



# Avian İnfluenza (Kuş Gribi)

Gül Ruhsar YILMAZ\*, Mustafa Aydın ÇEVİK\*\*

\* Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

\*\* Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA

## Avian İnfluenza

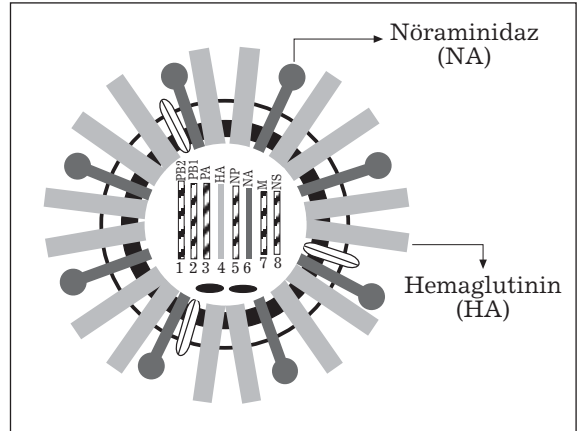
**Key Words:** Avian influenza, İnfluenza, H5N1.

**Anahtar Kelimeler:** Kuş gribi, Grip, H5N1.

Halk arasında “tavuk vebası” olarak bilinen avian influenza (kuş gribi) 1997 yılından itibaren insanlarda da görülmüş ve bugüne kadar 200’den fazla kişinin hastalanmasına neden olmuştur. Virüsün değişebilme özelliği ve insandan insana bulaşır hale gelebilme potansiyeli nedeniyle kuş gribi salgınları, tüm bilim camiası ve uluslararası sağlık otoriteleri tarafından yakından izlenmektedir. Bu makalede ana hatlarıyla kuş gribi virüsüne ait özellikler, hastalığın epidemiyolojisi, klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi yaklaşımları ele alınmıştır.

### VİRÜSE AİT ÖZELLİKLER

Avian influenza virüsü, Orthomyxoviridae ailesi içerisinde yer alan influenza virüslerindedir. İnfluenza virüsleri zarflı RNA virüsleridir (Şekil 1). İnfluenzaların majör antijenik determinantları hemaglutinin ve nöraminidaz



Şekil 1. İnfluenza virüsünün şematik görünümü.

olarak adlandırılır<sup>[1]</sup>. Hemaglutinin hücre yüzeyindeki sialik asit reseptörlerine bağlanarak virüsün hücre içine girmesini sağlar ve nötralizan antikorlar yoluyla sağlanan humoral im-

**Yazışma Adresi:** Uzm. Dr. Gül Ruhsar YILMAZ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
Cebeci-Dörtüol, ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 03.06.2006

Makalenin Kabul Tarihi: 10.06.2006

münitede başlıca viral hedef olarak bilinir. Nöraminidaz ise infekte hücreden virüsün salınmasını, serbest kalmasını sağlar ve nöraminidaz inhibitörü ilaçların hedefidir<sup>[2]</sup>.

Nükleoprotein ve M proteinlerine göre influenza virüsleri tip A, B ve C olarak sınıflandırılmıştır. B ve C virüslerinin alt grupları yoktur, sadece insanlarda hastalık oluşturur. Tüm avian influenza virüsleri tip A virüsleridir. İnfluenza A virüslerinin subtipleri hemaglutinin ve nöraminidaz yüzey glikoproteinlerine göre farklılık gösterir. Avian influenza virüsünün bugüne kadar bilinen 16 hemaglutinin (H1-H16) ve 9 nöraminidaz subtipi (N1-N9) belirlenmiştir<sup>[1]</sup>. Bilinen yüksek patojeniteli epidemiler H5 ve H7 subtipleri ile oluşmuştur<sup>[3]</sup>. İnsan grip virüsünün ise bilinen sadece üç subtipi vardır. H1N1, H1N2 ve H3N2<sup>[1]</sup>.

İnfluenza A virüslerinin önemli bir özelliği, antijenik drift ve antijenik şift yoluyla değişime uğramasıdır. Antijenik drift mutasyonla nöraminidaz ve hemaglutinin antijenitesinde rölatif olarak minör değişikliklere yol açar. Antijenik şift ise sekiz gen segmentinin yeniden birleşmesiyle meydana gelir ve insanda bağışıklığın çok az olduğu ya da olmadığı yeni bir hemaglutinin nöraminidaz kombinasyonunun ortaya çıkmasına neden olur<sup>[2]</sup>.

Virüs kontamine gübrede düşük ısılarda en az üç ay canlı kalabilmektedir. Suda 22°C'de dört gün, 0°C'de ise 30 gün canlılığını muhafaza etmektedir.

## **BULAŞ ve EPİDEMİYOLOJİ**

### **Kanatlılarda Bulaş**

Kuş gribi halk arasında "tavuk vebası" olarak bilinen ve kanatlılarda görülen bir hastalıktır. Su kuşları tüm influenza A virüs subtiplerinin doğal rezervuarlarıdır<sup>[4]</sup>. Özellikle göçmen kuşlardan olan yaban ördekleri en önemli rezervuardır. Bu kuşlar genellikle enfeksiyona rağmen asemptomatiktir ve çok sayıda virüsün yayılmasına yol açar<sup>[1,2]</sup>.

Kuşlar arasında direkt ve indirekt bulaşma mevcuttur. Direkt bulaşma solunum yolu ile, indirekt bulaşma ise kuşların gaitaları ile kontamine olmuş aerosoller, su, yiyecek ve diğer materyaller yoluyla olmaktadır<sup>[1]</sup>. Kuş gribi tavuk, ördek, hindi gibi evcil kuşlara bulaştığında hastalık oluşturur. Virüse karşı duyarlı olan

kanatlılar hastalanmış kuşların tükürük, sekresyon, dışkı ve diğer çıkartlarıyla veya bunlarla bulaşmış yüzeylerle temas ettiklerinde hastalanır. Hastalığın vertikal yolla bulaştığına (tavuktan yumurta yolu ile civcive geçiş) dair kesin kanıt bulunmamaktadır. Ancak infekte hayvanlardan elde edilen yumurtaların kabuklarında etken izole edilmiştir.

Kuşlarda görülen influenza suşları virülans özelliklerine göre iki ana grupta ele alınabilir:

1. Yüksek patojeniteye sahip suşlar (HPAI) infekte ettikleri kanatlıların 24 saat içinde ölümlerine yol açar.

2. Düşük patojeniteye sahip suşların (LPAI) ise morbidite ve mortaliteye neden olma özellikleri daha zayıftır.

Her iki tip virüs de kuşların sindirim sistemlerinde replike olmakta ve dışkı ile atılmaktadır.

Düşük patojeniteye sahip suşlar dışkı ile kirlenmiş suşların ağızdan alınmasıyla bulaşmaktadır. Bu suşlarla oluşan enfeksiyonlar genellikle hafif veya asemptomatik şekilde olup, solunum veya sindirim sisteminde lokalize enfeksiyonlara yol açar.

Yüksek patojeniteye sahip suşlar ise toplu halde birarada yaşayan kanatlılar arasında solunum yolu ile yayılır. Başlıca vasküler endotel ve perivasküler parankimatöz hücrelerde çoğalarak hızla yayılır ve sistemik enfeksiyona neden olup, multifokal hemoraji ve tromboz ile kısa sürede ölüme yol açar<sup>[5]</sup>.

Her iki suş arasındaki patojenite farkını etkileyen en önemli faktör, virüsün konak hücreye bağlanmasında rol oynayan yüzey glikoproteinini hemaglutininindeki farklılıklarla ilgilidir<sup>[6]</sup>.

Kuşlardaki hastalık, asemptomatik enfeksiyondan hafif solunum yolu hastalığı ve ciddi ölümcül hastalığa kadar farklı klinik tablolarla seyredebilir<sup>[1,3]</sup>. Düşük patojenik avian influenza virüsleri ile enfeksiyon sık görülür. Bu durumda hastalık klinik olarak hafif, fark edilmeyecek düzeydedir. Yüksek patojenik avian influenza virüsleri ile kümes hayvanlarının enfeksiyonu ise öldürücü niteliktedir. Klinik belirtiler; yumurta üretiminin azalması, solunum sistemi belirtileri, gözyaşı sıvısının artışı, hayvanın kafasında ödem, ishal, nörolojik semptomlar ve ölüm şeklinde tanımlanmaktadır<sup>[1]</sup>.

Hastalık etkeni virüs, doğal rezervuarı olan su kuşlarından memelilere ve evcil kümes hayvanlarına nadiren bulaşır. Bu hayvanlarda salgınlara ve ölümlere neden olabilir. Su kuşlarında tüm subtipler bulunur (Şekil 2). İnsanlarda ise sadece üç hemaglutinin (H1-H3) ve iki nöraminidaz (N1, N2) subtipi sirküle olmaktadır. Atlarda sadece iki influenza subtipi (H7N7 ve H3N8) bulunurken, deneysel ortamda tüm avian subtiplerine duyarlı olmasına rağmen domuzlardan doğada sadece H1, H3, N1 ve N2 subtipleri elde edilmiştir. Türlerine spesifik bariyer mekanizmalarını aşan virüse ait subtip spesifik özellikleri belirleyen moleküler biyolojik faktörler, ekolojik faktörler ve konaklar arasındaki yayılımı ile ilgili faktörlerin ne olduğu konusundaki bilgiler henüz çok sınırlıdır<sup>[1]</sup>. Influenza virüs doğal konakları Şekil 2’de gösterilmiştir.









