

Kuş gribi

Prof. Dr. Ahmet Faik Öner



1959 yılında Bingöl ilinde doğdu. 1984' te Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1990 yılında pediatri, 1997'de pediatrik hematoloji uzmanı oldu. Kasım 1999'da ise pediatri doçenti unvanını aldı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çalışmaktadır. 2006 başlarında Ağrı-Doğubeyazıt'ta görülen kuş gribi salgınında hastaların tanı ve tedavisinde önemli rol üstlenmiştir. Dr. Öner'in uluslararası dergilerde yayınlanmış 60 kadar çalışması mevcuttur. Evli ve dört çocuk babasıdır.

Kuş gribi, Avian influenza (H5N1), isimleri ile bilinen, evcil karnatlılarda ölümcül salgınlar yapabilen ve bu salgınlar sırasında hayvanla teması olan insanlara bulaşabilen ve genelde pnömoni ve dispne ile seyreden mortalitesi yüksek zoonotik bir hastalıktır. Hastalık Tavuk vebası, Bird flu, Avian flu, Chicken flu sinonim isimleri ile de bilinmektedir.

Virüs: Influenza virüsü orthomyxoviridae ailesinden, ortalama 100 nm çapında, yuvarlak, filamentli yapıda, tek sarmallı, segmentli bir RNA virüsüdür.

Nükleoproteinlerindeki antijenlere göre A, B ve C tiplerine ayrılır. Influenza A klinikte en önemli tiptir. Influenza B hafif klinikle seyreder. Influenza C ise daha çok afebril soğuk algınlığına benzer bulgularla seyreder.

Influenza virüsü bünyesindeki hemaglutinin (H= 1-16 olmak üzere 16 çeşit) ve Nöraminidaz (N=1-9 olmak üzere 9 çeşit) enzimlerine antijenik yapıya göre isimlendirilir. Virüse karşı oluşan antikorlar genelde hemaglutinin ve nöraminidaz'a karşı oluşur. Dolayısıyla hemaglutinin ve nöraminidaz bağışıklamada büyük öneme sahiptirler. Virüsleri tanımlamada Influenza tipi/orijin aldığı canlı (insan hariç)/izole edildiği yer/alt

tip numarası/izolasyon yılı/ (influenza alt tipi) şeklinde tanımlama yapılır. Örneğin: A/Duck(ördek)/Vietnam/11/04 (H5N1). Influenza 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 antijenik tipleri:

İnsanlar: H1, H2, H3 ve N1, N2

Domuzlar: H1, H3 ve N1, N2



Atlas: H3N8, H7N7

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

Sansargiller: H10

İnfluenza A virüsünün önemli bir özelliği de farklı türlere özgü alt grupların, birbirinden genetik materyal alışverişine açık, ve farklı bir virüsün oluşmasına son derece elverişli olmasıdır. Oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsünden gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir. Memeli ve kuş virüsleri için özgül hücre reseptörlerinin bir arada olduğu gösterilmiş olan domuzlar ve insanlar kuş virüslerine maruz kalmakla yepyeni bir alt tipin ortaya çıkmasına yol açabilirler. Bu şekilde değişime uğrayan virüs yeni pandemi ve epidemilere 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 shift başlıkları ile ele alınır.

Antijenik Drift: Daha çok H ve kısmen de N'da nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan minör değişikliklerdir. İnfluenza A virüsü her bir replikasyonda ortalama bir nükleotidinde değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerle yeni suşlar ortaya çıkar ve sonuçta drift ile ortalama her üç yılda bir olan yeni epidemilere yol açabilir.

Antijenik Shift: Bir konağı enfekte eden farklı virüsler arasında bir veya daha fazla yeni RNA segmentinin yeniden yapılanmasıyla oluşur. Yeni bir H ve N içeren bir virüs alt tipi sentezlenir. Shift 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 aralığında antijen kayması 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. 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 gösterilmiş. 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 patojenite ve bulaşıcılık özelliği kazanmış ve özellikle Güney Doğu Asya'da birçok insanın ölümüne yol açmıştır. Coğrafi açıdan bu yöreden farklı olarak Türkiye'nin doğusunda 2006 başlarında ortaya çıkan kuş gribi salgını olayın Dünyanın sadece belirli yöresiyle sınırlı olmadığını ve özellikle göçmen kuşlar yoluyla dünyanın her tarafına yayılabileceğini göstermiştir.

