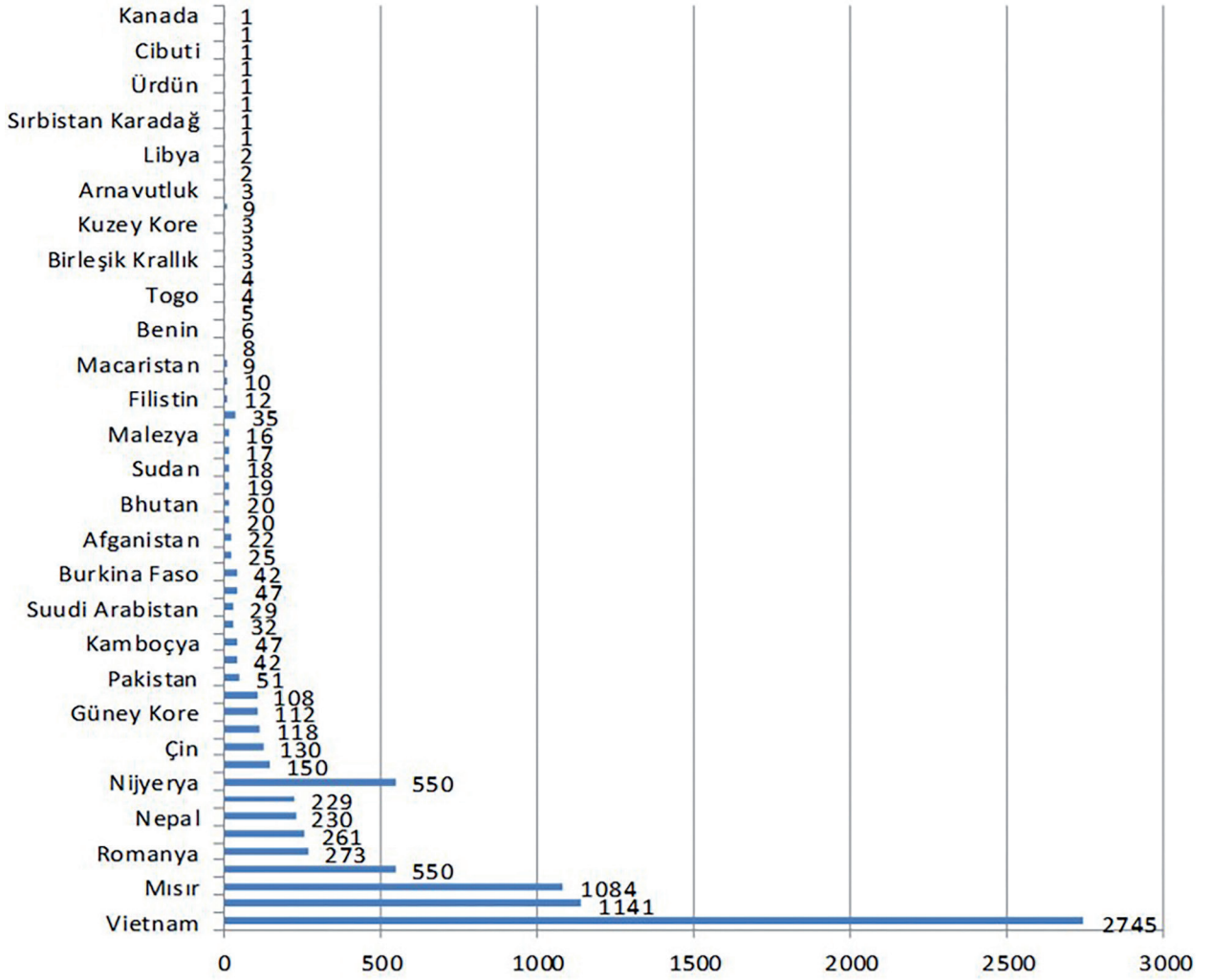
Epidemiyolojik Veriler	H7N9 ile Enfekte Hastalarda Durum (n=82)
Yaş (ort)	63
5 yaş altı	2 (% 2)
65 yaş ve üzeri	38 (% 46)
Cinsiyet-Erkek	60 (% 73)
İkamet türü	
Kent	69 (% 84)
Kırsal	13 (%16)
Kanatlı sektörü çalışanı	4 (% 5)
Hayvanlar ile temas	59/77 (% 77)
Piliç	45/59 (% 76)
Ördek	12/59 (% 20)
Güvercin	8 / 59 (% 14)
Bıldırcın	1 / 59 (% 2)
Kaz	1 / 59 (% 2)
Pet kuş	1 / 59 (% 2)
Yabani kuş	6 / 59 (% 10)
Domuz	4 / 59 (% 7)