### İnsanlarda Bulaş

İnsan avian influenza infeksiyonlarının büyük kısmı infekte kanatlılardan insanlara virüsün yayılımı ile meydana gelmektedir. İnsanlara virüs başlıca infekte kuşların çıkartıları ya da kontamine kümes hayvanı ürünleriyle veya infeksiyöz sekresyonlarla mukoz membranların direkt ve yoğun teması yoluyla bulaşmaktadır<sup>[2]</sup>. Üst solunum yolu ve konjunktiva ana giriş yolu olarak görünmektedir. Konjunktiva özellikle A/H7N7 ve A/H7N3 için önemli bir

giriş yoludur. Yoğun teması takiben (itlaf sırasında) alt solunum yoluna direkt giriş meydana gelebilir<sup>[7,8]</sup>. Gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla infeksiyonun rolü net değildir<sup>[1]</sup>.

İnsanda ilk vaka 1997 yılında Hong Kong’da kanatlılarda salgın esnasında saptanmıştır (Tablo 1)<sup>[9,10]</sup>. Aralık 2003 tarihinde Kuzey Kore’de kümes hayvanları arasında bir A/H5N1 infeksiyonu meydana gelmiştir<sup>[11]</sup>. Hemen kısa bir süre sonra Vietnam, Japonya, Tayland, Laos, Kamboçya, Çin, Endonezya ve Malezya’da tarihteki en büyük A/H5N1 kümes hayvanları salgını ortaya çıkmıştır. Bugüne kadar insanlara direkt bulaş 224 kişide meydana gelmiş ve 127 kişi kaybedilmiştir<sup>[12]</sup>. Aynı zamanda virülansı daha az olan avian influenza virüsleri ile Tayvan’da (A/H5N2) ve Pakistan’da (A/H7 ve A/H9) kümes hayvanlarında salgınlar meydana gelmiştir<sup>[2]</sup>.

Güney Çin hem insan hem de yüksek patojenik avian influenza virüsleri için merkez olarak düşünülmüştür. Bu bölgede kuş türlerinde, evcil hayvanlarda ve çiftlik çalışanlarında yüksek patojenik avian influenza virüslerinin sirkülasyonu gösterilmiştir<sup>[13]</sup>. Hastalık 2004 yılından bugüne kuzeye ve batıya doğru genişlemiştir. A/H5N1 insan avian influenza infeksiyonları 2006 yılına kadar Çin, Kamboçya, Endonezya, Tayland ve Vietnam’da tanımlanmıştır. 2006 yılı başında ülkemizde de 12 olgu tes-

Hemaglutinin alt tipleri					Nöraminidaz alt tipleri				
									
H1					N1				
H2					N2				
H3					N3				
H4					N4				
H5					N5				
H6					N6				
H7					N7				
H8					N8				
H9					N9				
H10									
H11									
H12									
H13									
H14									
H15									

Şekil 2. İnfluenza virüs doğal konakları.

**Tablo 1. İnsanlarda avian influenza infeksiyonu vakaları (CDC verilerinden alınmıştır)<sup>[10]</sup>.**

Yıl	Yer	Suş	Vaka
1997	Hong Kong	H5N1	Hem kanatlılar hem de hayvanlarda infeksiyon. İlk kez bir avian influenza virüsünün kuşlardan direkt insanlara bulaştığı saptandı. Toplam 18 hasta hospitalize edildi, altısı öldü. Virüs kaynağını ortadan kaldırmak için 1.5 milyon tavuk itlaf edildi. Yayılım primer olarak kuşlardan insanlara, fakat nadir olarak insandan insana geçen infeksiyon not edilmiş.
1999	Çin ve Hong Kong	H9N2	Hastalık iki çocukta doğrulandı, ikisi de iyileşti, ek vaka tespit edilmedi. Bulaş muhtemelen kuşlardan insanlara idi, ancak insandan insana bulaş ekarte edilemedi. 1998-1999 yıllarında Çin'den ek insan vakaları rapor edildi.
2002	Virginia, ABD	H7N2	Shenandoah vadisindeki kanatlılar arasında salgın saptandı. Bir kişide infeksiyonun serolojik kanıtı vardı.
2003	Çin ve Hong Kong	H5N1	Çin'e seyahat eden Hong Konglu bir ailenin iki üyesinde hastalık meydana geldi. Biri iyileşirken, diğeri öldü. İnfeksiyon kaynağı tespit edilemedi. Diğer bir aile üyesi solunum hastalığından kaybedildi. Fakat bu üyede hiçbir laboratuvar incelemesi yapılmamış olduğu bildirildi.
2003	Hollanda	H7N7	Birkaç çiftlikte kanatlılarda salgın saptandı, bunu domuzlarda ve insanlarda infeksiyonlar takip etti. Toplam 89 hastada doğrulanmış infeksiyon vardı. Bunların çoğu kanatlı hayvan çiftliklerinde çalışanlardı. Etkilenmiş çiftliklerden birini ziyaret eden bir veteriner hastalandı ve hayatını kaybetti. Vakaların çoğu infekte kanatlılarla temastan kaynaklanıyordu. Üç vakada olası insandan insana geçiş bildirildi.
2003	Hong Kong	H9N2	Bir çocukta tek vaka meydana geldi. Hastaneye yattı ve iyileşti.
2003	New York, ABD	H7N2	Bir hasta hastaneye yatırıldı ve iyileşti.
2004	Tayland ve Vietnam	H5N1	Asya'da yüksek patojenik influenza A salgını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk kez rapor edildi. 30 Aralık 2003 tarihinden 17 Mart 2004 tarihine kadar Tayland'da 12, Vietnam'da 23 doğrulanmış insan vakası tespit edildi. Toplam 23 hasta kaybedildi.
2004	Kanada	H7N3	Kanatlılar arasında salgınla ilişkili çiftlik çalışanlarında insan infeksiyonları görüldü. Hastalık göz infeksiyonları şeklinde seyretti.
2004-2005	Tayland ve Vietnam	H5N1	Haziran 2004 tarihinin sonlarında başlayan Asya'nın birkaç ülkesinde rapor edilen kanatlılar arasında yeni ölümcül salgınları, Ağustos'ta başlayan sporadik insan vakaları izledi. Bu vakalar içinde olası insandan insana geçiş söz konusu idi.
2004-2005	Vietnam ve Kamboçya	H5N1	16 Aralık 2004-28 Haziran 2005 tarihleri arasında Vietnam'da 18'i ölen 60 vaka ve Kamboçya'da hepsi ölen dört vaka rapor edildi.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

pit edilmiştir. Ülkemizden sonra insan olgularının görüldüğü ülkeler Irak, Azerbaycan ve Mısır olarak bildirilmiştir (Tablo 2)<sup>[12]</sup>. Sonuç olarak hastalık Güneydoğu Asya'dan Batı'ya doğru kaymış ve risk altındaki insan popülasyonu artmıştır. Bunun yanı sıra dikkat çeken bir başka epidemiyolojik özellik; virüsün hayvan çalışmalarında memelilere virülansının artmış olduğunun gösterilmesidir<sup>[14-18]</sup>. Yeni insan vakaları ve salgınların oluşu virüsün insanlara adaptasyonunu potansiyel olarak artırmaktadır.

### İnsandan İnsana Geçiş

Bugüne kadar avian influenza virüslerinin insandan insana geçişini destekleyen bulgular içeren sporadik olgular yayımlanmıştır. Hong Kong salgını sırasında temaslı 217 sağlık çalışanının sekizinde ve temas olmayan 309 sağlık çalışanının ikisinde H5N1 spesifik antikoları pozitif olarak bildirilmiştir<sup>[8]</sup>. Temaslı iki hemşirede serokonversiyon dokümanate edilmiş, bunlardan birinde H5N1 ile infekte hastayla temastan iki gün sonra solunum sistemi hastalığı rapor edilmiştir<sup>[8]</sup>. Birkaç vaka ile sınırlı

**Tablo 2. 2003 yılından itibaren DSÖ'ye rapor edilmiş virolojik olarak doğrulanmış insan avian influenza A (H5N1) vakaları<sup>[12]</sup>.**

	2003		2004		2005		2006		Toplam	
	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm	Vaka	Ölüm
Azerbaycan	0	0	0	0	0	0	8	5	8	5
Kamboçya	0	0	0	0	4	4	2	2	6	6
Çin	0	0	0	0	8	5	10	7	18	12
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Mısır	0	0	0	0	0	0	14	6	14	6
Endonezya	0	0	0	0	17	11	31	25	48	36
Irak	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Tayland	0	0	17	12	5	2	0	0	22	14
Türkiye	0	0	0	0	0	0	12	4	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	93	42
Toplam	3	3	46	32	95	41	80	51	224	127

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü.

olmasına rağmen, bu verilerin nozokomiyal insandan insana geçiş olduğuna işaret edebileceği iddia edilmektedir. İnsandan insana geçişle ilgili muhtemel diğer bir vaka, bir hastanın ev içi temasında H5N1 seropozitivitesi olmasıdır. Bu seropozitif kişinin kümes hayvanları ile teması söz konusu değildir<sup>[19]</sup>. 2004 yılında Tayland ve Vietnam'da, çalışma sırasında yeterli infeksiyon kontrol önlemlerinin yokluğuna rağmen H5N1 ile infekte olmuş hastaların bakımını üstlenen sağlık çalışanlarında yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda, insandan insana geçişe ait herhangi bir kanıt rastlanmamıştır<sup>[20-22]</sup>.

