

Avian İnfluenza İnfeksiyonunun Dünü ve Bugünü

Seyyal AK

¹ İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Avian influenza dünyada büyük ekonomik kayıplara neden olan ve günümüzde tavukçuluk sektörünü tehdit eden en önemli viral hastalıklardan biridir. Ayrıca hastalığın zoonoz olması ve insanlarda ölümlü sonuçlanan hastalık olgularının artması, insan sağlığını tehdit eden ve yeni bir pandemi riski taşıyan bu infeksiyonu gündeme getirmiştir. Bu derlemede, Avian influenza ile ilgili güncel bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Avian influenza, Kuş gribi, H5N1, Kanatlı hayvanlar

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 67 - 75

Avian İnfluenza: The Past and Present Status

Abstract

Avian influenza one of the most important viral diseases which leads to major economic losses and threatens the poultry industries. On the other hand, zoonotic importance of the disease and increase in the number of lethal human cases make this infection, that also threatens human health with a risk of new pandemic, a current issue. In this review, current knowledges on, avian influenza were discussed.

Key Words: Avian influenza, H5N1, Poultry

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 67 - 75

Avian influenza (AI), tavuk vebası veya halk arasında kuş gribi olarak da bilinen, kanatlı hayvanlarda solunum, sindirim ve sinir sistemine ait belirtilerle birlikte, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden akut kontagiyöz bir hastalıktır [1,2,3].

Tavuklarda yüksek mortalite ile seyreden bu hastalık olgusu, ilk kez 1878'de İtalya'da Perroncito tarafından, Po vadisinde oluşturduğu salgın nedeniyle Lombardian hastalığı olarak tanımlanmıştır. 1901'de Centanni ve Savunozzi tarafından filtreleri geçen bir etkenin (virüs) hastalığa neden olduğu belirlenmiş olmasına rağmen, 1955 yılına kadar kanatlı vebası virüslerinin influenza A virüsleri olduğu anlaşılamamıştır [4]. İnflenzavirüs A H5N1'in ilk kez izolasyonu 1961'de Güney Afrika'da balıkçılardan, daha sonra 1963'de İngiltere'de hindilerden yapılmıştır. Hastalık salgınları 20. ve 21.yy da Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey Afrika, Orta ve Uzak Doğu, Avrupa, Büyük Britanya, ve Eski Sovyet Cumhuriyetleri'nin de dahil olduğu dünyanın pek çok bölgesinde bildirilmiştir (Tablo1) [5,6].

Hastalık, Şubat 2003 tarihinde Hong Kong'da (H5N7) ve Hollanda'da (H7N7) birer kişinin ölümüne neden olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. Aralık 2003'de Güney Kore'de kanatlı hayvanlar arasında büyük H5N1 salgını görülmüş, 2004 yılının ilk ayında Çin, Japonya, Tayland ve Vietnam'da da kanatlı hayvanlar arasında yayılan infek-

siyon, insanda sekiz ölüme neden olmuştur. Mart ayında Asya'daki kuş sürüleri arasında yayılma hızlanmış ve batıya doğru ilerleme başlamıştır. Vietnam ve Tayland'da görülen yeni insan ölümleri, insanlarda kayıp sayısını 32'ye çıkartmıştır. Aynı yıl Dünya Sağlık Örgütü, milyonlarca insanı öldürebilecek bir salgının olabileceğine dikkati çekmiştir. İnsanlarda ölüm sayısı 2005'in sonunda 76'ya, Ekim 2006'da 151'e ulaşmıştır (Tablo 2) [7,8].

Kümes hayvanları arasında 2003 ve 2004 yıllarında Çin, Endonezya, Güney Kore, Hong Kong, Japonya, Kamboçya, Laos, Tayland ve Vietnam'a yayılan salgın, geçici olarak kontrol altına alınmış, ancak 2004 sonlarında Çin, Endonezya, Kamboçya, Tayland, Vietnam ve Malezya'da yeniden ortaya çıkmıştır. 2005'te salgının görüldüğü ülkelere Rusya, Kazakistan ve Moğolistan, Türkiye, Romanya, Hırvatistan, Ukrayna; 2006'da ise Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, İsrail, Ürdün, Malezya, Nijerya, Fildişi sahilleri, Pakistan, Sırbistan Karadağ, Sudan, İsveç, Mısır, Almanya ve Danimarka eklenmiştir. Uluslararası Hayvan Sağlığı Örgütü'nce (OIE) evcil ve/veya yabani kuşlarda H5N1 infeksiyonunun görüldüğü doğrulanmış ülkelerin sayısı 49'a ulaşmıştır (Tablo 3) [6].

ETYOLOJİ

Avian influenza, Orthomyxoviridae familyasından, influenza cinsine ait tek sarmallı RNA genetik materyali bulunan influenza A virüsüdür. Orthomyxoviridae familyası, tek bir cins (influenza cinsi) içeren familyadır. Antijenik özelliklerine göre A, B ve C tiplerine ayrılır. Antijenik farklılık nükleoprotein (NP) ve matriks (M) proteinlerin yapısına

Alındığı Tarih: 18 Ekim 2006
Yazışma Adresi (Address): Prof. Dr. Seyyal AK
İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Avcılar - İstanbul
E-posta: sak@istanbul.edu.tr

Tablo 1. Dünyada belirlenen AI salgınları [5, 6].

Yıl	Ülke	Suş	Yıl	Ülke	Suş
1959	İskoçya	H5N1	1997	Avusturalya	H7N4
1963	İngiltere	H7N3	1997	İtalya	H7N1
1966	Kanada	H5N9	1999-2000	İtalya	H5N1
1976	Avusturalya	H7N7	2002-2005	Güney Doğu Asya	H7N3
1979	Almanya	H7N7	2002	Şili	H7N7
1979	İngiltere	H7N7	2003	Hollanda	H7N3
1983-1985	Amerika	H5N2	2004	Kanada	H5N2
1983	İrlanda	H5N8	2004	Amerika	H5N2
1985	Avusturalya	H7N7	2004	Güney Afrika	H5N1
1991	İngiltere	H5N1	2005-2006	Rusya - Kazakistan	H5N1
1992	Avusturalya	H7N3	2005-2006	Türkiye	H5N1
1994	Avusturalya	H7N3	2005-2006	Yunanistan	H5N1
1994-1995	Meksika	H5N2	2005-2006	Avrupa Ülkeleri	H5N1
1994	Pakistan	H7N3	2005-2006	Afrika Ülkeleri	H5N1
1997	Çin	H5N1	2005-2006	(Nijerya, Cibuti)	H5N1

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Bildirdiği Laboratuvar Onaylı İnsanlarda Görülen Kuş Gribi Olguları ve Ölüm Sayıları, 3 Ekim 2006 [7].