Epidemiyolojik Veriler	H7N9 ile Enfekte Hastalarda Durum (n=82)
Kedi	2 / 59 (% 3)
Köpek	1 / 59 (% 2)
Hayvanlara maruz kalma tipi	
Kanatlılar ile direkt temas	34/59 (% 58)
Domuzlar ile direkt temas	2 / 59 (% 3)
Canlı kanatlı satış yerini ziyaret	38/59 (% 64)
H7N9 tespiti için kullanılan yöntem	
Virüs izolasyonu	7 (% 9)
Nükleik asit tespiti	79 (% 89)
Serolojik test	2 (% 2)

Türkiye’de yaklaşık 7 yıl aradan sonra H5N1 kaynaklı kuş gribi salgınları tekrar görülmeye başlamıştır. Kastamonu, Balıkesir ve Manisa illerinde Nisan/Mayıs 2015 tarihlerinde meydana gelen salgınlarda 2.048.083 kanatlı etkilenmiş bunlardan 322’si ölmüştür ve 2.047.761 kanatlı itlaf edilmiştir [22]. (Tablo 4, Tablo 5). Türkiye’de kuş gribi hastalığı ile mücadele önlemleri kapsamında yasal mevzuatta belirtildiği şekliyle en etkili mücadele yöntemi; hasta hayvan ve bu hayvanlardan elde edilen ürünlerin imhasıdır [2]. Kuş gribi hastalığında, hastalıktan şüphe edilmesi sebebiyle veya laboratuvarında hastalığın varlığı tespit edildikten sonra öldürülen hayvanların takdir edilecek kıymetlerinin tamamı tazminat olarak ödenir [3].



Şekil 1. Göçmen Kuşların Türkiye Üzerinden Geçiş Rotaları [4].



Tablo 4. 2003 Yılı Sonu ile 17 Mayıs 2016 Tarihi Arasında Kümes Hayvanlarında Bildirilen Kuş Gribi (H5N1) Salgınları [22].

Tablo 5. Türkiye’de 2005-2015 Yılları Arasında Kanatlı Hayvanlarda Meydana Gelen H5N1 Salgınları [23].

Yıl	Salgın Sayısı	Hastalıktan Etkilenen Kanatlı Hayvan Sayısı	Hastalıktan Ölen Kanatlı Hayvan Sayısı	İtlaf Edilen Kanatlı Hayvan Sayısı
2005	2	4.186	2.914	11.289
2006	200	582.117	4.836	630.773
2007	17	23.956	387	23.569
2008	7	7.214	141	7.069
2009	-	-	-	-
2010	-	-	-	-
2011	-	-	-	-
2012	-	-	-	-
2013	-	-	-	-
2014	-	-	-	-
2015	3	2.048.083	322	2.047.761
Toplam	229	2.665.556	8.600	2.720.461

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne rapor edilen verilere göre 2003/2015 yıllarını kapsayan dönemde dünyada H5N1 enfeksiyonundan etkilenen kişi sayısı 842'dir. Bu olgulardan 447'si ölümlü sonuçlanmıştır [33].

4. Semptomlar

Hasta hayvanlarda vücut ısısı yükselir, tüyler kabarır, iştahsızlık, depresyon, şiddetli ishal görülür. Konjunktiva şişmiş ve kırmızı renktedir, bazı olgularda göz kapakları kapanabilir. Sakal, ibik ve göz çevresinde ödem ve siyanoz şekillenir. Ödem boyun ve göğüs bölgesine de yayılabilir. Mortalite çok yüksektir. Hasta hayvanlarda iki gün içerisinde kitle halinde ölümler görülür. Yumurta veriminde azalma-durma ve şekilsiz yumurta oluşumu vardır [10].