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.

Patogenez: Virüs solunum yolu epitel hücrelerine yapışır. İnsan influenza virüsü solunum yolu epitelindeki sialik asit bölgesine yapışır. Burada hemaglutinin epitel hücrelerine yapışır, nöraminidaz ise solunum yollarındaki mucusu parçalar. Mucus önemli bir hemaglutinin inhibitörüdür. Nöraminidaz virüsün enfekte hücreye girişini sağlar. İnfluenza, solunum yolu epitel hücrelerinde önce hücre çekirdeğinde çoğalır, daha sonra sitoplazmaya geçer, buradan da komşuluk yoluyla diğer hücreleri enfekte eder. Virüs solunum yolu epitelinde silier fonksiyonların bozulmasına, mukus sekresyonunun azalmasına ve hücrelerin deskuamasyonuna neden olur. Bu replikasyon ve geçişler solunum yolu epiteline özgüdür. Virüsün diğer organlarda bulunmasına karşın, özellikle akciğerlerde ve bağırsaklarda aktif replikasyonu gösterilmiştir. Mukoza hasarı genelde 10-14 gün, viral atılım ise 5-10 gün sürer. İnflüenzanın oluşturduğu histopatolojik değişiklikler bakteriyel enfeksiyonlara kapı açar. (N. Meningitidis, H. İnfluenza, AOM). İnfluenza ayrıca miyokardit, miyozit ve aspirin tedavisi alanlarda Reye sendromuna yol açabilir. Virüse karşı immunitede lokal IgA yapısında antikorların önemli rolü vardır. Ancak ölçülebilen IgA düzeyleri kısa sürelidir ve genellikle semptomatik bir influenza enfeksiyonu 3-4 yılda bir meydana gelir.

Bulaş

Göçmen su kuşları, virüsü bağırsaklarında taşırlar ve genellikle hastalanmazlar veya hastalığı hafifçe geçirirler. Salya, burun akıntısı ve dışkılarıyla doğrudan veya bu salgılarıyla kirlenilen materyalle temas eden evcil kanatlı hayvanlar hastalığa yakalanırlar. Kontamine gübrenin 1 gramı 1 milyon kuşu enfekte edecek kadar virüs partikülü içerir.

Virüs soğuk gübrede en az 3 ay, 22



İnfluenza A virüsünün önemli bir özelliği de farklı türlere özgü alt grupların, birbirinden genetik materyal alışverişine açık ve farklı bir virüsün oluşmasına son derece elverişli olmasıdır. Oluşan yeni virüs, insana özgü bir influenza virüsünden gen alırsa, insandan insana bulaşma özelliği de kazanabilir.

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 kuşçuca süresi 3-5 gündür ve %100 ölümcüldür.

İnsana bulaş: Hasta kanatlılara, hasta kanatlıların çıkartılarına direkt temasla veya hasta kanatlıların çıkartılarının el ile ağız ve buruna bulaştırılması şeklinde olur. Virüs yakın temasla bulaştığı gibi küçük partiküller halinde havada birkaç km yol alabilir ve solunum yoluyla da bulaşabilir. H5N1 virüsünün insanlar arasında tutunabilmesine karşı bir dereceye kadar etkili bir engelin bulunduğu açıktır. Bu engel, gen segmentlerinden bir ya da bir kaçıyla ilişkilidir. Bilindiği gibi influenza virüsleri solunum yolunda sialik asit residülerine hemaglutinin vasıtasıyla bağlanır. Bu bağlanma; insan influenza virüslerinde sialik asit alfa 2,6 galaktoz, kuş virüslerinde ise sialik asit alfa 2,3 galaktoz bağlantıları şeklinde olmaktadır. Shinya ve arkadaşları; insan influenza reseptörlerinin daha çok üst solunum yolunda olduğunu, akciğerlerde trakea ve bronşlarda da olduğunu, ancak alt solunum yollarına doğru gidildikçe reseptör sayısının belirgin şekilde azaldığını, buna karşın avian influenza reseptörlerinin ise daha çok alveol ve bronşiol düzeyinde