Ülke	2003		2004		2005		2006		Toplam	
	olgu	ölüm	olgu	ölüm	olgu	ölüm	olgu	ölüm	olgu	ölüm
Azerbeycan	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Kamboçya	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
Çin	1	1	0	0	8	5	12	8	21	14
Djibouti							1	-	1	-
Mısır	0	0	0	0	0	0	15	6	15	6
Endonezya	0	0	0	0	19	12	53	43	72	55
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2
Tayland	0	0	17	12	5	2	3	3	25	17
Türkiye	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Toplam	4	4	46	32	97	42	109	73	256	151

bağlıdır. Hayvanlara ait enfeksiyonlar Tip A influenza virüsleri ile ilgilidir. Tip A influenza virüsleri kanatlı (evcil ve yabani bir çok tür), insan, domuz, at, mink, fok ve balinanın da dahil olduğu pek çok hayvan türünde enfeksiyonlar oluşturur. Tip B ve tip C predominant olarak yalnız insanlarda enfeksiyon oluşturan influenza virüslerini içerir. İnfluenza B virüsleri insanlarda hastalığa neden olur ve epidemi yapabilir ancak pandemilere yol açmaz. İnfluenza C virüsleri ise insanlarda sporadik hastalığa neden olur [9,10].

İnfluenza virüs A, hemagglütinin ve nöraminidaz yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. 16 hemagglütinin (H1- H16) ve 9 nöraminidaz (N1-N9) alt tipi vardır. Hastalık

olgularından izole edilen virüsler, bu iki antijenik yapı ile tanımlanırlar (H5N1, H7N7, H7N1 vs). Kanatlılarda tüm alt tipler bulunabilir [9,10]. İnfluenza A virüslerinin yüzey glikoproteinlerinde nokta mutasyonların gelişmesiyle benzer, ancak farklı bir suşun oluşması (antijen sürüklenmesi = antigenic drift) ve yüzey glikoproteinlerinde büyük bir değişim olursa tümüyle "yeni" bir virüsün şekillenmesi (antijen kayması = antigenic shift) özellikleri vardır [11,12]. Yaşanan olgular incelendiğinde 20. yüzyılda insanlarda influenza A virüsündeki antijenik çift sonucu ortaya çıkan yeni virüs tiplerine bağlı beş grip pandemisinin şekillendiği, özellikle 1918-1919 yıllarındaki H1N1 pandemisinin 40-

Tablo 3. Uluslararası Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE)'nce evcil - yabani kuşlarda H5N1 infeksiyonunun görüldüğü doğrulanmış ülkeler.

İzolasyonun Yapıldığı			İzolasyonun Yapıldığı		
Ülke	Virüs Tipi	Kanatlı	Ülke	Virüs Tipi	Kanatlı
Afganistan	H5N1	Evcil, Yabani	İran	H5N1	Yabani
Arnavutluk	H5N1	Evcil	İsrail	H5N1	Evcil
Avusturya	H5N1	Yabani	İtalya	H5N1	Yabani
Azerbeycan	H5N1	Evcil, Yabani	Ürdün	H5N1	Evcil
Bosna-Hersek	H5N1	Yabani	Malezya	H5N1	Evcil
Bulgaristan	H5N1	Yabani	Myanmar	H5N1	Evcil
Burkina Faso	H5N1	Evcil	Nijer	H5N1	Evcil
Kamboçya	H5N1	Evcil	Nijerya	H5N1	Evcil
Kamerun	H5N1	Evcil	Filistin	H5N1	Evcil
Çin	H5N1	Evcil, Yabani	Pakistan	H5N1	Evcil
Fil Dişi Sahilleri	H5N1	Evcil, Yabani	Polonya	H5N1	Yabani
Hırvatistan	H5N1	Yabani	Romanya	H5N1	Evcil
Çek Cumhuriyeti	H5N1	Yabani	Rusya	H5N1	Evcil, Yabani
Danimarka	H5N1	Evcil, Yabani	Sırbistan Karadağ	H5N1	Evcil, Yabani
Mısır	H5N1	Evcil, Yabani	Slovakya	H5N1	Yabani
Fransa	H5N1	Yabani	Slovenya	H5N1	Yabani
Gürcistan	H5N1	Yabani	Sudan	H5	Evcil
Almanya	H5N1	Evcil, Yabani	İsveç	H5	Evcil kuşlar
Yunanistan	H5N1	Yabani	İsviçre	H5N1	Yabani
Hong Kong	H5N1	Evcil, Yabani	Tayland	H5N1	Evcil, Yabani
Macaristan	H5N1	Yabani	Türkiye	H5N1	Evcil, Yabani
Kazakistan	H5N1	Yabani	Ukrayna	H5N1	Evcil, Yabani
Hindistan	H5N1	Evcil, Yabani	İngiltere	H5N1	Yabani
Endonezya	H5N1	Evcil, Yabani	Viyetnam	H5N1	Evcil, Yabani
Irak	H5	Yabani			

50 milyon kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir. Daha sonra 1957-1958' de H2N2, 1968-1969' da H3N2 ve 1977-1978' de H1N1 pandemileri olmuştur [13,14].

Evcil kanatlılarda hastalık oluşturan Influenza A virüsleri, patojenitelerine göre ikiye ayrılmış, yüksek patojeniteli virüsler (HPAIV) ve düşük patojeniteli virüsler (LPAIV) olarak değerlendirilmiştir. HPAIV'ın evcil kanatlılarda önemli hastalık tablosu oluşturduğu ve mortalitenin % 100'ü bulabileceği bilinmektedir. Bu tablolardan sorumlu suşlar, H5 ve H7 alt tiplerine aittir, ancak tüm H5 ve H7 alt tipleri HPAI değildir. Genellikle H5 ve H7 virüsleri düşük patojenik formda, kendi doğal konakçılarında sabit olarak bulunurlar. Bu rezervuardan virüsler, değişik yollarla evcil kanatlı sürülerinin içine girerler. Duyarlı kanatlı (kümes hayvanı) popülasyonlarında adaptasyon periyodunu takiben, bu virüsler mutasyona uğrayarak yüksek patojen forma dönüşürler. HPAIV suşları, 6 haftalık civcivlerde damar içi patojenite indeksinin 1,2 veya daha büyük olması veya nükleotit sekanslaması hemaglutininin cleavage bölgesinde

çok sayıda temel aminoasitlerin varlığını gösteren H5 veya H7 alt tipindeki influenza A virüsleri olarak tanımlanmaktadır. Bu formda kanatlılarda ölüm, ilk belirtilerin başladığı gün içinde bile olabilmektedir [15]. LPAIV ise çok daha hafif bir solunum yolu hastalığına neden olurlar. Bu suşlarla infekte kanatlılarda genel durum bozukluğu ve yumurta veriminde düşmelerin görüldüğü bildirilmiştir [1].