Tayland 2004 salgını sırasında yapılan epidemiolojik incelemeler, olası H5N1 infeksiyonu nedeniyle ölen bir çocuktan annesine infeksiyonun geçtiğine işaret etmektedir. Annenin kümes hayvanları ile temas öyküsü yoktur. Bu anne ölen kızına uzun süre korunmasız hemşirelik bakımı vermiştir. Ölen çocuğun teyzesinde de H5N1 infeksiyonu saptanmıştır. Bu kişi infeksiyondan 17 gün önce kümes hayvanı ile temas etmiş, ancak kuş gribinin inkübasyon süresi olan 2-10 günden önemli derecede daha uzun bir süre öncesinde temas öyküsü verdiği için, bu olgunun da ölen çocuktan infeksiyonu almış olabileceği üzerinde durulmuştur<sup>[23]</sup>.

Vietnam'da benzer aile içi kümelenmeler bildirilmesine rağmen bunların çoğu kümes

hayvanları ile temas eden kişilerdir<sup>[1]</sup>. Hollanda'daki 2003 salgını sırasında A/H7N7 infeksiyonu için insandan insana geçiş ile ilgili kanıtlar olduğu ileri sürülmüştür. Vakaların üç ev içi temasında dokümanite edilmiş A/H7N7 infeksiyonu gelişmiş, bunlardan ikisinde konjunktivit, birinde ise influenza benzeri hastalık saptanmıştır<sup>[24]</sup>.

İnsandan insana geçiş ile ilgili mevcut kanıtlar yeterli olmamakla birlikte infeksiyona ait kümelenmeler olduğunda bu konuya gereken dikkat ve özenin gösterilmesi önerilmektedir<sup>[1]</sup>.

Özet olarak avian influenza virüslerinin patojenitesinde ve epidemiyolojisindeki değişiklik potansiyel ve ciddi bir global epidemi koşullarını adım adım hazırlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan pandemi gelişme evreleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

### PATOGENEZ

İnfluenza virüsünün patojenezini ve virülansını etkileyen faktörler aşağıdaki gibidir<sup>[25]</sup>.

Konak ile ilgili faktörler;

1. Konak hücrelerinde hedef reseptörlerin varlığı,
2. Konak hücresinde viral giriş ve replikasyon için gerekli enzimlerin varlığı,
3. Konağın immün durumu,
4. Konakta ve popülasyonda belli viral epitoplara karşı spesifik immünite,

**Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan pandemi gelişme evreleri.****Pandemiler arası dönem\***

Faz 1	İnsanlardan izole edilmiş yeni bir influenza subtipi yok. İnsanlarda hastalığa neden olan bir influenza subtipi hayvanlarda mevcut olabilir. Fakat insan infeksiyonu meydana gelme riskinin düşük olduğu düşünülüyor.
Faz 2	İnsanlarda tespit edilmiş yeni bir influenza subtipi yok. Fakat hayvanlarda dolaşan bir influenza virüs subtipi insanlarda hastalığa neden olabileceğine sahip.

**Pandemik alarm periyodu\*\***

Faz 3	Yeni bir subtipi insan infeksiyonu meydana gelmiş, fakat insandan insana geçiş yok veya insandan insana yayılım çok nadir meydana gelmiş.
Faz 4	İnsandan insana geçişle ilgili küçük kümelenmeler olmuş, ancak olay yüksek oranda lokalize. Bu lokalizasyon virüsün insanlara iyi adapte olmadığına işaret etmekte.
Faz 5	İnsandan insana geçişle ilgili daha büyük kümelenmeler oluşmuş. Fakat yayılım hala lokalize kalmış. Bu durum virüsün insanlara giderek daha iyi adapte olduğunu, fakat henüz tam bulaştırılabilir olmadığını gösteriyor (henüz kesin pandemi riski yok).

**Pandemi periyodu**

Faz 6	Pandemi: Toplumun genelinde artmış ve devamlı bulaş.
-------	--

\* Faz 1 ve Faz 2 arasındaki ayrım; hayvanlarda dolaşan suşların neden olduğu hastalık veya insan infeksiyonu riskine göre belirlenir. Risk değişik faktörlere göre değerlendirilir. Bunlar hayvan ve insanlardaki patojenite, evcil hayvanlarda, çiftliklerde ya da sadece vahşi hayatta meydana gelme, virüsün enzootik veya epizootik olması, coğrafik yayılımı ve/veya diğer bilimsel parametrelerdir.

\*\* Faz 3, 4, 5 arasındaki ayrım; bulaş oranı gibi faktörleri de kapsayan güncel bilimsel bilgilere, coğrafik lokalizasyon ve yayılıma, hastalığın ciddiyetine, insan suşlarından genlerin varlığına ve/veya diğer bilimsel parametrelere göre pandemi meydana gelmesi riskine göre yapılır.

5. İmmün sistemin inflamatuvar cevap yoluyla ciddi hasara neden olmaksızın etkin olarak viral replikasyonu kontrol edebilme yeteneği.

Virüs ile ilgili faktörler;

1. Konak hücrelerine bağlanma yeteneği,
2. Yayılma yeteneği,

3. Konak kontrolü ile viral replikasyon arasında uygun dengeyi sağlayacak şekilde sitopatojenetik etkinin sınırlandırılması,

4. Antijenik değişiklikler yoluyla immün sistemden kaçış,

5. Zoonotik hastalıklardan farklı virüs suşlarının rekombinasyonu ile immün sistemden kaçış,

6. Etkin konak defans mekanizmalarının hafifletilmesi.

İnfluenza virüslerinin insanlarda ana hedefi, respiratuar sistemin kolumnar epitelyal hücreleridir. Bu hücrelerde viral reseptörler varsa ve fonksiyonelse bu hücreler infeksiyona duyarlı olabilir. Bir kez influenza ile respiratuar epitel hücreleri infekte olduğunda saatler içinde replikasyon meydana gelir ve çok sayıda virion üretilir<sup>[25]</sup>.

**Solunum Epiteline Tutunma**

İnsan influenza virüsleri solunum sistemindeki epitel hücrelerinde bulunan  $\alpha$ -2,6 bağından galaktoza bağlanırken, kuş influenza virüsleri ördeklerde intestinal epitelde bulunan  $\alpha$ -2,3 bağına bağlanma eğilimindedir<sup>[25,26]</sup>. Domuz trakeal epitelinde her iki reseptörün varlığı koinfeksiyonla yeni viral tiplerin oluşması için neden domuzların hamur teknesi (mixing vessel) olma potansiyeli olduğunu açıklamaktadır<sup>[27]</sup>. Akciğer ve intestinal epitelinde her iki bağın da bulunduğu tavuklar da benzer bir rol oynayabilir<sup>[28]</sup>. İnsan solunum sistemi epitelinde de  $\alpha$ -2,3 ve  $\alpha$ -2,6 bağlarının sırasıyla siliyalı ve siliyasız hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir. Bu yüzden avian suşlarıyla insanda infeksiyon meydana gelebilmektedir<sup>[29,30]</sup>. H5 proteininin bir aminoasitinde değişiklik A/H5N1 virüslerinin reseptörlere bağlanma özgülüğünün değiştirilmesi için yeterlidir<sup>[31]</sup>. Bu nedenle türler arasındaki infeksiyon bariyeri kolayca kırılabilir.

**KLİNİK ÖZELLİKLER**

Kuş gribinin inkübasyon süresi, bilinen insan gribinden daha uzun olabilmektedir. 1997 yılında vakaların çoğunda klinik bulgular temastan sonraki iki-beş gün içinde meydana

gelmiştir<sup>[32]</sup>. Yakın zamandaki verilerde de ku-  
luçka süresinin iki-beş gün olduğu, bununla  
birlikte bu sürenin sekiz güne kadar uzayabil-  
diği belirtilmektedir<sup>[33,34]</sup>. Ev içi kümelenme-  
lerde vakalar arasındaki interval iki-beş gün  
olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte muh-  
temelen tanımlanamayan infekte hayvan veya  
çevresel kaynaklarla temasa bağlı olarak üst li-  
mit 17 gün olarak bildirilmiştir<sup>[35]</sup>.

Hastalığın insanlardaki klinik özellikleri  
konusunda bilinenler, daha çok hastaneye yatı-  
rılarak takip edilen hastalara ait verilerden el-  
de edilen bilgilerdir<sup>[35]</sup>. Hastalığa ait farklı kli-  
nik tablolardan hafif hastalık, subklinik infek-  
siyon ve atipik prezentasyonların (ensefalopati  
ve gastroenterit) hangi oranda görüldüğü bilin-  
memektedir. Bahsedilen durumlara ait litera-  
türdeki bilgiler olgu sunumları şeklindedir<sup>[20,36,37]</sup>. Hastaların büyük çoğunluğu çocuk  
ve genç erişkinlerdir<sup>[35]</sup>.