İnsan influenza virüsü solunum yolu epitelindeki sialik asit bölgesine yapışır. Burada hemaglutinin epitel hücrelerine yapışır, nöraminidaz ise solunum yollarındaki mürsini parçalar. Mürsin önemli bir hemaglutinin inhibitörüdür. Nöraminidaz virüsün enfekte hücreden çıkışını sağlar.

olduğunu, üst solunum yollarında ise oldukça az olduğunu göstermişlerdir. Bu önemli çalışma avian influenza virüsünün insandan insana bulaşmasının niçin zor olduğu ve neden daha çok pnömoni ile seyrettiği sorularına ışık tutmuştur. Ülkemizde 2006 yılındaki salgında bulunan H5N1 virüsünün bazı yeni özellikler kazanarak insanlara daha kolay bulaşabilir hale geldiği şüpheleri vardı. Ancak klinik gözlemlerde bu doğrulanmadı. Kliniğimizde izlediğimiz kuş gribi olgularının hepsinde, hasta kümes hayvanları ile çok yakın temas sözkonusu idi.

İnsandan insana bulaş: Güney Doğu Asya'da kuş gripili olguların bakımını yapan hasta yakınlarında ve sağlık personelinde hayvan teması olmadığı halde hastalık gelişmiştir. Hastane personeli ile ilgili yapılan çalışmalarda sağlık personelinde sayıca az olsa da belirgin hastalık ortaya çıktığı, H5N1'e karşı antikor cevabının oran olarak az veya olmadığı bildirilmiştir. Hollanda'da 2003 salgınında 3 kişide H7N7 suşunun insandan insana bulaştığını gösteren kanıtlar bulunmuştur. Bugün için bu hastalara hizmet veren sağlık personeline bulaşma riski çok düşük olsa da koruyucu önlemler mutlaka önerilmektedir.

Klinik

Kuluçka Süresi 2-4 gün 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, farinkste hiperemi, öksürük vs) gibidir. Ancak grip semptomlarına ek olarak akciğer tutulumuna ait bulgular (taşipne, dispne, dinlemekle ral veya ronkus) ön plana çıkar. Hastaların bir kısmında diyare görülebilir. Ayrıca ilerlemiş olgularda renal yetmezlik, kardiyak dilatasyon, aritmi şeklinde kalp tutulumu, çoklu organ yetmezliği, ansefalopati, ansefalit görülebilir.

2006 Salgınında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kliniğinde izlediğimiz olgular bazı özellikleri açısından ilginçti. Koçyiğit ailesine ait 4 kardeş hastanemizin çocuk acil ünitesine 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. Sağlık Bakanlığı hastalığın tanımlanması ve yaklaşımında pratik bilgiler içeren rehber hazırlamıştır. Rehber temas öyküsü ve semptomlara göre sınıflama yapmıştır. Buna göre:

Riskli temas:

Son on gün içinde:

a) 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 1 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 teşkilatında laboratuvarında görev alanların enfekte materyallerle herhangi bir şekilde temas etmiş olması.

Klinik tanımlama: Başka herhangi bir nedenle açıklanamayan ani başlangıç-

lı, koltuk altından ölçülmüş 38°C üzerinde ateş olması ve boğaz ağrısı, öksürük, yaygın kas ağrıları, solunum zorluğu semptomlarının eşlik etmesi.

Vaka sınıflaması:

Olası vaka: Solunum zorluğu bulgusu olmadan, klinik tanımlamaya uyan vakada riskli temas hikâyesinin olması.

Kuvvetle olası vaka: Solunum zorluğu bulgusu olmak şartıyla klinik tanımlamaya uyan vakada riskli temas hikâyesinin olması.

Kesin vaka: Olası veya kuvvetle olası vaka'nın Sağlık Bakanlığının belirlediği referans laboratuvarlarda doğrulanması.