Ancak, İnfluenza virüslerinin antijenik yapılarında hızla değişim eğilimlerinin varlığı ve düşük patojeniteye sahip suşların kümes hayvanı toplulukları arasında dolaşmalarına olanak tanıdığına, mutasyonla yüksek patojeniteli suşlar haline dönüşebilmesi özelliği unutulmamalıdır. 1983-1984'te ABD'deki salgında, önce düşük bir mortaliteye neden olan H5N2 virüsü, altı ay içinde yüksek patojenite kazanarak % 90'lık bir mortalite göstermiştir. 1992'de Meksika'da patojenitesi düşük virüsle başlayan salgın, oldukça ölümcül bir biçime dönüşmüş ve 1995'e dek kontrol altına alınamamıştır Benzer biçimde 1999-2001'de İtalya'daki salgında başlangıçta patojenitesi düşük olan H7N1

virüsü, 9 ay içinde mutasyon geçirerek patojenitesi yüksek bir duruma gelmiştir. Mart 2004'de Kanada'nın British Columbia eyaletinde ortaya çıkan ve kısa sürede kontrol altına alınan kuş gribi salgınından sorumlu H7N3 suşuda mutasyon geçirerek yüksek patojenite göstermiştir [2,5].

Influenza virüs A'nın diğer bir önemli özelliği de farklı türlere özgü alt tiplerin aralarında genetik materyal alış-verişinde bulunabilmesi ve böylece farklı bir virüsün şekillenmesinin olası olmasıdır. Böylece oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsten gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir. Memeli ve kuş virüsleri için özgül hücre reseptörlerinin olduğu gösterilmiş olan domuzların, yepyeni bir alt tipin ortaya çıkmasına olanak sağlayabilecekleri bildirilmiştir. Son bulgular, insanların da kanatlı hayvan topluluklarında dolaşan bazı influenza virüs alt tipleri için benzer bir rolünün olabileceğini göstermektedir [16,17]. Şu ana kadar karşılaşılan olguların çoğunun infekte kuşlarla direkt veya indirekt yollarla temas eden kişilerde geliştiği düşünülmektedir. Ancak direkt ve indirekt herhangi bir şekilde temasın olmadığı, bazı aile içi olgular da bulunmaktadır [18]. Yüksek virülanslı H5N1 suşunun, tavukçuluk yapanlar ve tavuk imha ekiplerinde çalışanlar arasında insandan insana çok sınırlı bir biçimde de olsa bulaşabildiği rapor edilmiştir. Tavukçuluk yapanların % 17'sinde, tavuk imha edenlerin % 3'ünde, temas eden sağlık çalışanlarının % 3.7'sinde, temas etmemiş sağlık çalışanlarının ise % 0.7'sinde antikor saptanmıştır [19].

Virüs 56 °C'de 3 saatte, 60 °C'de 30 dakikada, 70 °C'de 1 saniyede inaktive olur. 22 °C'de 4 gün ve 0 °C'de 3 aydan fazla canlı kalabilmektedir. Virüs dezenfektanlara duyarlıdır. Sodium dodecyl sulphate, Sodyum hipoklorit, Kalsiyum hidrat (Kireç sütü), lipid solventler, B-propiolactone, Sentetik fenoller, formalin ve iodin bileşikleri tarafından inaktive olur. Asit pH'lar inaktivasyonda etkilidir. Etkenin özellikle soğuk ve nemli ortamlarda oldukça uzun bir süre canlılığını sürdürebildiği bilinmektedir. Virüs uygun şartlarda dokularda, gübrede ve aynı zamanda suda en az 3 ay canlılığını sürdürebilir [1,3].

EPİZOOTİYOLOJİ

Kanatlı influenza virüsleri, birçok evcil (hindi, tavuk, beç tavuğu, bıldırcın, sülün, kaz, ördek) ve yabani (kuğu, kaz, ördek, martı, kutup martısı, bataklık kuşları) kanatlı hayvanlardan izole edilmiştir. Özellikle evcil kanatlılardan tavuk ve hindiler hastalığa çok duyarlıdır. İnfluenza virüsleri muhabbet kuşu, kanarya, papağan gibi kafes kuşlarında da saptanmıştır [1].

Tarihsel gelişimi incelendiğinde, AI dünyanın değişik yerlerinde zaman zaman epidemiler şeklinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın doğal taşıyıcıları ve kaynakları göçmen su kuşları (özellikle yaban ördekleri) olarak belirtilmektedir. Bu virüslerin göçmen kuşlarda normal olarak bir döngüsü vardır ve evcil bir kanatlıya bulaşması halinde evcil kanatlılarda virüsün patojenitesine bağlı olarak hastalık

oluştururlar ve evcil kanatlılar arasında dolaşmaya başlarlar. Günümüzde birçok ülkede belirlenen H5N1 alt tipi salgının yayılmasında göçmen kuşlar önemli olmuş ve salgınlar genellikle kuşların göç yollarının üzerinde yer alan ülkelere ortaya çıkmıştır [20,21].

HPAIV evcil kanatlılarda ortaya çıktıktan sonra horizontal olarak evcil kanatlılardan tekrar yabani kuş popülasyonlarına bulaşabilmektedir. Asya soyu H5N1 virüslerinin ortaya çıkmasına kadar, yabani kuş popülasyonlarına HPAI virüslerinin yayılması, sporadik ve lokal olarak sınırlanmış olgular şeklindeydi ve yabani kuşların HPAIV'nun yayılmasında epidemiyolojik açıdan önemli bir fonksiyon verilmemişti. Virüsün taşıyıcılarının infeksiyona dirençli olduğu evcil kanatlıların aksine doğada serbest olarak yaşayan bu kuşlarda influenza virüsünden dolayı belirgin ve tipik bir hastalık tablosunun olmadığı bildirilmiştir [1,22]. Bu düşünce, 2005 yılının başlarında Kuzey Batı Çin'deki Qinghai gölündeki doğal alanlarda binlerce yabani su kuşu arasında HPAI-H5N1 Asya virüsü ile ilişkili büyük bir hastalık salgını gözlemlendiği zaman değişmiştir. İnfekte göçmen su kuşlarında belirgin semptomlarla karakterize hastalık tablosu belirlenmiştir [23]. Yabani su kuşları arasında AI salgınının görülmesi, 2005'te HPAI-H5N1 Asya virüsünün Avrupa'ya sıçrayabileceği düşündürmüştü [24].