Avian influenza infeksiyonunun başlıca kli-  
nik belirtileri hastalığa neden olan virüs subti-  
pine bağlıdır<sup>[7,38-40]</sup>. A/H7N7 infeksiyonu, kon-  
junktivit ve/veya influenza benzeri hastalığa  
neden olmaktadır. Hollanda'daki 2003 salgını  
sırasında hastalık, 89 olgunun 82'sinde kon-  
junktivit şeklinde görülmüş, kalan olgularda ise  
influenza benzeri hastalık olarak ortaya çık-  
mıştır<sup>[24]</sup>. Bu salgında bir veterinerde bir çiftlik  
ziyaretinden iki gün sonra influenza benzeri  
hastalık meydana gelmiş, yedi gün sonra ise  
pnömoni gelişmiştir. Tedaviye rağmen pnömo-  
nisi devam eden hasta akut solunum sıkıntısı  
sendromu (ARDS) nedeniyle temastan sonraki  
15. günde kaybedilmiştir<sup>[24]</sup>.

1997 yılında Hong Kong'da meydana gelen  
A/H5N1 salgınında tipik olarak hastalığın er-  
ken döneminde influenza benzeri hastalık  
meydana gelmiş, bazı hastalarda ise konjunktiv-  
vit görülmüştür<sup>[9,32]</sup>. Hastaların yaşlarının 1 ile  
60 arasında değiştiği, ancak 18 hastanın  
11'inin 14 yaş ya da altında olduğu bildirilmiştir.  
Bazı hastalarda karın ağrısı, kusma ve ishal  
şeklinde belirgin GİS semptomları olduğu rap-  
por edilmiştir. Onsekiz hastanın yedisinde inf-  
luenza benzeri hastalık belirtileri gerilerken,  
11 hastada pnömoniyeye progresyon olduğu ve bu  
hastaların altısının multiorgan yetmezliği ve  
ARDS ile kaybedildiği bildirilmiştir. Reye  
sendromu ve pulmoner hemoraji, diğer kompli-  
kasyonlar olarak belirtilmiştir. Bu salgın sıra-

sında ileri yaş, kabulden önce semptomların  
süresi, pnömoni, lökopeni ve lenfopeni ciddi  
hastalıkla ilişkili risk faktörleri olarak saptan-  
mıştır<sup>[9,32]</sup>.

2004 yılında Vietnam'daki A/H5N1 infeksi-  
yonu olan 10 vakalık seri incelendiğinde, yine  
hastalığın daha çok genç popülasyonu etkiledi-  
ği saptanmıştır (ortalama yaş 13.7, 5-24)<sup>[34]</sup>.  
Tayland'daki 12 doğrulanmış olguda da yaş or-  
talaması 12 olarak bildirilmiştir<sup>[33]</sup>.

Olgular genel özelliklerine göre değerlendiril-  
diğinde başlangıç semptomları; hastaların  
çoğunda yüksek ateş (tipik olarak 38°C'den da-  
ha yüksek) ve alt solunum yolu semptomları ile  
birlikte grip benzeri bir hastalık şeklindedir<sup>[35,41]</sup>.  
Boğaz ağrısı, öksürük ve kas ağrısı  
görülebilir<sup>[35]</sup>. Üst solunum yolu semptomları  
nadiren mevcuttur (Tablo 4). Avian influenza  
A/H5N1 ile meydana gelen infeksiyonda, H7  
veya H9 virüsleri ile meydana gelen infeksi-  
yondan farklı olarak nadiren konjunktivit  
mevcuttur<sup>[1,42]</sup>. Bazı hastalarda hastalığın er-  
ken döneminde ishal, kusma, karın ağrısı, plö-  
retik ağrı, burun ve diş eti kanamaları rapor  
edilmiştir<sup>[9,33,34,43]</sup>. Kansız ve inflamatuvar  
özelliğ taşımayan sulu ishal insan virüslerine  
bağlı griptekinden daha yaygındır ve solunum  
belirtilerinden önce görülebilir<sup>[20,44]</sup>. Bazı va-  
kalarda ishalin tek semptom olabildiği bildiril-  
miştir. Literatürde solunum belirtileri olmaksızın  
sadece ishal ve ensefalopati saptanan iki  
vaka yayımlanmıştır<sup>[20,37]</sup>.

Başlangıç semptomları sonrasında genellikle  
alt solunum yolu belirtileri gelişir ve hastala-  
rın hekime müracaatında bu bulgular mevcut-  
tur<sup>[35]</sup>. Bir seride hastalığın başlangıcından  
sonra ortalama beş günde (1-16 gün) dispne ge-  
leştiği bildirilmiştir<sup>[33]</sup>. Solunum sıkıntısı, ta-  
kipne ve inspiratuar raller yaygındır. Balgam  
çıkarma değişkenlik arz eder ve bazen kanlıdır.  
Hastaların hemen hemen tümünde klinik ola-  
rak pnömoni mevcuttur. Radyolojik değişiklik-  
ler difüz, multifokal yama infiltrasyonlar, in-  
terstisyel infiltrasyonlar ve hava bronkogram-  
ları ile birlikte segmental veya lobüler konsoli-  
dasyon şeklindedir (Resim 1). Bir çalışmada  
radyolojik anomaliler ateşin başlangıcından  
sonraki ortalama yedi gün içinde görülmüş-  
tür<sup>[33]</sup>. Vietnam'da hastaların hastaneye kabul-  
leri sırasında en yaygın radyolojik bulgunun en  
az iki zonda multifokal konsolidasyon olduğu

Tablo 4. Avian influenza (H5N1) tanımlı hastalarda prezentasyon ve klinik seyir\*.

Klinik ve epidemiyolojik özellikler	Hong Kong, 1997 (n= 18)	Tayland, 2004 (n= 17)	Vietnam, 2004 (n= 10)	Ho Chi Minh City, 2005 (n= 10)	Kamboçya, 2005 (n= 4)
<b>Yaş</b>					
Ortalama	9.5	14	13.7**	19.4**	22
Aralık	1-60	2-58	5-24	6-35	8-28
Erkek cinsiyet (%)	8 (44)	9 (53)	6 (60)	3 (30)	1 (25)
<b>Hastalığın başlangıcından önceki en son temas zamanı-gün</b>					
Ortalama	3	Veri yok	6	6	8***
	1-7		3-8	4-7	5-8
<b>Klinik prezentasyon sayısı/toplam sayısı (%)</b>					
Ateş (> 38°C)	17/18 (94)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Baş ağrısı	4/18 (22)	Veri yok	Veri yok	1/10 (10)	4/4 (100)
Miyalji	2/18 (11)	9/17 (53)	0	2/10 (20)	Veri yok
İshal	3/18 (17)	7/17 (41)	7/10 (70)	Veri yok	2/4 (50)
Abdominal ağrı	3/18 (17)	4/17 (24)	Veri yok	Veri yok	2/4 (50)
Kusma	6/18 (33)	4/17 (24)	Veri yok	1/10 (10)	0
Öksürük****	12/18 (67)	16/17 (94)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Balgam	Veri yok	13/17 (76)	5/10 (50)	3/10 (30)	Veri yok
Boğaz ağrısı	4/12 (33)	12/17 (71)	0	0	1/4 (25)
Rinore	7/12 (58)	9/17 (53)	0	0	Veri yok
Nefes darlığı	1/18 (6)	13/17 (76)	10/10 (100)	10/10 (100)	Veri yok
Pulmoner infiltratlar	11/18 (61)	17/17 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	4/4 (100)
Lenfopeni#	11/18 (61)	7/12 (58)	Veri yok	8/10 (80)	1/2 (50)
Trombositopeni	Veri yok	4/12 (33)	Veri yok	8/10 (80)	1/2 (50)
Artmış aminotransferaz düzeyleri	11/18 (61)	8/12 (67)	5/6 (83)	7/10 (70)	Veri yok
<b>Hastane klinik seyri-sayı (%)</b>					
Solunum yetmezliği	8 (44)	13 (76)	9 (90)	7 (70)	4 (100)
Kalp yetmezliği	Veri yok	7 (41)	Veri yok	0	Veri yok
Renal disfonksiyon	4 (22)	5 (29)	1 (10)	2 (20)	Veri yok
<b>Antiviral tedavi##</b>					
Amantadin	10 (56)	0	0	0	Veri yok
Ribavirin	1 (6)	0	2 (20)	0	
Oseltamivir	0	10 (59)	5 (50)	10 (100)	



Tablo 4. Avian influenza (H5N1) tanımlı hastalarda prezentasyon ve klinik seyir\* (devamı).