İnsanlarda en önemli semptom yüksek ateştir ve grip benzeri semptomlar görülür. Bazı hastalarda ishal, kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı, burun ve diş etlerinde kanama gibi semptomlar bildirilmiştir. Ölüm genellikle solunum yetmezliği nedeniyle olmaktadır. Hastalıkta mortalite oranının da yüksek olduğu görülmüştür [6] (Tablo 2).

5. Kuş Gribinin Gıda Güvenliği ve Halk Sağlığı Açısından Önemi

H5N1 virüsü varlığı üzerine yapılan araştırmalar sonucunda; etkene dondurulmuş ördek etinde ve kontamine yumurta bileşiminde rastlanmıştır. Deneysel olarak enfekte edilen kanatlıların kalça ve göğüs etleri ile kemik, kan ve yumurtada da etken tespiti yapılmıştır. Ancak kuş gribi virüsünün iyi pişirilmiş kontamine kanatlı ürünleri tüketimine bağlı olarak hastalık meydana getirdiğine yönelik herhangi bir kanıt bulunmamaktadır [8].

Yüksek patojeniteye sahip influenza virüsleri, evcil ve yabani kanatlılarda nadir olarak görülür. Hastalık ortaya çıktığında ise veteriner, medikal ve halk sağlığı alanlarında ciddi problemler meydana getirir. Hong Kong'da 1996-1997 yıllarında kanatlılarda ve insanlarda hastalık oluşturan H5N1 salgınları ile Hollanda'da 2003 yılında görülen H7N7 salgını, virüsün mutasyona uğrama özelliği sayesinde insanlarda pandemilere yol açabileceği endişelerini artırmıştır. Böyle bir pandeminin meydana gelmesi halinde insandan insana bulaşma ile

birlikte yüksek mortalite oranlarında salgınlar ortaya çıkabilir. Önemli influenza pandemilerinden olan ve 2009 yılında meydana gelen H1N1 salgını, virüsün kanatlı, insan ve domuzlara ait influenza A virüs genlerini içeren mutasyona uğramış şekli olarak yeniden önem kazanmıştır. Günümüzde, kanatlı influenza virüsleri, H5, H7 ve H9 gibi alt tipleri ile potansiyel pandemi oluşturarak insan tür bariyerini aşıp sporadik enfeksiyonlar oluşturma endişesi yaratan etkenlerdir [8].

6. H5N1 Virüsünün Tespiti

Virüs izolasyonu, virüs karakterizasyonu için altın standart olmasına rağmen, rutin laboratuvar uygulamalarında şüpheli insan influenza virüslerinin belirlenmesi, viral antijenlerin immünokromatografik veya immünoflüoresant yöntemler kullanılarak incelenmesi ile yapılabildiği gibi solunum sisteminden alınan örneklerde, viral nükleik asidin tespiti ile (reverse transcriptase (RT) PCR yöntemi kullanılarak) de gerçekleştirilebilir. Ticari olarak satılan ELISA kitleri, nükleoprotein gibi korunmuş viral antijenlere karşı üretilen antikorların belirlenmesinde kullanılabilir. Epidemiyolojik çalışmaların hızlı yapılması ve enfeksiyon kontrolünün sağlanması amacıyla avian influenza virüs tespitinde daha fazla oranda alt tip tespiti yapmak zorunludur. Bu nedenle virüs alt tiplerinin belirlenmesine yönelik RT PCR yöntemleri kullanılmalıdır [14].