Bu kuşlar göz-burun akıntıları ve dışkıları ile büyük miktarlarda virüs saçarlar. Göç etmeleri nedeniyle virüsü bir bölgeye, ülkeye ya da kıtaya hızla yayarlar. İnfeksiyonun evcil kanatlılara yayılması çoğunlukla, evcil kanatlıların yem ve sularının yabani kuşlarca paylaşılması sırasında göz-burun akıntılarıyla ya da dışkılarıyla kontamine edilmesiyle olmaktadır. Kontamine dışkı yaklaşık olarak gramında 108.7 x EID50 (% 50 embriyo infektif doz) miktarında virüs partikülü içermektedir. Personel, ekipman ve hayvanlar gibi indirekt infekte materyal ile küresteki hayvanlara etken bulaştırılabilir. Kuş dışkısının kontamine ettiği toz ve toprak aracılığıyla, araçlar, yem, kafesler ve giyecekler, özellikle ayakkabılarla bir çiftlikten diğerine yayılabilir. Virüsü, ayakları ve vücutlarında taşıyarak "mekanik vektör" rolünü oynayan kimi hayvanlar, örneğin kemiriciler de yayabilir. Sağ kalan kuşların H5N1 virüsünü oral olarak ve dışkılarıyla en az 10 gün çıkarabildiği bildirilmiştir. Bu da canlı kuşların sıkışık ve sağlıklı olmayan koşullarda satıldığı kümes hayvanı pazarlarında bir başka yayılma kaynağı olabilir. Evcil kanatlı hayvanlardan; tavuklar ve hindiler hastalığa oldukça duyarlıdır. Hastalığın morbidite ve mortalite oranı yüksektir (% 100). Vertikal bulaşma ile ilgili kesin bir kanıt bulunmamaktadır. İnfekte hayvanlardan elde edilen yumurtaların kabuklarında etkenin varlığı belirlenmiştir [1,2,3,4].

Avian influenza virüsleri kanatlı hayvanlar dışında değişik memeli türlerine de bulaşmaktadır. Domuzlar bu bulaşmada birinci sırayı almaktadır. Özellikle Avrupa domuz popülasyonlarında kanatlı H1N1 virüsleri, Çin'in doğusunda domuz popülasyonlarında kanatlı kaynaklı H9N2 virüsü oldukça yaygındır [25]. Vietnam'da doğadaki domuzlardan 2004 yılında toplanan 3000 serum örneğinde H5N1 anti-

korları araştırılmış, örneklerin % 0.25'i seropozitif olarak saptanmıştır. Ayrıca yapılan deneysel infeksiyonlarda, Asya'da 2004 yılında izole edilen insan ve kanatlı kaynaklı H5N1 izolatları ile domuzların infekte olduğu gözlenmiştir. Test edilen kanatlı ve insan H5N1 virüslerinin deneysel koşullarda domuzlar arasında bulaştığı gözlenmiş, ancak domuz popülasyonunda insidensinin düşük olduğu belirlenmiştir. Bu veriler baz alınarak, Asya H5N1'in epidemiyolojisinde domuzların büyük olasılıkla önemli bir rolü olmadığı sonucuna varılmıştır [26]. Ayrıca deniz memelileri, atlar ve kedigillerde de kanatlı kaynaklı influenza virüsleri ile infeksiyon oluşmaktadır [27]. Tayland'da bir hayvanat bahçesindeki hayvanlar virüs pozitif tavuk karkasları ile beslendikten sonra kaplanlar ve leoparlarda doğal H5N1 infeksiyonu tanımlanmıştır [28]. Evcil kedilerde de doğal ve deneysel H5N1 infeksiyonu belirlenmiştir [29,30].

Avian influenza virüslerinin insanlara bulaşması, infekte hayvanlarla direkt temas veya çevreyle temas nedeniyle olmaktadır. İnsanlarda karşılaşılan hastalık ve ölüm olguları, kümes hayvanları arasında HPAI salgınlarıyla paralellik göstermektedir [32].

KANATLI HAYVANLARDA KLİNİK BELİRTİLER

AI infeksiyonunda, virüs suşlarının virülensi, etkilenen tür, yaş ve çevre oluşacak semptomlar üzerine etkilidir. Hastalığın kuluçka süresi 3-5 gündür. Genellikle 24-36 saatte hastalık kendini gösterir.

Hasta hayvanlarda vücut ısısı yükselir, tüyler kabarır, iştahsızlık, depresyon, şiddetli ishal vardır. Hasta hayvanların göz kapakları kapanabilir, konjunktiva şişmiş ve kırmızı renktedir. Sakal ibik ve gözlerin çevresinde ödem ve siyanoz şekillenir. Ödem boyun ve göğüs bölgesine de yayılabilir. Glottisteki ödem boğulma ile sonuçlanan solunum güçlüğüne neden olur. Burun deliklerinden grimsi kanlı bir eksudat gelmesi, ayaklarda morarma belirgindir. % 100'e varan kitle halinde ani ölümler şekillenir. Hasta hayvanlar çoğunlukla iki gün içerisinde ölürlür. Akut dönemi atlatan hayvanlarda eksitasyon, konvulsiyonlar veya dönme hareketleri ve ataksi dahil olmak üzere sinirsel belirtiler, inkoordinasyon, yürüyememe ve ayakta duramama gibi klinik bulgular gözlenir. Yumurta veriminde olan hayvanlarda, yumurta veriminde azalma-durma ve şekilsiz yumurta oluşumu vardır [1].

OTOPSİ BULGULARI

Patolojik bulgular virüsün virülensine ve kanatlı türlerine göre değişkenlik gösterir. Perakut ölümlerde herhangi bir lezyon saptanamaz.

Tavuklarda; kaslarda şiddetli kanamalar, baş ve boyun bölgesinde subkutan ödemler, burun ve ağız boşluğunda irinli akıntı, konjunktiva'da şiddetli kanamalar, traheanın lümeninde yoğun mukoz eksudat, ya da şiddetli hemorajik traheitis, Sternum'un iç kısmında serosada ve abdominal

yağlarda, serosal yüzeylerde ve vücut boşluğunda peteşiyal kanamalar, böbreklerde ağır kanamalar, ovaryumlarda hemorajiler ve dejenerasyonlar, proventrikulusun mukozal yüzeyinde, özellikle taşlık ile birleşme yerinde hemorajiler ve erozyonlar, barsak mukozasındaki lenfoid dokularda hemorajik odaklar, yumurta tavuklarında yumurtalıklarda kanamalar veya nekrotik odaklarla birlikte dejenerasyonlar görülür. Hindilerdeki lezyonlar, tavuklarda görülenlerle benzerdir [1].

