

Kuş gribi Avian influenza

Ahmet Faik Öner

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Özet

Avian influenza A (H5N1) virüsünün son yıllarda kuşlar ve kümes hayvanlarında hızlıca yayılması tüm dünyada insanlarda hastalık açısından tehdit oluşturmaktadır. Bu yazıda avian influenza virüsünün epidemiyolojisi, virolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi ele alınmaktadır. H5N1 virüsü ciddi pandemilere yol açabilir ve olası bir pandemi için en kuvvetli aday olarak görülmektedir. Pandemi hazırlığında en önemli iki önlem antiviral ilaçların stok edilmesi ve aşılama. (Türk Ped Arş 2007; 42: 46-51)

Anahtar kelimeler: Avian influenza A, kuş, kümes hayvanı, pandemi

Summary

Recent spread of avian influenza A (H5N1) virus to poultry and wild birds has increased the threat of human infections with H5N1 virus worldwide. In this review, the epidemiology, virology, clinical and laboratory characteristics and management of avian influenza is described. The virus has demonstrated considerable pandemic potential and is the most likely candidate of next pandemic threat. For pandemic preparedness, stockpiling antiviral agents and vaccination are the most important intervention measurements. (Turk Arch Ped 2007; 42: 46-51)

Key words: Avian influenza A, bird, poultry, pandemy

Kuş gribi, avian influenza (H5N1), tavuk vebası, "Bird flu", "Avian flu", "Chicken flu" sinonim isimleri ile bilinen, göçmen kuşlar ile dünyanın birçok ülkesine dağılan, evcil kanatlılarda ölümcül salgınlar yapabilen ve bu salgınlar sırasında teması olan insanlara bulaşabilen ve genelde pnömoni ve dispne ile seyreden çok ölümcül "zoonotik" bir hastalıktır.

İnfluenza virüsü orthomyxoviridae ailesinden, ortalama 100 nm çapında, yuvarlak, ipliksi yapıda, tek sarmallı, segmentli bir RNA virüsüdür. Nükleoproteinlerindeki antiijenlere göre A, B ve C tiplerine ayrılır. İnfluenza A klinikte en önemli tiptir. İnfluenza B hafif klinikle seyreder. İnfluenza C ise daha çok ateşsiz soğuk algınlığına benzer bulgularla seyreder (1-6).

İnfluenza virüsü bünyesindeki hemaglütinin (H= 1-16 olmak üzere 16 çeşit) ve nöraminidaz (N=1-9 olmak üzere 9 çeşit) enzimlerinin antiijenik yapısına göre isimlendirilir (7). Virüse karşı oluşan antikorlar genelde hemaglütinin ve nöraminidaz'a karşı oluşur. Dolayısıyla hemaglütinin ve nöraminidaz bağışıklamada büyük öneme sahiptirler. Virüsleri tanımlamada influenza tipi/kaynak aldığı canlı (insan hariç)/elde edildiği yer/alt tip numarası/elde edilme yılı/ (parantez içinde influenza alt tipi) şeklinde tanımlama

yapılır. Örneğin: influenza- A/duck(ördek)/Vietnam/11/04 (H5N1). İnfluenza virüsü çok geniş bir yelpazede birçok canlı türünde hastalık yapabilir. Ekolojik açıdan en büyük havuz kuşlardır. Kuşlar bütün influenza tiplerini, çoğunlukla hasta olmadan taşımakta veya bazen bunlarla hasta olmaktadır.