Klinik ve epidemiyolojik özellikler	Hong Kong, 1997 (n= 18)	Tayland, 2004 (n= 17)	Vietnam, 2004 (n= 10)	Ho Chi Minh City, 2005 (n= 10)	Kamboçya, 2005 (n= 4)
Steroidler <sup>###</sup>	5 (28)	8 (47)	7 (70)	5 (50)	Veri yok
İnotropik ajanlar	Veri yok	8 (47)	2 (20)	Veri yok	
<b>Hastalık başlangıcından ölüme kadar geçen süre (gün)</b>					
Ortalama	23	12	9	12.8	8
Aralık	8-29	9-30	4-17	4-21	6-10
Ölüm (%)	6 (33)	12 (71)	8 (80)	8 (80)	4 (100)

\* Veriler Yuen ve arkadaşları<sup>[32]</sup> ve Chan (Hong Kong)<sup>[9]</sup>, Chotpitayasonondth ve arkadaşları (Tayland)<sup>[33]</sup>, Hien ve arkadaşları (Vietnam)<sup>[34]</sup> ve DSÖ konsültasyonunda prezente edilen verilerdir.

\*\* Orta mevcut değildir, aritmetik ortalama verilmiştir.

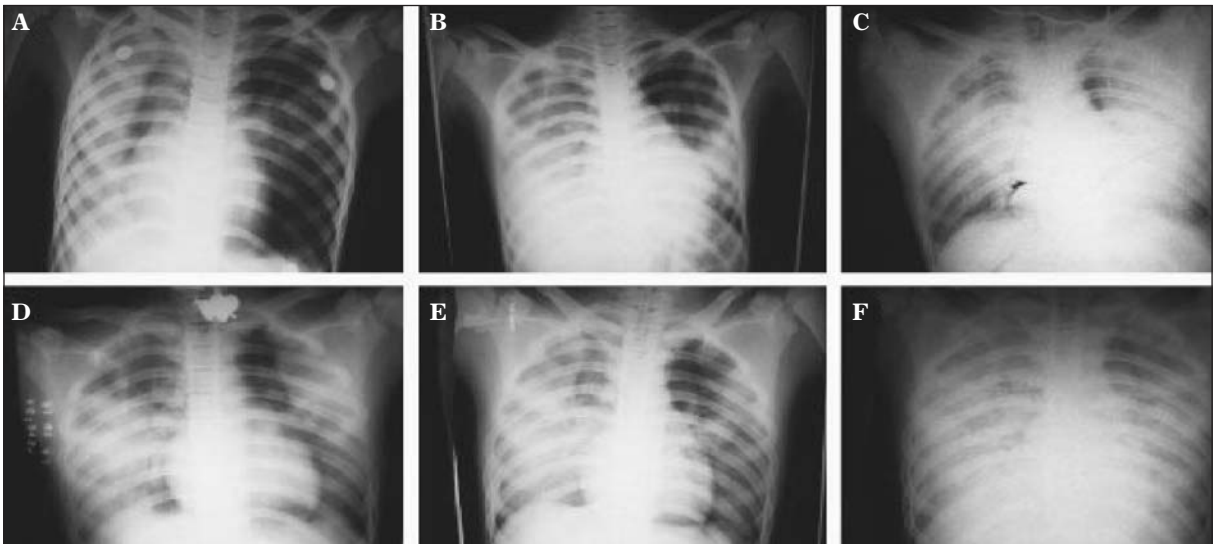
\*\*\* Bazı hastalar hastaneye yatırılmadan önce çok sayıda ayakta hastalık viziti yapılmıştır.

\*\*\*\* Hong Kong'da hastanede yatış süresince 18 hastanın 11 (%61)'inde daha geç dönemde nefes darlığı gelişmişti. Tayland'da hastaneye yatış sırasında tüm hastalarda öksürük ve nefes darlığı mevcuttu.

# Vietnam'da ortalama lenfosit sayısı 700 (250-1100)/mm<sup>3</sup> ve ortalama lökosit sayısı 2100 (1200-3400)/mm<sup>3</sup>. Tayland'da ortalama lökosit sayısı 4900 (1200-13.600) ve lenfosit sayısı 1453 (454-3400)/mm<sup>3</sup>.

## Tayland'da oseltamivir verilen 10 hastanın yedisi semptomların başlangıcından sonraki ortalama 11 günde eksitus olurken, tedavi verilmeyen yedi hastanın beşi eksitus olmuştur. Oseltamivir, tedavi uygulanan vakaların çoğunda konvansiyonel dozda (2 x 75 mg, 5-10 gün, çocuklarda ağırlığa göre doz azaltılarak) kullanılmıştır. Vietnam'da tedavi alan beş hastanın biri iyileşirken, tedavi almayan beş hastanın biri iyileşmiştir. İki hastada oral ribavirin rölatif olarak düşük dozlarının kullanılması yararlı bir etki ile ilişkili bulunmamıştır.

### Başlangıçtaki hastalar Vietnam'da bir-dört gün metilprednizolon (5 mg/kg/gün veya 1-2 mg/kg) almış, Ho Chi Minh City'deki daha sonraki hastalarda randomize bir çalışmada, 0.4 mg/kg/gün beş gün deksametazon kullanılmıştır. Tayland'da iki-beş gün metilprednizolon (2 mg/kg/gün) uygulanmıştır.



Resim 1. Avian influenzada pnömonili hastalarda radyolojik görünüm.

bildirilmiştir<sup>[35]</sup>. Plevral efüzyon yaygın değildir. Hayatta kalan hastalarda akciğer hasarı ile ilgili radyolojik bulguların hastalıktan sonraki birkaç ay devam edebileceği vurgulanmaktadır<sup>[35]</sup>.

Sınırlı mikrobiyolojik veriler bu sürecin sekonder bakteriyel infeksiyon olmaksızın primer viral bir pnömoni olduğunu göstermektedir. Ciddi olgularda mekanik ventilatör desteği gerekebilir. Solunum yetmezliğinin ilerlemesi difüz bilateral buzlu cam infiltrasyonu ve ARDS belirtileri ile ilişkilidir<sup>[35]</sup>. Tayland'da hastalığın başlangıcından ARDS'ye kadar olan ortalama zaman altı gün (4-13 gün) olarak bildirilmiştir<sup>[33]</sup>. Renal yetmezlik bulguları, bazen kalp dilatasyonu ve supraventriküler taşiaritmilerle seyreden kalp yetmezliği bulguları yaygındır<sup>[9,33,34,43]</sup>. Diğer komplikasyonlar; ventilatörle ilişkili pnömoni, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, pansitopeni, Reye sendromu ve dokümanite edilmiş bakteremi olmaksızın sepsis sendromu olarak bildirilmiştir<sup>[35]</sup>.

İnsan H5N1 infeksiyonlarının spektrumu solunum sistemi semptomları ile sınırlı değildir. İshal ile gelen Vietnamlı bir çocukta olası santral sinir sistemi (SSS) tutulumunu koma ve ölümün izlediği ve bu hastada H5N1 virüsünün boğaz, rektal örnek, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndan izole edildiği rapor edilmiştir<sup>[37]</sup>.

Özellikle Hong Kong salgını süresince laboratuvar olarak doğrulanmış H5N1 infeksiyonlarının çoğu ciddi sıklıkla ölümcül bir tablo özelliği gösterirken, daha hafif klinik seyirli vakalar da bildirilmiştir<sup>[9,32]</sup>. Artan sayıda daha hafif vakalar 2005 salgınında Vietnam'da da saptanmıştır<sup>[12]</sup>. Hafif vakaların artan oranda saptanmasının artmış klinik farkındalığa bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra bu durumun virüsün insanlara progresif adaptasyonu ile ilgili olabileceği de bildirilmiştir<sup>[35]</sup>. Hafif semptomatik olgulara ve asemptomatik infeksiyonlu olgulara Hong Kong salgını süresince hastaların aile üyeleri ve sağlık çalışanlarında yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda da rastlanmıştır.

#### **FATALİTE HIZI**

Muhtemelen genel mortalite oranı düşük olmakla birlikte, hastaneye yatırılan hastalar arasındaki mortalite oranı yüksektir<sup>[36]</sup>. 1997

salgınında ölümlerin çoğu 13 yaşından büyük vakalardır. Son kuş gribi infeksiyonları ise bebekler ve genç çocuklar arasında yüksek ölüm oranlarına neden olmuştur<sup>[35]</sup>. Tayland'da 15 yaşından daha genç olgular arasında fatalite oranı %89 olarak saptanmıştır<sup>[33]</sup>. Vietnam ve Tayland'daki iki seride fatalite oranı %67 ile %80 olarak bildirilmiştir<sup>[33,34]</sup>. Ölüm ortalama hastalığın başlangıcından sonraki 9-10 gün (6-30 gün) içinde meydana gelmektedir<sup>[33,34]</sup>. Hastaların çoğu ilerleyici solunum yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmektedir<sup>[35]</sup>.

#### **LABORATUVAR BULGULARI**

Yaygın laboratuvar bulguları; lökopeni, özellikle lenfopeni, CD4/CD8 oranında tersine dönüş, hafif-orta düzeyde trombositopeni, hafif veya orta derecede artmış aminotransferaz düzeyleri şeklindedir<sup>[35]</sup>. H5N1 ile infekte hastalarda gözlenen yüksek sitokin düzeyleri H5N1 infeksiyonu patogenezinde immün bağımlı patolojinin rolüne işaret etmektedir<sup>[45]</sup>. Bu bulgu Hong Kong salgını sırasında ölen iki hastanın patolojik incelemesi ile desteklenmiştir<sup>[46]</sup>. Bu incelemede reaktif hemofagositoz en baskın özellik olarak saptanmıştır. Steroid kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülen hiperglisemi ve kreatinin düzeylerinde de artış meydana gelebildiği bildirilmiştir<sup>[34]</sup>. Tayland'da hastaların kabulünde lökosit, trombosit ve özellikle lenfosit sayılarında azalma, artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur<sup>[33]</sup>.