6.1. Virüs İzolasyonu

Kanatlı influenza virüslerinde izolasyon, insan influenza virüslerine benzer olarak embriyolu yumurta ve hücre kültürleri ile yapılabilir. Madin Darby canine kidney (MDCK) hücreleri ve rhesus monkey kidney (LLC-MK2) hücre kültürleri bu amaçla kullanılabilir. İzolasyonda laboratuvar güvenliğine dikkat edilmelidir. Seviye 3 ya da daha üzeri bir biyogüvenlik seviyesi seçilmelidir. Hücre kültürlerinde meydana gelen sitopatolojik etkiler spesifik değildir. Bu nedenle influenza A virüsünün temel identifikasyonu immünoflüoresant boyama tekniği ile nükleoproteine karşı şekillenen monoklonal antikorların tespiti ile yapılır. Daha fazla HA ve NA alt tip tespiti için kültür sıvısından alt tip-spesifik RT PCRs ile doğrulama yapılabilir [16].

6.2. Antijen Tespiti

Klinik örneklerden influenza A viral antijenlerinin tespiti, direkt immünoflüoresant ve hızlı kromatografik yöntemler ile özellikle insan influenzasında hızlı teşhis sağladığı için kullanılabilir. Ancak bu yöntemlerin kanatlı influenzasında kullanımları düşük duyarlılıkları sebebiyle sınırlı olmuştur. Ayrıca antijen tespit kitleri ile immünoflüoresant ve kromatografik yöntemlerin influenza tiplerinin ayırımında etkili olmadıkları görülmüştür [24]. Bu duruma karşın H5N1 spesifik antijen tespit kitleri de geliştirilmiştir [15].

6.3. Reverse transcriptase PCR

Kültür ve antijen tespit yöntemleri ile karşılaştırıldığında RT PCR, viral nükleik asit tespitinde duyarlı ve spesifik teşhis imkanı sağlamaktadır. RT PCR, Hong Kong ve Güneydoğu Asya'da meydana gelen H5N1 salgınlarında önemli bir rol oynamıştır. Bu yöntemde birkaç saat içerisinde sonuç alınabilmesi en önemli avantajdır. Kontaminasyon ve yanlış pozitif sonuçlar yöntemin dezavantajları olarak sıralanabilir [34].

6.4. Seroloji

Avian influenza salgınları sırasında alt tip spesifik antikorların tespiti özellikle epidemiyolojik çalışmalar açısından önemlidir. Hemagglutasyon inhibisyon testi, insan influenza virüslerine karşı şekillenen antikorların belirlenmesinde altın standart olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem kanatlı influenza virüslerine karşı insanlarda şekillenen antikor tespitinde etkili olmamaktadır [16].

7. Tedavi

7.1. Antiviraller

Oseltamivir ve zanamivir gibi antiviral ilaçlar insanlarda meydana gelen hastalıklarda; influenza virüs türleri üzerine nöraminidaz aktiviteleri ile etkilidir. Bu ajanlar influenza matris protein 2 iyon kanalını bloke ederler. Nöraminidaz inhibitörleri virüsün konak hücreden çıkışını durdurur ve kandaki miktarını azaltır. H5N1 enfeksiyonundan kurtulan hayvanların kanında kurtulamayanlara göre daha az virüs bulunduğu görülmüştür [21]. Oseltamivirin doğrulanmış ve şüpheli kuş gribi enfeksiyonlarında kullanılması tavsiye edilmektedir [12].

7.2. İmmunolojik Terapiler

Ebola, SARS ve H1N1 gibi hastalıkların tedavisinde iyileşme gösteren hastalardan elde edilen plazma kullanılabilir [13,20].

8. Korunma

İnsanlarda H5N1 salgınları sporadik olarak özellikle Güneydoğu Asya'da devam etmektedir. Bazı Asya ülkelerinde ise H7N9 kaynaklı salgınlar görülmektedir [17]. Kuş gribinin kanatlı ve yabani kanatlılar arasında semptomatik veya asemptomatik enfeksiyon şeklinde yayılım göstermesi sebebiyle kontrolü oldukça zordur. Hastalığın çıktığı bölgelerde hasta ve şüpheli hayvanların itlaf edilmesi en önemli kontrol yöntemidir. WHO tarafından kuş gribinin kontrolü amacıyla çeşitli öneriler sunulmuştur [32].