Çeşitli canlılar ve bunlarda görülen virüslerin antiijenik tipleri şunlardır:

İnsanlar: H1, H2, H3 ve N1, N2

Domuzlar: H1, H3 ve N1,N2

Atlar: H3N8, H7N7

Deniz memelileri: H1, H3, H4, H7, H13

Sansargiller: H10

İnfluenza A virüsünün önemli bir özelliği de farklı türlerle özgü alt grupların, birbirinden kalıtsal içeriğin alışverişine açık ve farklı bir virüsün oluşmasına son derece uygun olmasıdır. Oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsünden gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir. Memeli ve kuş virüsleri için özgül hücre almaçlarının (reseptörlerinin) bir arada olduğu gösterilmiş olan domuzlar ve insanlar kuş virüslerine maruz kalmakla yepyeni bir alt tipin ortaya çıkmasına yol açabilirler (8,9). Bu şekilde değişime uğrayan virüs yeni pandemi ve sal-

gınlara yol açabilmektedir. Antijenik değişim en sık influenza A, az miktarda influenza B'de olur. İnfluenza C' de ise değişim olmaz. Bu değişimler antijenik "drift" ve kayma başlıkları ile ele alınır.

Antijenik "drift": Daha çok H ve kısmen de N'de nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan küçük değişikliklerdir. İnfluenza A virüsü her bir çoğalmada ortalama bir nükleotidinde değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerle yeni suşlar ortaya çıkar ve sonuçta "drift" ile ortalama her üç yılda bir olan yeni salgınlara yol açabilir (10, 11).

Antijenik kayma

Bir konağı enfekte eden farklı virüsler arasında bir veya daha fazla yeni RNA kısmının yeniden yapılanmasıyla oluşur. Yeni bir H ve N içeren bir virüs alt tipi sentezlenir. Kayma ile 10-40 yılda bir olabilen pandemilere, insanları etkileyen yeni suşların oluşmasına ve önceki yıla ait suşlarla yapılan aşının etkisiz kalmasına neden olurlar.

Tarihsel olarak incelendiğinde son 300 yılda 10-13 kadar, 20. yüzyılda ise 9-39 yıl arayla antijen "kayma"sı sonucu ortaya çıkan yeni virüs alt tiplerine bağlı üç büyük grip salgını olmuştur.

1918-1919 yıllarındaki H1N1 (İspanyol gribi) pandemisinin 20- 40 milyon (bazı verilere göre 50-100 milyon) kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (12). Ardından 1957-1958 H2N2 (Asya gribi), 1968-1969 H3N2 (Hong Kong gribi) pandemileri olmuş ve 1977-1978 döneminde H1N1 tekrar dolaşıma başlamıştır. Halen dünya üzerinde H3N2 ve H1N1 virüsleri dolaşmaktadır. Bundan sonra da yeni pandemilerin olması kaçınılmaz gibi görünmektedir. Olası bu pandemilerde en büyük adaylardan birisi H5N1 suşudur. Avian influenza yaklaşık yüz yıldan beri bilinmektedir. Tavuklarda ilk kez İtalya'da gösterilmiştir (13). 1959'da tavuk vebası hastalığının avian influenza (H5N1) olduğu belirlenmiş, 1997'de ise ilk kez Hong-Kong'da insanda enfeksiyon belirlenmiştir. Bu tarihten itibaren H5N1 suşu giderek daha fazla zarar verme ve bulaşıcılık özelliği kazanmış ve özellikle Güney Doğu Asya'da birçok insanın ölümüne yol açmıştır. Coğrafi olarak bu yöreden farklı olarak Türkiye'nin doğusunda 2006 başlarında ortaya çıkan kuş gribi salgını olayın dünyanın sadece belirli yöresine sınırlı olmadığını ve özellikle göçmen kuşlar yoluyla dünyanın her tarafına yayılabileceğini göstermiştir (14-18).

İnsan gribi (human influenza) deyimi insanlarda sık görülen influenza alt tiplerini içermektedir. İnsanlarda bilinen üç alt tip vardır. Bunlar; H1N1, H2N2, ve H3N2 tipleridir. Bugün için H1N1 ve H3N2 suşları dolaşımdadır.