#### **TANI**

Laboratuvar tanısında altın standart, virüs izolasyonudur. Şüpheli insan vakalarının hızlı laboratuvar doğrulaması genellikle influenza virüs antijenlerinin immünokromatografik veya immünfloresan tespiti ya da solunum örneklerinde H5 spesifik RNA'sının real-time-polymeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespit edilmesi ile yapılmaktadır<sup>[1]</sup>. Ek olarak nükleoprotein gibi viral antijenlere karşı oluşan antikorları tespit eden ticari ELISA kitleri mevcuttur<sup>[1]</sup>.

#### **Virüs İzolasyonu**

İnsan influenza virüslerine benzer olarak avian influenza virüsleri de embriyone yumurta ve hücre kültürlerinde izole edilebilir. Özellikle yüksek patojenik virüs izolasyonu ile ilgili çalışmalar en az biyogüvenlik 3 düzeyine sahip laboratuvarlarda yapılmalıdır<sup>[1]</sup>.

### Antijen Tespiti

Klinik örneklerden influenza A viral anti-jenlerinin tespitinde direkt immüno floresan ve ya hızlı immüno kromatografik yöntemler kullanılabilir<sup>[1]</sup>. Bu yöntemler hızlı tanı konmasını sağlar, ancak avian influenzalı hastalarda yararlılıkları, duyarlılıklarının düşüklüğü nedeniyle sınırlı görünmektedir<sup>[32,47]</sup>. Ek olarak bazı hızlı antijen tespit kitleri influenza A ve B arasında ayırım yapamaz ve mevcut kitlerin hiçbiri influenza A subtiplerini ayırt edemez. Mevcut kitlerin A/H5N1 infeksiyonunu tespit etme ile ilgili duyarlılıkları %33.5-85.7 olarak bulunmuştur. Ancak A/H5N1 spesifik hızlı antijen tespit testlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir<sup>[48]</sup>.

### RT-PCR

A/H5N1 viral nükleik asitlerinin spesifik tespiti için RT-PCR yöntemlerinin tanıdaki yeri ve önemi Hong Kong ve Güneydoğu Asya salgını sırasında kanıtlanmıştır<sup>[13,32,33]</sup>. RT-PCR, kuş gribi salgını olduğunda seçkin tanı metodu olarak kullanılmaktadır. Özellikle RT-PCR teknolojisi kullanılarak örnek toplanması sonrasındaki saatler içerisinde güvenilir, subtip spesifik tanısal bir sonuç elde edilebilir. RT-PCR metodunun dezavantajı, kontaminasyon ve bunu izleyen yanlış pozitif sonuç riskidir. Bu durum uygun önlemlerle minimum düzeye indirilebilir<sup>[1]</sup>. İnsan gribinden farklı olarak avian influenza A infeksiyonunda farengal örneklerde nazal örneklerden daha yüksek viral RNA düzeyleri mevcuttur<sup>[49]</sup>. Bu nedenle farengal örneklerde nazal örneklerle göre daha yüksek oranda virüs izolasyonu yapılabilmektedir<sup>[49]</sup>.

Ticari hızlı antijen testlerinin RT-PCR yöntemine göre H5N1 infeksiyonlarını tespit etmede duyarlılığı daha düşük olarak bulunmuştur<sup>[33]</sup>. Ancak RT-PCR'nin solunum örneklerine ek olarak plazma, BOS, dokular ve feçesten de etken izolasyonunda kullanılabileceği bildirilmektedir<sup>[2]</sup>. İdeal RT-PCR primer kombinasyonları konusunda ya da laboratuvar yöntemlerinin seçimi konusunda tanımlayıcı bir öneri mevcut olmadığından gerektiğinde sonuçların viral kültürle doğrulanması gerektiği belirtilmektedir<sup>[2]</sup>.

### Seroloji

Avian influenza salgınları sırasında subtip spesifik antikörlerin tespit edilmesi epidemiyolojik incelemeler için özellikle önemlidir<sup>[1]</sup>. İnsan influenza virüslerinin tanısında hemaglutinasyon-inhibisyon yöntemi altın standart olmakla birlikte, bu yöntem avian influenza için sınırlı görünmektedir<sup>[50-52]</sup>. 1997 Hong Kong salgınında mikronötralizasyon yöntemi hemaglutinasyon-inhibisyon yönteminden daha duyarlı bulunmuştur<sup>[53]</sup>. İnsanlarda avian virüslerine karşı gelişen antikörlerin tespiti için nötralizasyon yönteminin kullanılması önerilmektedir<sup>[1]</sup>. Nötralizasyon yöntemi kullanılarak Hong Kong salgını sırasında infekte hastalarda H5N1 virüsüne karşı gelişen antikörlerin kinetiği, insan influenza virüslerine primer cevapla benzer bulunmuştur<sup>[19]</sup>. Nötralizan antikörler genellikle semptomların başlangıcından sonra 14. günden itibaren tespit edilmektedir. Başlangıçtan 20 ya da daha fazla gün sonra 1/640 veya daha yüksek titreler saptanmaktadır<sup>[1]</sup>.

### TEDAVİ

İnsanlarda olası influenza A (H5N1) infeksiyonu, bir ülkede hayvanlarda influenza A (H5N1) saptanmışsa, ciddi akut solunum hastalığı olan ve özellikle kanatlılarla temas eden hastalarda düşünülmelidir<sup>[41]</sup>. Ancak kümes hayvanlarındaki bazı salgınlar, insanlarda ortaya çıkan olgulardan sonra görülebilmektedir<sup>[35]</sup>. Nitekim ülkemizde de bu yıl başında Doğu Beyazıt'ta görülen insan olguları, hayvan olguları saptanmadan önce ortaya çıkmıştır.

Etkilenen kişi sayısı düşük ve fizibl olduğunda, şüphelenilen ya da ispatlanmış influenza A'lı hastalar klinik izlem, uygun tanı testlerinin yapılması ve uygun antiviral tedavi için hastaneye yatırılmalıdır<sup>[35]</sup>. Oksijen ve ventilatör desteği ile destekleyici bakım, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Eğer hastalar erken taburcu edilirse hem hastalara hem de ailelerine kişisel hijyen ve infeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili eğitim sağlanmalıdır<sup>[41,54]</sup>.

### Antiviral Ajanlar

Amantadin, rimantadin ve nöraminidaz inhibitörleri olan oseltamivir ve zanamivir influenza tedavisi ve kemoprofilaksisi için en yaygın kullanılmakta olan ajanlardır<sup>[2]</sup>. Amantadin ve rimantadin sadece influenza A virüslerine karşı aktivite gösterirken, nöraminidaz inhibitörleri hem influenza A hem de B virüslerine etkilidir. Amantadin ve rimantadinin iki nedenle avian influenza virüslerine karşı kullanı-

lacak ajan olarak düşünülmemesi gerektiği belirtilmektedir. Birincisi; insan influenza için tedavi amacıyla kullanımını takiben amantadin/rimantadine karşı hızla direnç ortaya çıkmıştır. Dirençli suşlar patojenik suşlardır<sup>[2]</sup>. İkinci olarak son zamanlarda Kamboçya, Tayland ve Vietnam'da izole edilen A/H5N1 suşlarında sıklıkla M2 geninde mutasyon mevcuttur ve bu da amantadin/rimantadini tedavi ve korunmada etkisiz hale getirmektedir<sup>[2,55]</sup>. Ancak Çin-Endonezya bölgesindeki suşlar amantadine hala oldukça duyarlıdır. Benzer şekilde bu yıl ülkemizde izole edilen suşlar da amantadine duyarlı bulunmuştur. Bu nedenle amantadin ve rimantadin eğer pandemik suş hala duyarlı ise toplumdaki temaslılarda profilaksi için düşünülebilir<sup>[2]</sup>.

İnsan avian influenza virüs infeksiyonlarında tedavi ve profilakside nöraminidaz inhibitörlerinin etkinliği konusunda yapılmış kontrollü klinik çalışma yoktur. Hastalığın ciddiyeti göz önüne alınacak olursa yakın gelecekte de bu tarz bir çalışmanın yapılması olası görünmemektedir. Bu nedenle insan avian influenza infeksiyonlarında nöraminidaz inhibitörlerinin kullanımı in vitro çalışma ve hayvan deneyleri verilerine dayanmaktadır<sup>[2,56-58]</sup>. İnsan influenza'sında olduğu gibi antiviral tedavinin başlanma zamanı hayvanlarda da hayatta kalma oranıyla direkt ilişkilidir<sup>[56,57]</sup>. Nöraminidaz inhibitörleri infeksiyonun ilk 48 saati içinde verildiğinde en yüksek düzeyde koruma görülmekte iken, infeksiyonun başlangıcından sonraki 48 saat ya da daha sonra bu ajanlar verildiğinde koruma düzeyi azalmaktadır. Ancak insan avian influenza virüs infeksiyonu için uygun zaman periyodunun ne kadar olduğu bilinmemektedir<sup>[2]</sup>. 2004 yılındaki Tayland serisinde hayatta kalan hastaların ölenlere göre daha erken oseltamivir tedavisi aldıkları saptanmıştır (hastalığın başlangıcından sonraki 4.5 güne karşı 9 gün)<sup>[33]</sup>.