I. Biyogüvenlik uygulamaları: Virüsün doğal konakçıları yabani kanatlılardır. Yabani kanatlılar virüsü semptom göstermeden taşıyabilir. Bu nedenle yabani kanatlılar ve bunların atıkları ile evcil kanatlıların hiçbir şekilde teması olmamalıdır. Piliç, ördek ve domuz ayrı bölümlerde yetiştirilmelidir. "Hepsi-içeri, Hepsi-dışarı" programı uygulanmalıdır.

II. Canlı hayvanların satışının yapıldığı yerler hastalıkların yayılmasında kritik noktalar. Çiftlikten pazar yerlerine yapılan transfer hastalığın dağılımını da genişletir. Güvenli nakliyat, hijyen ve temizlik uygulamaları, hastalıkların tespitinin önceden yapılması hastalığın yayılmasını önlemek bakımından önemlidir.

III. Aşılama yeni salgınların önlenmesi ve çevredeki virüs yoğunluğunun azaltılması amacıyla kullanılmalıdır. Aşılama ile hayvanlarda hastalığa karşı direnç oluşur ve hastalık bu şekilde kontrol altına alınarak insan ve kanatlılarda enfeksiyon riski azaltılabilir.

IV. Halk kuş gribi ve hastalığın meydana gelme aşamaları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalıktan etkilenen bölgelerde kanatlılar ile temas kesilmelidir. Çocuklar kanatlıların tüy ve atıklarından uzak durmalıdır. Riskli bölgelerden gelen kanatlılar insan gıdası olarak kullanılmamalıdır.

V. Meydana gelen salgınlar ve hastalık hakkında elde edilen bilgiler diğer ülkeler ile paylaşılmalıdır. Hastalığın epidemiyolojisi ve virüsün genotipi

koruma ve kontrol önlemlerinin etkili şekilde yürütülmesi için gereklidir.