Patojeniz

Virüs solunum yolu epitel hücrelerine yapışır. İnsan influenza virüsü solunum yolu epitelindeki siyalik asit bölgesine yapışır. Burada hemaglütinin epitel hücresine yapışır, nöraminidaz ise solunum yollarındaki müsini parçalar. Müsin önemli bir hemaglütinin engelleyicisidir. Nöraminidaz virüsün enfeksiyonlu hücreden çıkışını sağlar. İnfluen-

za, solunum yolu epitel hücrelerinde önce hücre çekirdeğinde çoğalır, daha sonra sitoplazmaya geçer, buradan da komşuluk yoluyla diğer hücrelere geçer. Virüs solunum yolu epitelinde siliyer işlevlerin bozulmasına, mukus salgısının azalmasına ve hücrelerin dökülmesine neden olur. Bu çoğalma ve geçişler solunum yolu epiteline özgüdür. Virüs'ün diğer organlarda bulunmasına karşın, özellikle akciğerlerde ve bağırsaklarda etkin çoğalması gösterilmiştir. Mukoza hasarı genelde 10-14 gün, viral atılım ise 5-10 gün sürer. İnflüzanın oluşturduğu histopatolojik değişiklikler bakteriyel enfeksiyonlara kapı açar. İnfluenza ayrıca miyokardit, miyozit ve asetil salisilik asit tedavisi alanlarda Reye sendromuna yol açabilir. Virüse karşı immünitede yerel IgA yapısında antikorların önemli rolü vardır. Ancak ölçülebilen IgA düzeyleri kısa sürelidir ve genellikle belirti veren bir influenza enfeksiyonu 3-4 yılda bir meydana gelir (19-22).

Bulaş

Göçmen su kuşları virüsü bağırsaklarında taşırlar ve genellikle hastalanmazlar veya hastalığı hafifçe geçirirler. Salya, burun akıntısı ve dışkılarıyla doğrudan veya bu salgımlarla kirletilen maddelerle temas eden evcil kanatlı hayvanlar hastalığa yakalanırlar. Bulaşmış gübrenin bir gramı bir milyon kuşa bulaştıracak kadar virüs tanesi içerir.

Virüs soğuk gübrede en az 3 ay, 22 °C'de 4 gün, 0 °C'de 30 gün etkinliğini korur. 56 °C'de 3 saat, 60 °C'de 30 dakikada etkinliğini yitirir. Formalin ve iyot gibi yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara duyarlıdır. Kanatlı hayvanlarda kuluçka süresi 3-5 gündür ve %100 ölümcüldür.

İnsana bulaş, hasta kanatlılara, hasta kanatlıların çıkartılarına doğrudan temasla veya hasta kanatlıların çıkartılarının el ile ağız ve buruna bulaştırılması şeklinde olur. Virüs yakın temasla bulaştığı gibi küçük parçacıklar halinde havada birkaç km yol alabilir ve solunum yoluyla da bulaşabilir. H5N1 virüsünün insanlar arasında tutunabilmesine karşın bir dereceye kadar etkili bir engelin bulunduğu açıktır. Bu engel, gen segmentlerinden bir ya da bir kaçıyla ilişkilidir. Bilindiği gibi influenza virüsleri solunum yolunda siyalik asit kalıntılarına hemaglütinin vasıtasıyla bağlanır. Bu bağlanma; insan influenza virüslerinde siyalik asit α -2,6 galaktoz, kuş virüslerinde ise siyalik asit α -2,3 galaktoz bağlantıları şeklinde olmaktadır. Shinya ve ark. (23), insan influenza almaçlarının daha çok üst solunum yolunda olmakla birlikte, akciğerlerde trakea ve bronşlarda da olduğu, ancak alt solunum yollarına doğru gidildikçe almaç sayısının belirgin şekilde azaldığını, buna karşın avian influenza almaçlarının ise daha çok alveol ve bronşiyol düzeyinde olduğunu, üst solunum yollarında ise oldukça az olduğunu göstermişlerdir. Bu önemli çalışma avian influenza virüsünün insandan insana bulaşmasının için zor olduğu ve neden daha çok pnömoni ile seyrettiği sorularına ışık tutmuştur.