Klinik pratikte şüpheli kuş gribi (H5N1) olgularına laboratuvar doğrulaması beklenmeden hemen nöraminidaz inhibitörleri başlanmalıdır<sup>[35]</sup>. Nöraminidaz inhibitörlerinin etkinlikleri karşılaştırılabilir olmakla birlikte DSÖ tarafından ve ulusal pandemik planların çoğunda oseltamivir önerilmektedir. Buna neden olarak zanamivirin serum düzeylerinin rölatif olarak daha düşük olması ve insan H5N1

infeksiyonlarının tedavisinde zanamivirle ilgili veri olmaması gösterilmektedir<sup>[59,60]</sup>. Nöraminidaz inhibitörleri ile tedavinin optimal doz ve süresi kesin değildir, güncel olarak onaylanan rejimler minimum gerekleri yansıtmaktadır<sup>[35]</sup>. Oseltamivirin onaylanmış dozu erişkinlerde 2 x 75 mg/gün 7-10 gün şeklindedir. İlaç, çocuklarda bir yaş üzerinde 15 kg ve altı olanlarda 2 x 30 mg, 15-23 kg arasında olanlarda 2 x 45 mg, 23-40 kg arasında 2 x 60 mg, 40 kg'dan daha fazla olanlarda 2 x 75 mg dozunda, 7-10 gün uygulanmalıdır. Ciddi infeksiyonlarda oseltamivir erişkinlerde 2 x 150 mg dozunda 7-10 gün süreyle kullanılabilir<sup>[35]</sup>.

Yakın zamana kadar nöraminidaz inhibitörlerine doğal olarak meydana gelen dirençle ilgili çok az kanıt vardır<sup>[61,62]</sup>. Hem A/N1 hem de A/N2 izolatları nöraminidaz inhibitörlerine ortalama %50 inhibitör konsantrasyonla yüksek oranda duyarlıdır<sup>[61-64]</sup>. Bununla birlikte oseltamivire dirençli bir A/H5N1 izolatı, yakın zamanda Vietnam'da temas sonrası dört gün oseltamivir profilaksisi alan semptomatik bir kız çocuğunda bildirilmiştir<sup>[65]</sup>. Virüsün nöraminidaz proteininin 274. pozisyonunda histidin-tirozine değişikliği saptanmıştır ve oseltamivir için IC50'nin 90 nmol/L olup, hala klinik olarak ulaşılabilir peak plazma düzeylerinde olduğu bulunmuştur. Hastaya daha sonra tedavi dozunda (2 x 75 mg) yedi gün oseltamivir uygulanmış ve sonrasında virüs izole edilmemiştir. Bu gibi varyantlar oseltamivir tedavisi alan insan influenza A/H1N1'li çocukların yaklaşık %16'sında tespit edilmiştir. Dirençli suşlar yakın zamanda oseltamivirle tedavi edilen influenza A/H5N1'li birkaç hastada da tespit edilmiştir<sup>[66]</sup>. Ancak insanlarda vaka sayısı ve profilaksi ve tedavi için oseltamivir kullanım oranı arttığında daha fazla oseltamivire dirençli A/H5N1 virüslerinin ortaya çıkacağı öngörülmektedir. Bu yüzden de antiviral tedavi ve profilaksi için acilen alternatif stratejilerin bulunması gerektiği belirtilmektedir<sup>[2]</sup>.

### İmmünmodülatuarlar

İnfluenza A/H5N1'li hastaların tedavisinde steroidler sık kullanılmıştır. Etkileri belirli değildir. 1997 yılında kortikosteroid verilen ARDS'nin fibroproliferatif fazındaki beş hastadan ikisi hayatta kalmıştır. Vietnam'daki randomize bir çalışmada deksametazon verilen dört hastanın tamamı ölmüştür<sup>[35]</sup>.

## ÖNLEME ve KONTROL

### Aşılama

İnsanlar için ticari olarak mevcut bir aşı (H5) yoktur. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Birkaç “aday aşı” mevcuttur. Bunlardan biri inaktive bir aşıdır<sup>[35]</sup>. 2004 yılındaki insan H5N1 izolatının inaktivasyonu ile elde edilmiştir. Bu aşı yüksek hemaglutinin dozlarında immünojeniktir<sup>[67]</sup>. Üzerinde çalışılan bir başka aşı grubu canlı, attenüe, soğuğa adapte edilmiş intranasal aşıdır. Bunlar genç çocuklarda tek doz uygulamadan sonra insan influenzasına karşı koruyucu bulunmuştur<sup>[68]</sup>.

### Hastanede İnfeksiyonun Kontrolü

İnfluenza iyi tanımlanmış bir nozokomiyal patojendir<sup>[69,70]</sup>. Cerrahi maskelerin etkinliği N95 maskelerden daha düşüktür. Bu maskeler multipl kullanıldığında bile etkinliği N95 kadar değildir<sup>[71]</sup>. Olası korunmasız teması olan kişilere günde bir kez 75 mg oseltamivir profilaksisi 7-10 gün süreyle önerilmektedir<sup>[72,73]</sup>. Olası yüksek riskli bir temas söz konusu ise (aerosol oluşturan bir prosedür veya insandan

insana geçişi gösteren kanıtlar varsa) temas öncesi profilaksi kullanılabilir<sup>[35]</sup>.

### Ev İçi Temas ve Yakın Temas

Doğrulanmış influenza A’lı kişilerin ev içi temaslıları yukarıda tanımlandığı gibi temas sonrası profilaksi almalıdır<sup>[35,41,54]</sup>. İspatlanmış veya şüpheli virüslü hastalarla teması olanlar ateş ve semptomlar yönünden izlenmelidir<sup>[35]</sup>. Bugüne kadar sekonder geçiş riski düşük görünse de infekte bir hasta ile son temastan sonraki bir haftalık periyotta “self-karantina” uygulanmasının uygun olduğu bildirilmiştir<sup>[35]</sup>. Eğer kanıtlar insandan insana geçişin meydana gelebileceğini gösteriyorsa, maruz kalan temaslıların karantinası zorunlu olmalıdır<sup>[35]</sup>. İnfekte bir kişi ile veya influenza A bulaşı ile ilişkisi olduğu gösterilen çevresel bir kaynakla (kümes hayvanlarına maruz kalma) korunmasız temas eden kişilere temas sonrası profilaksinin yukarıda tanımlandığı şekli ile önerilebileceği bildirilmektedir<sup>[35]</sup>. İnfluenza A/H5N1 ile enfeksiyon için bir kişide risk oluşturabilecek temaslar Tablo 5’te gösterilmiştir.

**Tablo 5. İnfluenza A/H5N1 ile enfeksiyon için bir kişide risk oluşturabilecek temaslar<sup>[35]</sup>.**

#### **1 Ekim 2003 tarihinden beri hayvan veya insan topluluğunda influenza A/H5’in hastalık nedeni olarak tespit edildiği ülke ya da siyasi sınırlar içinde**

Semptomların başlangıcından 7-14 gün önce aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası:

Canlı ya da ölü, evcil bir kümes hayvanı veya vahşi bir kuşla ya da evcil bir ördekle temas (1 m içinde)

Evcil hayvanların barınmakta olduğu ya da önceki altı hafta içinde barındığı yerlerle temas etmek

İnfluenza A/H5N1 tanısı doğrulanmış veya düşünülen bir kişi ile korunmasız temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde)

Ciddi pnömoni ya da ölümle sonuçlanan ve açıklanamayan akut respiratuar hastalığı olan bir kişi ile korunmasız temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde, 1 m)

Mesleki temas

#### **1 Ekim 2003 tarihinden beri hayvan veya insan topluluğunda influenza A/H5’in hastalık nedeni olarak tespit edilmiş olduğu ülke ya da siyasi sınırlar içinde**

Semptomların başlangıcından 7-14 gün önce influenza A/H5 aktivitesinin bilindiği bir bölgeden gelen hasta bir kişi ile yakın temas, hayvan popülasyonunda influenza A/H5N1’e bağlı “avian influenza” aktivitesinin rapor edildiği bir ülke ya da siyasi bölgeye seyahat etmek, evcil kümes hayvanlarının öldüğü söylentisi olan bir yerde yaşamak ve aşağıdakilerden bir ya da daha fazlası:

Canlı ya da ölü, evcil bir kümes hayvanı veya vahşi bir kuşla ya da evcil bir ördekle herhangi bir yerde temas (1 m içinde)

Evcil hayvanların barınmakta olduğu ya da önceki altı hafta içinde barındığı yerlerle temas etmek

İnfluenza A/H5 tanısı doğrulanmış bir kişi ile korunmasız temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde)

Ciddi pnömoni ya da ölümle sonuçlanan ve açıklanamayan akut respiratuar hastalığı olan bir kişi ile korunmasız temas (konuşma ya da dokunma mesafesinde, 1 m)

Mesleki temas

İnfekte veya ölmüş hayvanların yetiştiricileri ve bu çiftliklerde bulunanlar, hastalığın görüldüğü çiftliklere hastalık sırasında ziyarette bulunanlar, ölen hayvanlarla eldiven, maske, önlük, gözlük gibi korunma önlemlerini almadan temas edenler ve aynı önlemleri almaksızın hayvan itlafında bulunanlar ve infekte hayvanlara ait etleri pişirmeden tüketenler de oseltamivir profilaksisi almalıdır.