VI. Yasal düzenlemeler ile hastalığın oluşmasını önleyici tedbirler uygulamaya konulmalıdır.

Kaynaklar

- Alexander, DJ (2000): A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*, 74: 3-13.
- Anon. (2011): Tavuk Vebası Hastalığına Karşı Korunma ve Mücadele Yönetmeliği. Resmi Gazete, sayı: 28044. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/09/20110904-1.htm>. Erişim Tarihi: 31.05.2016
- Anon. (2012): Hayvan Hastalıklarında Tazminat Yönetmeliği. Resmi Gazete, sayı: 28173. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/01/20120114-11.htm>. Erişim Tarihi: 31.05.2016
- Anon. (2015): Kuş Gribiyle Mücadele. <http://www.kusgribi.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFA6AA84981B2EFA26CBDF5F1B259F>. Erişim Tarihi: 31.05.2016
- Bean WJ, Schell M, Katz J, Kawaoka Y, Naeve C, Gorman O, Webster, RG (1992): Evolution of the H3 influenza virus hemagglutinin from human and nonhuman hosts. *Journal of Virology*, 66: 1129-38.
- Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Nguyen TK, Nguyen TH, Tran T.H, et al. (2005): Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *The New England Journal of Medicine*, 353: 1374-1385.
- Chan PK (2002): Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*, 34(2): 58-64.
- Chmielewski R, Swayne DE (2011): Avian influenza: Public health and food safety concerns. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2: 37-57.
- Duan L, Bahl J, Smith GJD, Vijaykrishna D, Zhang LJ, Zhang JX, Li KS, Fan XH, Zhang JX, Huang K, et al. (2008): The development and genetic diversity of H5N1 influenza virus in China, 1996-2006. *Virology*, 380: 243-254.
- Easterday BC, Hinshaw VS, Halvarson DA (1997): Influenza. p: 583-605. In: *Diseases of Poultry*. Ames, Iowa, USA,
- Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B, Osterhaus AD (2005): Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *Journal of Virology*, 79: 2814-2822.
- Govorkova EA, Ilyushina NA, Boltz DA, Douglas A, Yilmaz N, Webster, RG (2007): Efficacy of oseltamivir therapy in ferrets inoculated with different clades of H5N1 influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 51:1414-1424.
- Herbreteau CH, Jacquot F, Rith S, Vacher L, Nguyen L, Carbonnelle C, Lotteau V, Jolivet M, Raoul H, Buchy P, Saluzzo JF (2014): Specific polyclonal F(ab')₂ neutralize a large panel of highly pathogenic avian influenza A viruses (H5N1) and control infection in mice. *Immunotherapy*, 6(6): 699-708.
- Hien TT, de Jong M, Farrar J (2004): Avian influenza-a challenge to global health care structures. *The New England Journal of Medicine*, 351: 2363-5.
- Ho HT, Qian HL, He F, Meng T, Szyportia M, Prabhu N, Prabhakaran M, Chan KP, Kwang J (2009): Rapid detection of H5N1 subtype influenza viruses by antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay using H5- and N1-specific monoclonal antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology*, 16: 726-732
- Jong MD, Hien TT (2006): Avian influenza A (H5N1). *Journal of Clinical Virology*, 35: 2-13.
- Lazarus R, Lim PL (2015): Avian influenza: recent epidemiology, travel-related risk, and management. *Current Infectious Disease Reports*, 17: 456.
- Lee CW, Suarez DL, Tumpey TM, Sung HW, Kwon YK, Lee YJ, Choi JG, Joh SJ, Kim MC, Lee EK, Park JM, Lu X, Katz JM, Spackman E, Swayne DE, Kim JH (2005): Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea. *Journal of Virology*, 79: 3692-3702.
- Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. (2013): Preliminary report: epidemiology of the avian influenza A (H7N9) outbreak in China. *N Engl J Med* 2013; published online April 24. DOI:10.1056/NEJMoa1304617
- Mupapa K, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K, Bwaka A, Kipasa M, Colebunders R (1999): Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 179 (1): 18-23.
- Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Bee JL, Khuwaitir SA, Mamun A, Anovadiya Ap, Baumgartner EA, Baez C, Bassetti M, Beovic B, Bertich B, Bonmarin I, Booy R, Aburto VHB, Bungmann H, Coo B, Carratala C (2014): Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(5): 395- 404.
- OIE (World Organisation for Animal Health) (2015a): Uptade on avian influenza in animals (type H5 and H7). <http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/2016/> Erişim Tarihi: 31.05.2016
- OIE (World Organisation for Animal Health) (2015b): Final report in Turkey (15.08.2015):http://www.oie.int/wahis_2/temp/reports/en_fup_0000018430_20150817_144257.pdf Erişim Tarihi: 31.05.2016
- Peiris JS, Yu WC, Leung CW, Cheung CY, Ng WF, Nicholls JM, Ng TK, Chan KH, Lai ST, Lim WL, Yuen KY, Guan Y (2004): Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet*, 363: 617-619.
- Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG (2004): Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus. *Nature Reviews Microbiology* 2: 909-14.
- Schafer W (1955): Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die viren der influenza und klassischen Geflügelpest. *Zeit Naturforsch* 10b: 81-91.
- Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, Rott R (1978): On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2. *Virology* 1978: 87:13-20.
- Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, Perdue M, Swayne D, Bender C, Huang J, Hemphill M, Rowe T, Shaw M, Xu X, Fukuda K, Cox N (1998): Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 279: 393-396.
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG (1997): Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science*, 275: 1793-1796.
- Thanh TT, van Doorn HR, de Jong MD (2008): Human H5N1 influenza: current insight into pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry Cell Biology*. 40: 2671-2674.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y (1992): Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*, 56: 152-79.
- World Health Organisation (WHO) (2005): Measures To Stop the Spread of Highly Pathogenic Bird Flu At Its Source. http://www.who.int/foodsafety/publications/stop_spread_bird_flu/en/ Erişim Tarihi: 31.05.2016
- World Health Organisation (WHO) (2015): Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20150501CumulativeNumberH5N1cases.pdf?ua=1. Erişim Tarihi: 31.05.2016
- Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shortridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ETF, Sung R, Cheng AFB (1998): Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 351: 467-71.