İnsandan insana bulaş

Güney Doğu Asya'da kuş gripili olguların bakımını yapan hasta yakınlarında ve sağlık çalışanlarında hayvan teması olmadığı halde hastalık gelişmiştir. Hastane çalışanı ile ilgili yapılan çalışmalarda sayıca az olsa da belirgin hastalık ortaya çıktığı, H5N1'e karşı antikor yanıtının oran olarak az veya olmadığı bildirilmiştir. Hollanda'da 2003 salgınında üç kişide H7N7 suşunun insandan insana bulaştığını gösteren kanıtlar bulunmuştur. Bugün için bu hastalara hizmet veren sağlık çalışanına bulaşma olasılığı çok düşük olsa da koruyucu önlemler mutlaka önerilmektedir (24-29).

Klinik

Kuluçka Süresi 2-4 gündür, bu süre 17 güne kadar uzayabilir.

Belirti ve bulgular

H5N1 enfeksiyonunda belirtiler ve bulgular insan influenza enfeksiyonundaki (ateş, halsizlik, kas ağrısı, burun akıntısı, boğazda yanma, yutakda hiperemi, öksürük vs.) gibidir. Ancak grip belirtilerine ek olarak akciğer tutulumuna ait bulgular (taşıpne, dispne, dinlemekle "ral" veya "ronkus") ön plana çıkar. Hastaların bir kısmında diyare görülebilir. Ayrıca ilerlemiş olgularda böbrek yetersizliği, kalpte genişleme, aritmi şeklinde kalp tutulumu, çoklu organ yetersizliği, ansefalopati, ansefalit görülebilir (14-18).

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk kliniğinde 2006 salgınında izlediğimiz olgular bazı özellikleri açısından ilginçti. İlk başvuran dört kardeş hastanemiz çocuk acil birimine kabul edildiğinde göze çarpan önemli özellikleri ateşle birlikte çok şiddetli kas ağrısı ve halsizlik yakınmaları idi. Hastalar tartılmak için teraziye alındıklarında ayakta duramayacak kadar halsizlerdi. Fizik muayenede akciğer dinleme bulguları çok belirgin olmamakla birlikte radyolojik incelemede belirgin şekilde yaygın pnömoni bulguları vardı ve bu bulgular kısa sürede çok hızlı ilerlemekteydi. Yine hastalıklı tavuklara temas edip, gözyaşını silen bir hastamızda konjunktivit gelişmişti. Bu daha önce H5N1 enfeksiyonunda alışılmış bir bulgu değildi. Resim 1'de şifa ile sonuçlanan bir olgumuza ait akciğer grafileri görülmektedir.

Sağlık Bakanlığı hastalığın tanımlanması ve yaklaşımında uygulamalı bilgiler içeren rehber hazırlamıştır. Rehber temas öyküsü ve belirtilere göre sınıflama yapmıştır. Buna göre:

Riskli Temas: Son on gün içinde:

- Hasta veya ölü kanatlı hayvanların;
 - Tüyüne dokunmak veya yolmak,
 - Çıkartılarına veya bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak,
 - Kesmek ve pişirmek için hazırlamak,
 - Bulunduğu kapalı ortamda en az bir saat bulunmak.

b) H5N1 pozitif olduğu kesinleşmiş veya şüphelenilen hasta insanlarla yakın temasta bulunmak, çıkartılarına maruz kalmak veya bu çıkartılarla kirlenmiş yüzey ve eşyalara dokunmak.

c) Sağlık ve veteriner alanında, laboratuvarında görev alanların enfeksiyonlu gereçlerle herhangi bir şekilde temas etmiş olması.

Klinik tanımlama

Başka herhangi bir nedenle açıklanamayan ani başlangıçlı, koltuk altından ölçülmüş 38°C üzerinde ateş olması ve boğaz ağrısı, öksürük, yaygın kas ağrıları, solunum zorluğu yakınmalarının eşlik etmesi.

Olgu sınıflaması

Olası olgu: Solunum zorluğu bulgusu olmadan, klinik tanımlamaya uyan olguda "riskli temas" öyküsünün olması.