KORUMA - KONTROL

AI infeksiyonunun ortaya çıktığı ülkelerde, hastalığın en kısa sürede kontrol altına alınması ve eradike edilmesi gerekmektedir. Hastalığın kontrol ve eradikasyonu denilince; imha uygulamaları, sıkılaştırılmış biyogüvenlik uygulamaları, sınırlandırılmış hayvan hareketleri ve aşılama uygulamaları düşünülmektedir [33].

Kuş gribini kontrol altına almak için hastalıklı ve hastalıktan şüpheli olan kanatlı hayvanları imha edip bunları uygun bir biçimde ortadan kaldırmak, çiftlikleri karantinaya almak ve buralara çok sıkı bir biçimde dezenfeksiyon uygulamak gerekir. Risk altındaki bölgelerde karantina uygulamaları ile canlı kanatlı, taşıyıcı araç-gereç ve teknik personel hareketi sınırlandırılmalıdır. Canlı kümes hayvanlarının gerek ülke içinde gerekse ülkeler arasında hareketlerinin kısıtlanması önemli bir kontrol önlemidir. AI infeksiyonu 3285 Sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabitası Kanununa göre bildirim zorunlu bir hastalıktır. Bildirimler İl ve İlçe Tarım Müdürlüklerine yapılmaktadır. AI ile ilgili Mücadele mevzuatı 3285 Sayılı *Hayvan Sağlığı ve Zabitası Kanununu, Hayvan Sağlığı ve Zabitası Yönetmeliği, Tavuk Vebası Mücadele Talimatı*'dir. Tavuk vebası hastalığı mücadelesinde bu yönetmelikte yer almayan hususlarda "Tavuk Vebası Korunma ve Mücadele Talimatnamesi"ne göre işlem yapılır. Talimatnamede, hastalıkla ilgili bilgiler, Tanı için laboratuara gönderilecek örnekler, tanı yöntemleri, koruma ve kontrol önlemlerine kadar bütün bilgiler geniş bir şekilde yer almıştır [33].

Şu anda ülkemizde, hastalık çıkan yerlerde ve riskli bölgelerde karantina ve kanatlı hayvanların itlafı uygulanmaktadır. Ancak son zamanlarda aşılama ile de bu hastalıkla mücadele edilebileceği vurgulanmaktadır.

Aşılama biyogüvenlik tedbirleri ve yoğun surveylans çalışmalarının yanısıra, hastalığın kontrolünde tamamlayıcı bir unsur olarak kullanılacak bir seçenektir. Aşılama, ulusal otoriteler tarafından alınacak karara dayalı olarak hedef gruplar ve bölgeler dikkatle gözden geçirilerek stratejik bir tarzda yapılmalıdır [34].

Önceleri AI'ya karşı yapılan aşılama çalışmalarının klinik semptomların gelişmesini önlediği fakat infeksiyonun gelişmesini engelleyemediği için, genellikle az patojen suşları taşıyan hayvanların aşılandıklarında genetik değişim ya da mutasyon ile bu suşların çok patojen suşlara dönüşme ihtimalinin varlığı, aşılanmış hayvanlardan bazılarının infekte olabi-

leceği ve virüsü çevreye saçmaya devam etme riski olduğu ve aşının kontrol çalışmalarını engelleme ihtimali nedeniyle tavsiye edilmemiş veya kullanımına kısıtlama getirilmiştir.

Son yıllarda; biyogüvenlik kurallarının yanı sıra ve kanatlı sayısının yüksek olduğu bölgelerde AI salgınının ortaya çıkması durumunda, enfeksiyonun yayılımını kontrol altına alabilmek için aşılarından yararlanılmaktadır. Günümüzde inaktif homolog aşılar, inaktif heterolog aşılar ve rekombinant aşılar AI ile mücadele ve korunmada bazı ülkeler tarafından kullanılmaktadır.

Aşılanmanın 4 hedefi vardır. Bunlar: 1) Klinik olarak hastalıklardan koruma, 2) Virulent virüslerle enfekte olmaktan koruma, 3) Virüs saçımının engellenmesi ve 4) Aşılı hayvanlarla enfektelerin serolojik ayrımının yapılabilmesidir [4]. Ne ticari ne de deneysel olarak test edilmiş influenza aşılarının hiçbiri, bu 4 maddeyi tam olarak yerine getirmektedir. İlk madde birçok aşı tarafından elde edilmektedir. Ancak 2. ve 3. maddeler tam sağlanamamıştır. Bu durum özellikle endemik bölgelerde epidemiyolojik yönden sorun yaratmaktadır. Sağlıklı görünen aşılı hayvan, aslında enfekte olmuş ve aşının etkisi ile etkeni gizlice saçıyor olabilir [35]. Virüs saçımının azaltılmasına yönelik etki, etkenin eradikasyonu açısından çok önemlidir. Ayrıca bu saçılımın azalması, virüsün insanlara temasını da azaltacaktır. Son madde, aşılı hayvanlarla enfektelerin serolojik ayrımının yapılabilmesi, DIVA (Differentiation of Infected From Vaccinated Animal-İnfekte hayvanları aşılananlardan ayırma) tekniği, aşılı hayvanlarda serolojik olarak saha virüs enfeksiyonlarının ortaya çıkarılmasına olanak sağlamaktadır [4].

Kanatlılarda AI' e, özellikle de HPAI H5N1 "Asya suşu" suna karşı aşıların kullanımı üzerine çok sınırlı epidemiyolojik bilgi vardır ve bu teorik ve pratik bilgi eksikliği, cevabı olmayabilen sorular ortaya çıkarmaktadır. Ancak, günümüzdeki HPAI epidemisi ve göçmen kuşlar yoluyla uzak istikametler boyunca bu virüsün bulaşması benzeri görülmemiş şekilde yenidir. Yakın gelecekte göçmen kuşlar ile yayılan hastalığın boyutlarının ve riskin büyüklüğünün ne olacağı belli olmamakla birlikte, kanatlı hayvanlarda hastalık salgınlarının kontrol ve önlenmesinin, gelecekteki pek çok yıl boyunca tüm dünya ve Avrupa için en önemli mücadelelerden biri olacağı düşünülmektedir [36].

Özellikle insanlara bulaşmanın önemsiz olduğu durumlarda, çok sayıda hayvanın itlafı etik açıdan tartışmalıdır. Toplum içinde ciddi etik endişeler oluşturan bu durum, üreticiler, tüketiciler ve hükümetler için ciddi zararlar oluşturmaktadır. Geçmişte aşıların kullanımı, aşılı hayvanlardan, enfekte hayvanların ayırt edilememesi nedeniyle, AB'nin 92 / 40 sayılı direktifi ile sınırlandırılmıştır. AB'de aşılanma konusundaki temel endişe, bir üye ülkedeki hastalığın "ihracat" yoluyla diğer AB ülkelerine taşınabilmesi riskidir. Aşıdan kaynaklanan antikorlarla, saha enfeksiyonundan kaynaklanan antikorların ayrımının yapılamaması nedeniyle, aşılanma yoluyla belirtileri baskı altına alınmış bir saha enfeksiyonunun, hayvanlara ait ürünlerin ticareti yoluyla daha fazla yayılacağından endişe duyulmaktaydı.