### HASTALIKTAN KORUNMA

En önemli kontrol yöntemi, hastalanan veya maruz kalan kanatlıların en kısa zamanda yok edilerek çiftliklerin dezenfekte edilmesidir. Ayrıca, karantina önlemleri hastalığın yayılmasını önlemeye katkıda bulunur<sup>[2,74]</sup>. Bu alandaki önlemler ülkemizde Tarım Bakanlığı tarafından yürütülmektedir. Tavuk çiftliklerinde çalışanlar kişisel korunma önlemlerine (maske, eldiven, gözlük, kişisel hijyen gibi) uymalıdır. Virüs, 56°C'de üç saatte, 60°C'de 30 dakikada inaktive olmaktadır. Ayrıca, formol veya iyotlu dezenfektanlarla muamele sonrasında da canlılığını kaybetmektedir.

### SONUÇ

Kuş gribi bir sonraki influenza pandemisi için en olası aday gibi görünmektedir. En etkin spesifik korunma yöntemi olmakla beraber, etkin bir aşının üretilebilmesi için gereken zaman, pandeminin erken döneminde aşılardan rolünü kısıtlamaktadır. Tedavide kullanılacak ajanlar olan nöraminidaz inhibitörlerinin insan influenza virüs infeksiyonlarında gelişigüzel kullanımını önlemek dirençli suşların gelişimini önlemek açısından büyük önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

- de Jong MD, Hien TT. Avian influenza A (H5N1). *J Clin Virol* 2006;35:2-13.
- Wong SSY, Yuen K. Avian influenza infections in humans. *Chest* 2006;129:156-68.
- Lee Ligon B. Avian influenza virus H5N1: A review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:326-35.
- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-79.
- Badur S. Influenza pandemisi: Ne kadar yakın? Ne yapmalıyız? *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2005;9:177-84.
- Mo IP, Brugh M, Fletcher OJ, Rowland GN, Swayne DE. Comparative pathology of chickens experimentally inoculated with avian influenza viruses of low and high pathogenicity. *Avian Dis* 1997;41:125-36.
- Amonsin A, Payungporn S, Theamboonlers A, et al. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology* 2006;344:480-91.
- Bridges CB, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A(H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1). *Hong Kong. J Infect Dis* 2000;181:344-8.
- Chan PKS. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 2):58-64.
- CDC. Avian influenza: Assessing the pandemic threat. WHO/CDS/2005.29, January 2005, p.17.
- CDC. <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2003-2004/03-04summary.htm>. Accessed June 1, 2006.
- World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO, 29 May, 2006. Available at: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2006\\_05\\_29/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_05_29/en/index.html), Accessed June 2, 2006.
- Shortridge KF. Avian influenza A viruses of Southern China and Hong Kong: Ecological aspects and implications form an. *Bull World Health Organ* 1982;60:129-35.
- Li Z, Chen H, Jiao P, et al. Molecular basis of replication of duck H5N1 influenza viruses in a mammalian mouse model. *J Virol* 2005;79:12058-64.
- Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005;11:699-701.
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2189-91.
- Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science* 2004;306:241.
- Maines TR, Lu XH, Erb SM, et al. Avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans in Asia in 2004 exhibit increased virulence in mammals. *J Virol* 2005;79:11788-800.
- Katz JM, Lim W, Bridges CB, et al. Antibody response to 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, Kiphati R, Thong-Phubeth K, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis* 2004;10:1321-4.

21. 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.
22. Schultsz C, Dong VC, Chau NVV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-9.
23. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352:333-40.
24. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587-93.
25. Behrens G, Stoll M. Pathogenesis and immunology. In: Kamps-Hoffmann-Preiser (eds). *Publish Influenza Report*. Flying Publisher 2006, Paris: Cagliari, Wuppertal, Sevilla p.9-105
26. 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.
27. 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.
28. 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(Suppl 3):1154-60.
29. Matrosovich MY, Matrosovich TY, Gray T, et al. Human and avian influenza (A1) viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4620-4.
30. Matrosovich M, Zhou N, Kawaoka Y, et al. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J Virol* 1999;73:1146-55.
31. Gambaryan A, Tuzikov A, Pazynina G, et al. Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A(H5) viruses. *Virology* 2006;344:432-8.
32. Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998;351:467-71.
33. Chotpitayasonndh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:201-9.
34. 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.
35. The writing committee of the World Health Organization (WHO). Consultation on Human Influenza A/H5. Current Concepts. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
36. World Health Organization. WHO inter-country-consultation: Influenza A/H5N1 in humans in Asia: Manila, Philippines, 6-7 May 2005. (Accessed September 2, 2005, at [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_7/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7/en/)).
37. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005;352:686-91.
38. Taylor HR, Turner AJ. A case report of fowl plague kerato-konjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1977;61:86-8.
39. Webster RG, Geraci J, Petursson G, et al. Conjunctivitis in human beings caused by influenza A virus of seals. *N Engl J Med* 1981;304:911.
40. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 1996;348:901-2.
41. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). February 20, 2004. (Accessed September 2, 2005, at [http://www.who.int/csr/disease/avian-influenza/guidelines/Guidelines\\_Clinical%20Management\\_H5N1\\_rev.pdf](http://www.who.int/csr/disease/avian-influenza/guidelines/Guidelines_Clinical%20Management_H5N1_rev.pdf)).
42. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1356-61.
43. Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: An overview. *Vaccine* 2002;20(Suppl 2):77-81.
44. Nicholson KG. Human influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds). *Textbook of Influenza*. Oxford, England: Blackwell Science, 1988:219-64.
45. Cheung CY, Poon LLM, Lau AS, et al. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by Influenza A (H5N1) viruses: A mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet* 2002;360:1831-7.
46. To KF, Chan PKS, Chan KF, et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2001;63:242-6.
47. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. *Lancet* 1999;354:916-7.
48. Xu X, Jin M, Yu Z, et al. Latex agglutination test for monitoring antibodies to avian influenza virus subtype H5N1. *J Clin Microbiol* 2005;43:1953-5.
49. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and directigen flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999;14:191-7.

50. Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. *Arch Virol* 1991;119:37-42.
51. Hinshav WS, Webster RG, Easterday BC, Bean Jr WJ. Replication of avian influenza A viruses in mammals. *Infect Immun* 1981;34:354-61.
52. Kida H, Ito T, Yasuda J, et al. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994;75:2183-8.
53. Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, et al. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J Clin Microbiol* 1999;37:937-43.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Notice to travelers about avian influenza A (H5N1). July 29, 2005. Available at: [http://www.cdc.gov/travel/other/avian\\_flu\\_ah5n1/](http://www.cdc.gov/travel/other/avian_flu_ah5n1/) Accessed September 2, 2005.
55. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-13.
56. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral Res* 2000;48:101-15.
57. Govorkova EA, Fang HB, Tan M, et al. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combination exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4855-63.
58. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, et al. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1216-24.
59. Butler D. WHO urges regional offices to stockpile flu drug for staff. *Nature* 2005;436:899.
60. Coombes R. UK stocks up on antiviral drug to tackle flu outbreak. *BMJ* 2005;330:495.
61. Ferraris O, Kessler N, Lina B, et al. Sensitivity of influenza viruses to zanamivir and oseltamivir: A study performed on viruses circulating in France prior to the introduction of neuraminidase inhibitors in clinical practice. *Antiviral Res* 2005;68:43-8.
62. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2264-72.
63. Hurt AC, Barr IG, Hartel G, et al. Susceptibility of human influenza viruses from Australasia and South East Asia to the neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir. *Antiviral Res* 2004;62:37-45.
64. Boivin G, Goyette N. Susceptibility of recent Canadian influenza A and B viruses isolates to different neuraminidase inhibitors. *Antiviral Res* 2002;54:143-7.
65. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005;437:1108.
66. de Jong MD, Tran TT, Tryong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353:2667-72.
67. Altman LC. Avian flu drug Works in first tests. *New York Times* August 7, 2005.
68. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live-attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
69. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002;2:145-55.
70. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: Implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis* 2003;37:1094-101.
71. Derrick JL, Gomersall CD. Protecting healthcare staff from severe acute respiratory syndrome: Filtration capacity of multiple surgical masks. *J Hosp Infect* 2005;59:365-8.
72. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: A prospective randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;180:440-9.
73. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
74. The food and agriculture organization of the United Nations. A global strategy for the prospective control of highly pathogenic avian influenza (HPAI). Available at: [www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI\\_globalstrategy.pdf](http://www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI_globalstrategy.pdf). Accessed December 20, 2005.