Kuvvetle olası olgu: Solunum zorluğu bulgusu olmak şartıyla klinik tanımlamaya uyan olguda "riskli temas" öyküsünün olması.

Kesin olgu: Olası veya kuvvetle olası olgunun Sağlık Bakanlığının belirlediği kaynak laboratuvarlarda doğrulanması.

Tanı

İlk basamak testlerinde influenza'ya özgü laboratuvar bulguları yoktur. İlerlemiş olgularda lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, serum ALT, AST, LDH, amilaz, kreatin kinaz düzeylerinde artış görülür. Tanı epidemiyolojik ve klinik veriler ile birlikte değerlendirilir.

Influenza tanısında doğrudan vücut salgısı veya kan örnekleri kullanılır. Virüs içeren en iyi örnekler "entübe" hastalarda trakeadan alınan sıvı veya nazofarengeal bölgeden dikkatli şekilde derin kısımlardan yapılan sürüntülerden elde edilir. Bu örneklerde doğrudan virüs veya antijenlerinin varlığını aramak için immünofloresan, "enzymimmunoassay" (EIA), veya moleküler tanı (reverse transcription polimerase chain reaction (RT-PCR) veya Real time polimerase chain reaction) incelemeleri ve virüsün hücre kültür ortamlarında üretilmesi gibi yöntemlerle elde edilebilir. Bunun yanında serolojik yanıtı belirlemek için hemaglütinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon ve ELISA yöntemleri kullanılmaktadır.

Hızlı antijen testleri olarak adlandırılan testlerde influenza antijenlerine karşı immünookromotografik veya EIA tanı yöntemleri kullanılır. Bu yöntemler A veya B tipi şeklinde genel tanıma sağlayabilir. Alt tipler belirlenemez (2-4, 30-33). Türkiye'deki kuş gribi salgınında nazofarengeal örneklerden alınan sürüntü örneklerinde hızlı antijen, ELISA ve "realtime-PCR" yöntemleri kullanılmıştı. Kesinleşmiş kuş gribi olgularının hepsinde hızlı antijen ve ELISA testleri negatif idi. Pozitif sonuçlar Türkiye'de real time-PCR, İngiltere WHO laboratuvarlarında RT-PCR testleri ile konuldu. Türkiye'deki olgular, tanıda moleküler yöntemler dışındaki testlerin güvenilir olmadığını vurgulayarak literatüre ışık tutmuştur.

Tedavi

Genel destek tedavisi önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü kuş gribi olguları için antiviral tedavide dört ilaç önermektedir. Bunlar, nöraminidaz engelleyicileri olan oseltamivir, zanamivir ve M2 zar protein engelleyicileri olan amantadin, rimantadin'dir. Amantadin ve rimantadin ile ilgili en önemli sorun; bu ilaçlara karşı hızlı direnç gelişmesidir. Bunlar içinde zanamivir aerosol, diğerleri ağızdan kullanılır. Komplikas-

yonsuz grip olgularında tedavi süresi beş gündür. Pnömoni durumunda bu süre birkaç haftaya kadar uzayabilir (34).

Osetamivir: En yaygın kullanılan antiviral ajandır. Önerilen dozlar:

≤15 kg	:30 mg günde iki kez
15 kg- 23 kg	:45 mg günde iki kez
23 kg-40 kg	:60 mg günde iki kez
>40 kg	:75 mg günde iki kez

Osetamivir'in bulantı, kusma, diyare, bronşit, karın ağrısı, sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkileri vardır.