Nitekim; geçmişte bazı ülkeler aşılanma yapan ülkelere ihracat yasakları uygulamıştır [37].

Bazı ülkeler H5N1 HPAIV'ye karşı aşılanmaya başlamış ve bazıları da kendi kontrol programları içinde aşıların oynayabileceği rolü değerlendirmektedirler. Hong Kong'daki aşılanma denemeleri, bunların H5N1 HPAI virüsünü elimine etmede başarılı bir şekilde kullanılabilirliğini göstermiştir. Aşı, aynı zamanda A.B.D ve 1999 / 2002 yılları arasında büyük HPAI salgınını takiben, DIVA aşılanma stratejisi ile İtalya'da başarıyla kullanılmış, kontrol tedbirleri ile kombine aşı kullanımının, AI virüslerinin kontrolünde ve eliminasyonunda etkili olabileceği gösterilmiştir [36].

Bazı araştırmacılar son 2004-2006 salgınından önce, kanatlı hayvan popülasyonunun yoğun olduğu ve modern yetiştirme sistemlerine sahip bir bölgede, sıkı biyogüvenlik önlemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda AI salgını ortaya çıktığında, aşılanmanın enfeksiyonun yayılımını kontrol etmek için düşünülmesi gereken ilk seçenek olarak bakılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bir aşılanma politikası uygulamasının ilk etapta beklenen sonuçlarının enfeksiyona duyarlılığın ve etrafa saçılan virüs miktarında azalmanın olduğu, bu durumun enfeksiyonun eradikasyonunda çok önemli bir katkı oluşturacağını belirtmişlerdir [37,38].

Günümüzde Fransa ve Hollanda aşılanma planı hazırlayan ülkelerdendir. Fransız aşılanma planı, HPAI H5N1 açısından yüksek riskli düşünülen bölgelerde, ördek ve kazlar (bu hayvanları içeride besleme zorluğu olması nedeniyle) için hazırlanmıştır. Hollanda'da aşılanmanın, bahçede beslenen (hobi) kanatlılara ve serbest dolaşan (organik) yumurtacıların kapalı tutulmasına bir alternatif olarak ülke çapında isteyenlere uygulanması planlanmıştır [36]. Aşılanma, OIE tarafından son zamanlarda hastalığın kontrol ve eradikasyon için önemli noktalardan biri olarak belirtilmektedir [39]. Ancak AI'ya karşı aşılanma başlatmak isteyen üye ülkenin aşağıdaki bilgileri içeren bir plan sunması ve belirtilen şartlara uyması gerekliliği bildirilmiştir [36].

İstenen Şartlar:

1. Hastalık Hakkında Bilgi: Tehlikenin boyutlarına göre hangi tür aşılanma planlandığı (acil aşılanma ya da koruyucu aşılanma) belirtilmelidir.

2. Risk Takdiri: Risk faktörleri ve yerel koşullar (örn: yetiştirilen kanatlıların yapısı, serbest yetiştirilenlerin yüzdesi gibi çiftçilik uygulamaları, farklı türlerin duyarlılıkları, kanatlı yoğunluğu, sulak alanların ve yabani kuş kışlama ve dinlenme alanlarının yakınlığı, yabani kuşlarla mümkün olabilecek temas vb.) hesaba katılmalı, ayrıca niçin diğer biyogüvenlik uygulamalarının yetersiz olduğunun düşünüldüğü açıklanmalıdır.

3. Aşılanma Bölgesinin Genişliği: İşletme sayısı, ortalama hayvan sayıları, tür ve yetiştirme tipi (etçi, yumurtacı, damızlık) gibi bilgileri içeren açık, anlaşılır haritalar hazırlanmalıdır. Tüm işletmeler kayıtlı olmalıdır. Bahçe sürülerinde bu henüz yapılmışsa ve aşılanacaksa kayıt altına alınmalıdır.

4. Aşılama Stratejisi: DIVA stratejisine uygun olmalı, süresi belirtilmelidir.

4.1. Aşı Özellikleri: Veteriner kullanımına mahsus tıbbi ürünler komitesi 16/Şubat/2006 kararlarına uygun olmalıdır.

4.2. Aşılama Şeması: Tür, üretim tipi, doz, yaş, aşılama sıklığı ve iki aşılama arasındaki zaman belirtilmelidir. Eğer kanatlıların hepsi aynı zamanda işletmeye girip çıkmıyorsa özel ayarlamalar yapılmalıdır (örn: yeni hayvanlar aşılanmış sürüye eklenmeden önce yeterli immünite kazandırılmalıdır).

4.3. Lojistik ve Aşılama Kampanyası: Tüm taşıma, depolama, soğuk zincir, aşıların veteriner hekimler tarafından uygulanması, aşı makineleri, aşı dozu gibi adımlar kontrol altında gerçekleştirilmelidir.

5. Survelans ve Erken Bildirim:

5.1. Biyogüvenlik ve Erken Saptama Sistemleri: Ülke-deki tüm işletmelerin 2005 / 734 / EC15 sayılı komisyon kararına göre yükseltilmiş biyogüvenlik ölçütleri ve erken saptama sistemlerine sahip olması üye devletler tarafından mutlaka sağlanmalıdır.

5.2. Takip Eden Survelans: Üye devletler saha virüslerinin erken saptanması için koruyucu ya da acil aşılama durumunda yerine getirilmek üzere survelans ölçütlerini açıkça tarif etmelidir. Aşılama durumunda, tüm aşıları sürüler laboratuvar testleri ile survelansa tutulmalıdır. İşletmelerde sentinel hayvanlar (aşılanmış çiftlikte saha infeksiyonuna açık aşılanmamış, belli sayıda kanatlı) bulundurulmalıdır. Sentinel hayvan sayısı en az 100 ve popülasyonun % 1'inden az olmamalıdır. Bu hayvanlara yapılan testlerde örnek sayısı, test türü ve sıklığı belirtilmelidir. Ağır hasta sentineller insancıl olarak öldürülmeli ve ölü hayvanlar acilen laboratuvar incelemesine tabi tutulmalıdır. HPAI infeksiyonunda eğer türler açık hastalık belirtisi göstermezse bile aşılanmış olanlara göre daha fazla duyarlılık gösteren kanatlı türündeki sentinel uygulaması düşünülmelidir. Eğer ayrıncı uygun testler mümkünse aşılanmış hayvanlara da yapılmalıdır.