Tanı: İlk basamak testlerinde influenzaya 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.

İnfluenza tanısında doğrudan vücut salgısı veya kan örnekleri kullanılır. Virüs içeren en iyi örnekler entübe hastalarda trakeal aspirasyon sıvısı veya nazofaringeal bölgeden dikkatli şekilde derin kısmırlardan yapılan sürüntülerden elde edilir. Kliniğimizde izlediğimiz kuş gribi olgularının bazı nazofaringeal sürüntü örnekleri test sonuçları negatif idi. Bu örneklerde doğrudan virüs veya antijenlerinin varlığını aramak için immunflöresan, enzimimmunoassay (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 izole edilebilir. Bunun yanında serolojik yanıtı belirlemek için hemaglutinasyon inhibisyon, kompleman fiksasyon ve ELISA yöntemleri kullanılmaktadır.

Hızlı antijen testleri olarak adlandırılan testlerde influenza antijenlerine karşı immunokromotografik veya enzimimmunoassay (EIA) tanı yöntemleri kullanılır. A veya B tipi şeklinde genel tanıma sağlayabilir. Alt tipler belirlenemez. Türkiye'deki kuş gribi salgınında nazofaringeal 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 everse 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 olgular için antiviral tedavide 4 ilaç önermektedir.

Bunlar, nöraminidaz inhibitörleri olan oseltamivir, zanamivir ve M2 membran protein inhibitörleri olan amantadin, rimantadin. Amantadin ve rimantadin ile ilgili en önemli sorun; bu ilaçlara karşı hızlı direnç gelişmesidir. Bunlar içinde zanamivir aerosol, diğerleri oral olarak kullanılır. Komplikasyonsuz grip olgularında tedavi süresi 5 gündür. Pnömoni durumunda bu süre birkaç haftaya kadar uzayabilir.

Oseltamivir: 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

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

Tedavide ayrıca olası sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibakteriyel ilaçlar da kullanılmaktadır. Klinik yararı bilinmemekle birlikte hastalığın son derece hızlı seyirli olması nedeniyle genellikle antibiyotik tedavileri kullanılmıştır. Ayrıca anti-ödem preparatlar, analjezik-antipiretik, mekanik ventilasyon uygulamaları da olguların özelliğine göre kullanılmaktadır.

Klinik seyir: Kuş gribinde mortalite oranı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre %60'tır. (29.1.2007'de: 270 olguda 164 ölüm). Van'da izlediğimiz vakalarda bu oran %50 idi. Türkiye vakalarını değerlen-

dirsek oran %30 civarındadır (12 olguda 4 ölüm). Ölüm sebebi bizim olgularımızda da olduğu gibi pulmoner yetmezliktir.

Korunma yöntemleri: Türkiye 2006 salgını ile bu konuda ciddi bir sınav vermiş ve bu sınavı başarı ile sonuçlandırmıştır. Korunmada en önemli öge kuşlar - kümes hayvanları - insan bulaşındaki zinciri kırmaktır. Bu nedenle hastalıklı kümes hayvanlarının itfali en önemli konudur. Ülkemizde 2006 salgını halk sağlığı konusunda önemli bir bilincin yerleşmesine sebep olmuştur. Şöyle ki, özellikle Doğu Anadolu yöresinde olmak üzere halkımız daha önce kümes hayvanlarının hastalıkları insanlara geçmez düşüncesiyle hasta olan kümes hayvanları ile yakın temastan kaçınmamaktaydı ve bunları kesip yemektedir. Bu ve benzeri düşünce değişiklikleri kuş gribine karşı toplumsal duyarlılığımızı geliştirmiştir.