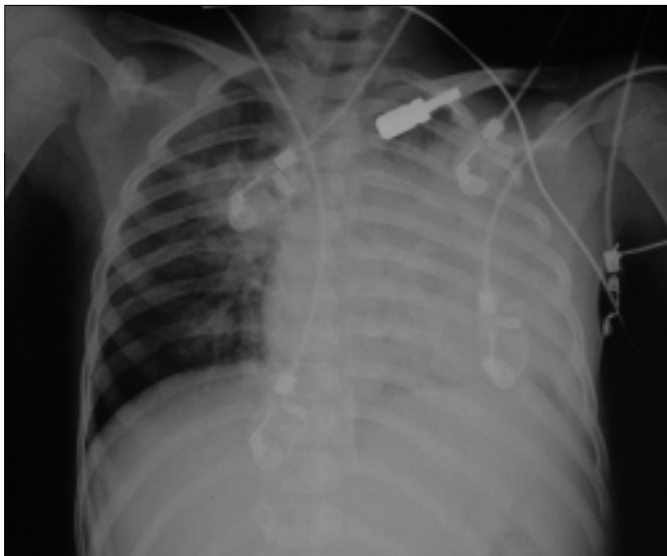
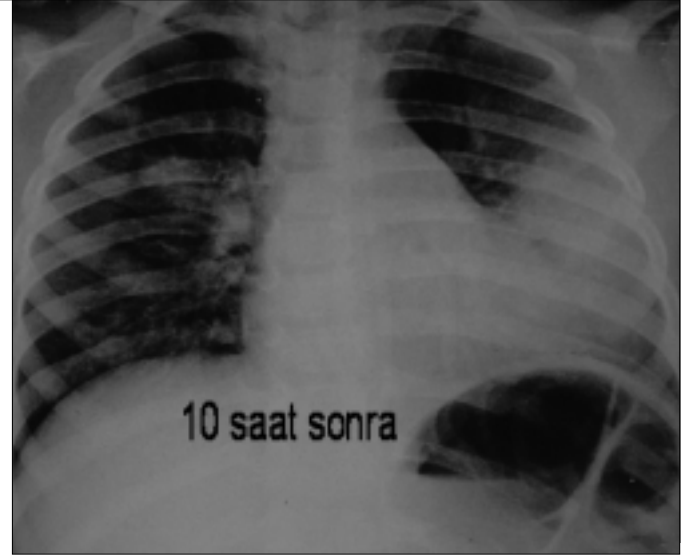
Tedavide ayrıca olası ikincil bakteriyel enfeksiyonlara karşı bakteri karşıtı ilaçlar da kullanılmaktadır. Klinik yararı bilinmemekle birlikte hastalığın son derece hızlı seyirli olması nedeniyle genellikle antibiyotik tedavileri kullanılmıştır. Ayrıca anti-ödem ilaçlar, analjezik-antipiretik, mekanik ventilasyon uygulamaları da olguların özelliğine göre kullanılmaktadır (30, 31).

Klinik seyir

Kuş gribinde ölüm oranı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre %60'tır. (29.1.2007'de: 270 olguda 164 ölüm). Van'da izlediğimiz olgularda bu oran %50 idi. Türkiye olgularını değerlendirirsek oran %30 civarındadır (12 olguda 4 ölüm). Ölüm sebebi bizim olgularımızda da olduğu gibi solunum yetersizliğidir (35).

Korunma yöntemleri

Türkiye 2006 salgını ile bu konuda ciddi bir sınav vermiş ve başarı ile sonuçlandırmıştır. Korunmada en önemli öge kuşlar-kümes hayvanları-insan bulaşındaki zinciri kırmaktır. Bu nedenle hastalıklı kümes hayvanlarının "itlafı" en önemli konudur. Ülkemizde 2006 salgını halk sağlığı konusunda önemli bir bilincin yerleşmesine sebep olmuştur. Şöyle ki özellikle Doğu Anadolu yöresinde olmak



Resim 1. 5 yaşındaki kız hastaya ait akciğer grafileri

üzere halkımız daha önce kümes hayvanlarının hastalıkları insanlara geçmez düşüncesiyle hasta olan kümes hayvanları ile yakın temastan kaçınmaktaydı ve bunları kesip yemekteydi. Bu ve benzeri düşünce değişiklikleri kuş gribine karşı toplumsal duyarlılığımızı geliştirmiştir.