6. Etkili Monitöring: Aşılanmış hayvanlar aşı dinamikleri ve aşılamanın faydalı olup olmadığını öğrenmek için serolojik testlere tabi tutulmalıdır.

7. Hareket Kısıtlamaları: Hareket kısıtlamaları mümkün olan saptanmayan bir saha virüsü sirkülasyonuna karşı koruyucu aşılama ve acil aşılama programları için farklı olacaktır. Canlı hayvan, günlük hayvan ve damızlık yumurta sevkıyatı için sevkıyattan önce laboratuvar testleri gerekecektir.

8. Kayıtların Korunması: Tüm çiftliklerde aşılama ile ilgili bilgiler korunmalıdır. Sürü sahipleri kendi kayıtlarının korunması için kanuni zorunluluklara uymalıdır. Ayrıca, hobi amaçlı kanatlı sürülerinin sahipleri de tüm kanatlı hareketlerini (elde etme, kuluçka, ölüm, başkasına verme, kendi tüketimi için kesme vb) kayıt altına almalı ve saklamalıdır.

Kanatlılarda aşılamanın bazı avantaj ve dezavantajları belirlenmiştir.

Avantajlar:

a) Aşılama mortalite ve ilgili kayıpları azaltır (bu durum hayvanat bahçesi kuşları gibi çok değerli kuşlar için büyük öneme sahip olabilir).

b) Virüsün bireysel olarak kuşlarda infeksiyon riskini azaltır ve bundan dolayı aşılanmış bir çiftliğe, hastalığın girme riskini azaltır (bireysel olarak aşılanmış kuşlarda infeksiyona yol açması için daha yüksek virüs miktarı gereklidir).

c) İnfekte bir kuş tarafından çevreye saçılan virüs miktarını azaltır. Bunun bir sonucu olarak, virüsün aşılanmış bir çiftliğe girmesi durumunda, diğer çiftliklere virüsün saçılma riski daha azdır. Benzer bir şekilde, insanlar da riske daha az maruz kalırlar.

d) Yukarıdaki b ve c maddelerinin bir sonucu olarak, hastalığın ilk salgınların doğru olarak aşılanmış bir popülasyonda meydana gelme şansı, aşılanmamış bir popülasyona göre daha azdır ve eğer hastalık ortaya çıkarsa aşılanmamış bir popülasyona oranla daha kolay kontrol altına alınır (sınırlandırılır) ve eradike edilir.

Dezavantajlar:

a) Aşılamanın uygulanması zor ve pahalıdır ve güçlü bir organizasyona ihtiyaç duyar. Halihazırda, iyi bir immünite başlatmak ve devam ettirmek için, 1-3 kez injeksiyon ile uygulanabilen aşılar mevcuttur.

b) Bazı türlerde (özellikle ördek, kazlar ve aynı zamanda hindiler) aşılama ile gerçekleştirilen immün yanıt genel olarak tam anlamıyla tatminkar değildir, yukarıda belirtilen faydalar bundan dolayı diğer kuşlara oranla (broylar, yumurtacılar) daha az öneme sahiptir.

c) Çiftlikte hastalığın ortaya çıktığını maskeleyebilir ve saptanmasını geciktirebilir; bu nedenle DIVA (sentinel-gözcü aşılanmamış kuşlar ve laboratuvar testleri ile infektelerin aşılanmışlardan ayrılması) ilkelerine göre yeterli klinik ve laboratuvar survelansı gereklidir. Bu ölçütler kanatlı ya da ürününün infekte olmadığından emin olmak için aşılanmış hayvan ya da ürünleri satılmadan önce özel kontrollerden geçirilme zorunluluğundan dolayı pahalıdır ve ticarete kısıtlamaları doğurur.

d) Eğer aşılama doğru uygulanmadıysa (ya da düşük kalitede aşılar kullanıldıysa) ve survelans doğru bir şekilde sağlanmadıysa, virüs, tam olarak bağışıklık kazanmamış kuşlar arasında sirkülasyona devam edeceğinden, aşılanmış kanatlı popülasyonunda hastalığın endemik olarak persiste kalmasına neden olacaktır.

e) Kanatlı sahipleri tarafından biyogüvenlik ve survelans kriterlerinde bir rahatlamaya neden olabileceğinden, bu da insan sağlığı açısından potansiyel bir riske neden olabilir.

f) İnfluenza virüslerinin mutasyona eğiliminden dolayı, aşı suşu ile saha virüsünün eşliğinden emin olunmalıdır. Bu amaç için, kanatlı aşılarının insan ifluenza aşılarında olduğu gibi kompozisyonlarının yıllık olarak yenilenmesine gerek duyulmamakla birlikte, aşı suşu kompozisyonunun

doğru şekilde güncellenmesi önemli olabilecektir.

g) Üçüncü ülkelerin kanatlı ve kanatlı ürünleri (et, vb.) üzerinde ticarete sınırlamalar uygulamasına yol açabilir. Ancak, canlı kanatlı, bir günlük canlı kanatlı ve damızlık-yumurta (tüketim için kanatlı eti ya da yumurta değil) ile ilgili OIE Terrestrial Animal Health Code aşılamanın AI surveansı için hazırlanan rehberine göre uygulanmasını ve ilgili bilginin uluslararası veteriner sertifikasına eklenmesi gerektiğini tavsiye etmektedir.

SONUÇ

Kanatlıların oldukça öldürücü bir infeksiyonu olan HPAI infeksiyonları son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Özellikle yabani su kuşları arasında AI salgınının görülmesi, H5 ve H7 virüslerinin kendi rezervuar konakçılarında bile değişmeye devam ettiğinin bir göstergesidir. Güney Doğu Asya'daki kanatlı popülasyonundaki endemik HPAI H5N1, göçmen kuş popülasyonları içerisinde hastalığın endemikleşmesine ortam hazırlamaktadır. Bu durum, kanatlı sektöründe ciddi sorunlar oluşturacak, insanların virüsle karşılaşma olasılıklarını arttıracaktır. Göçmen kuşlarda HPAI H5N1 in endemikleşmesi, çevrenin (nehir, deniz kıyıları, göl vs) devamlı virüsle kontamine olmasına neden olacak bu da tavuk işletmelerini sürekli olarak etkileyecek ve insanların etken maruz kalmasını arttıracaktır. Evcil kanatlı hayvanlarda bu durum çok sıkı biogüvenlik uygulamaları ve kontrollü aşılama ile engellenebilir.