Hastalıklı insan veya kümes hayvanları ile temasta bulunanlar veya risk taşıyanlar için de antiviral tedavi önerilmektedir. Genel olarak profleksin dozu, günde iki kez alınan tedavi dozunun bir kez 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 senaryosu: Herhangi bir hastalık etkeninin pandemi yapması için genel olarak üç özellik aranır:

- Ajanın insan için antijenik olarak yeni suş olması ve immunité 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 3.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 materyal alışverişinde bulunabilir ve örneğin insanlar için oldukça patojenik olan avian influenza virüsü insanlara daha kolay bulaşabilir bir özellik kazanabilir (1957 Asya ve 1998 Hong-Kong pandemilerinde olduğu gibi). Ayrıca avian influenza virüsü doğrudan insana bulaşır hale gelebilir (1918 İspanyol pandemisindeki gibi). 1918 pandemisini inceleyen bir raporda, nüfus yoğunluğu, ulaşım ve bulaşmadaki kolaylıklar göz önüne alındığında aynı özellikteki bir virüse bağlı salgın bugün olursa yaklaşık 52-81 (Ort. 62) milyon insanın ölümüne yol açacağı iddia edilmiştir. Yine Amerika'dan Congressional Budget Office (CBO) olası bir pandemide sadece Amerika'da 90 milyon hasta, 2 milyon ölüm ve ekonomik olarak da 675 milyar dolar kayıp tahmin etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü olası influenza pandemisi için önlemler belirlemiştir. Olası global pandemi riskini "pandemik alarm periyodunda" faz 3'te olarak kabul etmektedir.

Böyle bir pandemi senaryosu için en önemli iki önlem aşı geliştirilmesi ve yeterli ilaç stoğunun hazırlanmasıdır. İlaç stoku 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.



Şu anda ilaç üretici firmalar faz II düzeyindedirler. Dünyada aşı üretim kapasitesinin pandemi tehlikesinde ihtiyacı karşılayacak kapasitesi sınırlıdır. Ayrıca H5N1 alt tiplerine karşı oluşturulan bir aşının diğer bir alt tipe karşı çapraz koruma sağlayamayacağı endişesi vardır. Bu şekilde 30'a yakın aşı adayı çalışması olduğu bildirilmektedir. Bu gibi olumsuzluklar pandemi riski için aşı çalışmalarının yetersiz ve geç kalınabileceği endişesini beraberinde taşımaktadır.

Sonuç olarak: Kuş gribi doğal kaynağı olan kanatlı hayvanlar yoluyla insanlık için önemli bir sağlık problemi 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 antiviral 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:

Harder TC, Werner O. Avian Influenza. In (eds) Kamps BS, Hoffmann C and Preise W. Influenza Report 2006:48-87. <http://www.influenzareport.com/influenzareport> 2006.

Hien TT, de Jong M, Farrar J. Avian influenza--a challenge to global health care structures. *N Engl J Med.* 2004 Dec 2;351:2363-65.

Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol.* 2006;35:2-13.

Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353:1374-85.

Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest.* 2006;129:156-68.

Webster RG, Govorkova EA. H5N1 influenza--continuing evolution and spread. *N Engl J Med.* 2006;355:2174-77.

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.

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.

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.

Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90:4171-75.

Webster RG, Hulse DJ. Microbial adaptation and change: avian influenza. *Rev Sci Tech.* 2004; 23:453-65.

Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med.* 2002 Spring;76:105-15.

Perroncito CE. [it. Typhoid epizootic in gallinaceous birds.] *Epizootia tifoide nei gallinacei.* Torino: Annali Accademia Agricoltura 1878; 21:87-126.

Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis.* 2002;34 Suppl 2:58-64.

Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:201-09.

Hien TT, Liem NT, Dung NT, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004;350:1179-1188.

Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11,201-09.

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.

To KF, Chan PK, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol.* 2001;63:242-46

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.

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.

Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440(7083):435-56.

Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 2002;185: 1005-10.

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.

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;40:16-18.

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;11:210-15.

Schultsz C, Dong VC, Chau NV et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-59.

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;10:264-68.

Zyl GV. Laboratory findings. In (eds) Kamps BS, Hoffmann C and Preise W. *Influenza Report.* Flying publisher 2006.110-127. <http://www.influenzareport.com/influenzareport> 2006.

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.

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.

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;351:460-61.

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.

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

Butler D. Alarms ring over bird flu mutations. *Nature* 2006;439:248-49.

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: 2211-18.

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>).

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.

Poland GA. Vaccines against avian influenza-a race against time. *N Eng J Med* 2006; 354:1411-13.