Hastalıklı insan veya kümes hayvanları ile temasta bulunanlar veya risk taşıyanlar için de virüs karşıtı tedavi önerilmektedir. Genel olarak koruyucu dozu günde iki kez alınan tedavi dozunun bir kez şeklinde alınması şeklindedir. Bu süre 7-10 gün kadardır. Hastalıklı hayvan veya insanlardan korunma da genel hijyen ve korunma yöntemleri en sıkı şekilde uygulanmalıdır.

Pandemik grip

Herhangi bir hastalık etkeninin pandemi yapması için genel olarak üç özellik aranır:

-Etkenin insan için antijenik olarak yeni suş olması ve immünite gelişmiş olmaması,

-İnsana bulaşması ile şiddetli hastalık oluşturması,

-İnsanlar arasında kolay yayılması,

Bu üç öğeden ilk ikisi avian influenza için geçerli, ancak şu an için sevindirici olan üçüncü öğenin olmamasıdır. Türkiye salgınındaki virüsün moleküler genetik incelemelerinde söz konusu virüsün mutasyon sonucu; hayvandan insana ve insandan insana daha kolay bulaşıyor olabileceği endişeleri ortaya çıktı, ancak bunun klinik yansımaları olmadı. Gelecekte pandemi açısından korkulan şudur: Aynı konakçıda karşılaşan değişik influenza suşları birbirinden genetik madde alışverişinde bulunabilir ve örneğin insanlar için oldukça fazla hastalık yapıcı özelliği olan avian influenza virüsü insanlara daha kolay bulaşabilir bir özellik kazanabilir (1957 Asya ve 198 Hong-Kong pandemilerinde olduğu gibi). Ayrıca avian influenza virüsü doğrudan insan bulaşır hale gelebilir (1918 İspanyol pandemisindeki gibi). 1918 pandemisini inceleyen bir yazıda, nüfus yoğunluğu, ulaşım ve bulaşmadaki kolaylıklar göz önüne alındığında aynı özellikteki bir virüse bağlı salgın bugün olursa ortalama 52-81 (ort. 62) milyon insanın ölümüne yol açacağı ileri sürülmüştür. Yine Amerika'dan Congressional Budget Office (CBO) olası bir pandemide sadece Amerika'da 90 milyon hasta, iki milyon ölüm ve ekonomik olarak da 675 milyar dolar kayıp tahmin etmektedir (36-38). Dünya Sağlık Örgütü olası influenza pandemisi için önlemler belirlemiştir. Olası pandemi riskini "pandemik uyarı sürecinde" 3. dönem olarak kabul etmektedir.

Böyle bir pandemi senaryosu için en önemli iki önlem aşı geliştirilmesi ve yeterli ilaç birikiminin hazırlanmasıdır. İlaç birikimi ile ilgili olarak Sağlık Bakanlığının ciddi çalışmalarının devam ettiğini bilmekteyiz. Kuş gribinin henüz aşısı bulunmamaktadır. Aşının üretimi için gerekli bilgi ve teknoloji hazırlansa bile üretim için 4-9 aylık bir süre gerekecektir. Son olarak bir H5N1 aşısı FDA onayı almıştır. Dünyada aşı üretim sınırının pandemi tehlikesinde gereksinimi karşılayacak birikimi yoktur. Ayrıca H5N1 alt tiplerine karşı oluşturulan bir aşının diğer bir alt tipe karşı çapraz koruma sağlayamayacağı endişesi vardır. Bu gibi olumsuzluklar pandemi riski için aşı çalışmalarının yeter-

siz ve geç kalınabileceği endişesini beraberinde taşımaktadır (39, 40).