İnsanlar için henüz bir aşı tam olarak mevcut değildir. Günümüzde mevcut olan trivalan insan influenza aşısı, insanlarda H5N1 suşuna karşı koruma sağlamamaktadır. Ancak, kuş gribi salgını yaşanan ülkelerde pandemi potansiyeli olan yeni bir suşun ortaya çıkma olasılığını azaltmak amacıyla, infeksiyonun bulaşma olasılığı fazla olan kişilere bu aşının kullanılması önerilmektedir. Avian influenzaya karşı insanlarda da bir aşının geliştirilmesiyle yeni bir pandemi riski taşıyan bu infeksiyon kontrol altına alınabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Easterday BC, Hinshaw VS, Halvarson DA. Influenza. Diseases of Poultry. Ed. Calnek BW, Barnes HJ, Beard CW, McDougald LR, Saif YM. Tenth Ed. Ames, Iowa, USA, 1997; 583-605.
2. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/World_Health_Organization.
3. Avian Influenza. http://www.oie.int/eng/AVIAN_INFLUENZA/A_Fiches_IA.pdf
4. Avian influenza. <http://www.influenzareport.com/ir/ai.htm>
5. Avian influenza A(H5N1)- update 31: Avian influenza A(H5N1)- update 31: Situation (poultry) in Asia: need for a long-term response, comparison with previous outbreaks, http://www.who.int/csr/don/2004_03_02/en/index.html

6. Update On Avian Influenza In Animals (Type H5) 10 May 2006, http://www.oie.int/download/AVIAN%20INFLUENZA/A_AI-Asia.htm
7. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_10_16/en/index.html
8. Avian influenza-situation in Egypt-update 7,5 May 2006 http://www.who.int/csr/don/2006_05_04/en/index.html
9. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B, Osterhaus AD. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-2822.
10. Avian Influenza A Viruses. <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-influenza.htm>
11. Ferguson NM, Galvani AP, Bush RM. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature* 2003; 422: 428-433.
12. Webster RG, Yakhno MA, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 1978; 84: 268 - 278.
13. Belshe RB. The origins of pandemic influenza lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2209-2211.
14. Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol* 2001; 91:572-579.
15. Highly pathogenic avian influenza, <http://www.oie.int/eng/highly%20pathogenic%20avian%20influenza.doc>
16. Stohr K. Avian influenza and pandemics-Research needs and opportunities. *N Engl J Med* 2005; 352 : 405-407.
17. H5N1 influenza: a protean pandemic threat. <http://www.pnas.org/cgi/content/full/101/21/8156>
18. Meijer A, Wilbrink B, van Beest Holle M, Fouchier RAM, Natrop G, Bosman A, Osterhaus ADME, van Steenberg JE, Coyn van Spaendonck M, Koopmans M. Highly pathogenic Avian Influenza virus (H7N7) infection of humans and human-to-human transmission during Avian Influenza outbreak in the Netherlands. *International Congress Series* 2004; 1263: 65-68.
19. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mak KH, Rowe T, Thompson WW, Conn L, Lu X, Cox NJ, Katz JM. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002; 185:1005-1010.
20. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol* 2000; 74: 3-13.
21. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawakita Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-179.
22. Swayne DE, Suarez DL. Highly pathogenic avian influenza. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10935274>

23. Liu J, Xiao H, Lei F, Zhu Q, Qin K, Zhang XW, Zhang XL, Zhao D, Wang G, Feng Y, Ma J, Liu W, Wang J, Gao GF. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16000410>
24. Highly Pathogenic Avian Influenza In Mongolia in migratory birds (follow-up report No.2) http://www.oie.int/eng/info/heβδο/ais_55.htm
25. Xu C, Fan W, Wei R, Zhao H. Isolation and identification of swine influenza recombinant A/Swine/Shandong/1/2003 (H9N2) virus. *Microbes Infect* 2004; 6: 919-925.
26. Choi YK, Nguyen TD, Ozaki H, Webby RJ, Puthavathana P, Buranathal C, Chaisingh A, Auewarakul P, Hanh NT, Ma SK, Hui PY, Guan Y, Peiris JS, Webster RG. Studies of H5N1 influenza virus infection of pigs by using viruses isolated in Viet Nam and Thailand in 2004. *J Virol* 2005; 79: 10821-10825.
27. Ito T, Kawaoka Y, Nomura A, Otsuki K. Receptor specificity of influenza A viruses from sea mammals correlates with lung sialyloligosaccharides in these animals. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10487239>.
28. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungporn S, Noppornpanth S, Wattanodorn S, Theamboonlers A, Tantilertcharoen R, Pattanarangsarn R, Arya N, Ratanakorn P, Osterhaus A, Poovorawan Y. Avian Influenza H5N1 in tigers and leopards. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no12/04-0759.htm>
29. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, Osterhaus A. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 2004 8;306(5694): 241.
30. Avian Influenza H5N1 in Naturally Infected Domestic Cat. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no04/05-1396.htm>
31. H5N1 avian influenza in domestic cats. http://www.who.int/csr/don/2006_02_28a/en/index.html
32. Avian influenza ("bird flu") - Fact sheet. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/#role
33. Tavuk Vebası Hastalığına (Avian Influenza) Karşı Korunma ve Mücadele Talimatnamesi. http://www.kkgm.gov.tr/Mevzuat/3285/Tavuk_Vebasi_Talimatnamesi.htm
34. The Use of Vaccination as an Option For The Control Of Avian Influenza. http://www.fao.org/docs/eims/upload/153564/A_71_SG_12_CS3E.pdf
35. Avian Influenza Virus: Prospects for Prevention and Control by Vaccination. http://www.ars.usda.gov/research/publications/publications.htm?seq_no_115=172748
36. Vaccination of Poultry Against Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 (DIVA Strategy) European Commission Sanco/10103/2006. http://ec.europa.eu/comm/food/animal/diseases/controlmeasures/avian/discussion_paper.pdf
37. Capua I, Marangon S. The use of vaccination as an option for the control of avian influenza. *Avian Pathol* 2003, 32; 335-343.
38. Avian Influenza technical Task Force/ECTAD, FAO-Rome & Bangkok 12/05/2005 Update on the Avian Influenza situation <http://www.fao.org/AG/AGAINFO/SUBJECTS/documents/ai/AVIbull030.pdf>
39. Meeting on highly pathogenic avian influenza in Europe. http://64.233.179.104/search?q=cache:jlUtN7NbesoJ:www.oie.int/eng/avian_influenza/Recommandation_influenza%2520aviaire_final_ANG.pdf+Meeting+on+highly+pathogenic+avian+influenza+in+Europe+hl=tr&gl=tr&ct=clnk&cd=1