Sonuç olarak, kuş gribi doğal kaynağı olan kanatlı hayvanlar yoluyla insanlık için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir. Hastalığın seyri insan influenza kliniğinden çok daha ağır olduğu gibi, tanısı dahi moleküler DNA yöntemleri gibi pahalı yöntemlere dayanmaktadır. Bu durum dünyanın her yerinde kolaylıkla kullanılmasını engellemektedir. Tedavide kullanılan virüs karşıtı ilaçların etkinliğinin kısıtlı olması yanında, ilaç direnci bu tür ilaçlar için her zaman söz konusu olabilir. Hastalıktan korunmada kuş-kümes hayvanı-insan bulaşma zincirini kırmak bugün için en önemli önlem olarak görülmektedir. Aşı üretimi için yapılan çalışmalar, küçük bir adım olsa da, insanlık için çok büyük bir atılım olacaktır.

Kaynaklar

1. Harder TC, Werner O. Avian Influenza. In: Kamps BS, Hoffmann C, Preise W (eds). Influenza Report 2006: 48-87. <http://www.influenzareport.com/influenzareport2006>.
2. Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian influenza-a challenge to global health care structures. N Engl J Med 2004; 351: 2363-5.
3. Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). J Clin Virol 2006; 35: 2-13.
4. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005; 353:1374-85.
5. Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. Chest 2006; 129: 156-68.
6. Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza-continuing evolution and spread. N Engl J Med 2006; 355: 2174-7.
7. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. J Virol 2005; 79: 2814-22.
8. Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. Virus Res 1993; 29: 155-65.
9. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. J Virol 1998; 72: 7367-73.
10. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 4171-5.
11. Webster RG, Hulse DJ. Microbial adaptation and change: avian influenza. Rev Sci Tech 2004; 23: 453-65.
12. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. Bull Hist Med 2002; 76: 105-15.
13. Perroncito CE. [it. Typhoid epizootic in gallinaceous birds.] Epizootia tifoide nei gallinacei. Torino: Annali Accademia Agricoltura 1878; 21:87-126.
14. Chan PK. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. Clin Infect Dis 2002; 34 Suppl 2: 58-64.
15. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-9.
16. Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 2004; 350: 1179-88.
17. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-9.
18. Oner AF, Bay A, Arslan S, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in eastern Turkey in 2006. N Engl J Med 2006; 355: 2179-85.

19. To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001; 63: 242-6.
20. Couceiro JN, Paulson JC, Baum LG. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. *Virus Res* 1993; 29: 155-65.
21. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72: 7367-73.
22. Gambaryan AS, Tuzikov AB, Bovin NV, et al. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong. *Avian Dis* 2003; 47: 1154-60.
23. Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006; 440: 435-56.
24. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, HongKong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185:1005-10.
25. Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis* 1999; 180: 1763-70.
26. Apisarnthanarak A, Erb S, Stephenson I, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 16-8.
27. Liem NT, Lim W. World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 210-5.
28. Schultz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1158-9.
29. Du Ry van Beest Holle M, Meijer A, Koopmans M, de Jager CM. Human-to-human transmission of avian influenza A/H7N7, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill* 2005; 10: 264-8.
30. Zyl GV. Laboratory findings. In: Kamps BS, Hoffmann C, Preise W (eds). *Influenza Report*. Flying publisher 2006; 110-27. <http://www.influenzareport.com/influenzareport> 2006.
31. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 164-77.
32. Spackman E, Suarez DL. Use of a novel virus inactivation method for a multicenter avian influenza real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction proficiency study. *J Vet Diagn Invest* 2005; 17: 76-80.
33. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 460-1.
34. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21-31.
35. WHO. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO; 2006, at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases-table-2007-01-27/en/index.html
36. Butler D. Alarms ring over bird flu mutations. *Nature* 2006; 439: 248-9.
37. Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *The Lancet* 2006; 368: 2211-8.
38. Congressional Budget Office. A potential influenza pandemic: possible macroeconomic effects and policy issues. December 8, 2005. (Accessed at <http://www.dhhs.state.nh.us/DHHS/LIBRARY/Research/avian-cbo-economy.htm>).
39. Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Subvirion Influenza A (H5N1) Vaccine. *N Eng J Med* 2006; 354: 1343-51.
40. Poland GA. Vaccines against avian influenza-a race against time. *N Eng J Med* 2006; 354: 1411-3.