



## Avian Influenza; Virus Characteristics, Clinical Symptoms and Antiviral Drugs

Coşkun Aslan<sup>1,a,\*</sup>

<sup>1</sup>Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Derinkuyu Emineana and Yaşar Ertaş Agriculture and Livestock Vocational School, Laboratory and Veterinary Health Program, Türkiye

\*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 07/03/2022 Accepted : 10/08/2022</p> <p><b>Keywords:</b> Avian influenza Influenza A Orthomyxovirus Poultry Epidemic</p>	<p>The viruses that cause avian flu (influenza) are highly contagious and highly variable viruses commonly found in birds. Wild birds in aquatic habitats are thought to be natural reservoirs for influenza viruses, but domestic poultry and other birds can also be infected. Influenza viruses belong to the orthomyxovirus family. Influenza A viruses are the only orthomyxoviruses known to naturally affect birds. Many bird species are susceptible to infection with influenza A viruses. Influenza A viruses have nucleocapsid and matrix proteins associated with their antigenic properties but are subtyped according to the hemagglutinin (H) and neuraminidase (N) antigens. In addition, avian influenza virus infections are considered to be one of the most important public health problems of the 21st century. Only in the last century, avian influenza viruses have created 4 different pandemics and have caused the death of a large number of poultry all over the world. The main purpose of this study is to provide information about avian influenza virus characteristics, important virus subtypes, clinical symptoms and antiviral drugs by analyzing the “Avian influenza” known as a poultry epidemic that has had significant effects in the 21st century.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 10(11): 2108-2114, 2022

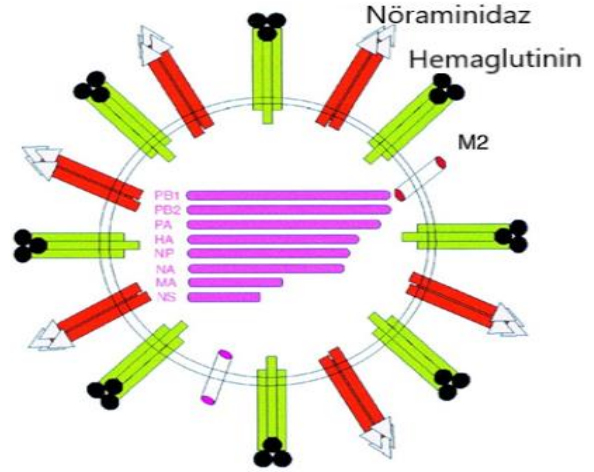
## Kuş Gribi; Virüs Özellikleri, Klinik Belirtiler ve Antiviral İlaçlar

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 07/03/2022 Kabul : 10/08/2022</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Kuş gribi İnfluenza A Ortomiksovirus Kanatlı Salgın</p>	<p>Kuş gribi etkeni olan virüsler (influenza), kuşlarda yaygın olarak bulunan oldukça bulaşıcı ve son derece değişken virüslerdir. İnfluenza virüsleri için su habitatlarındaki yabani kuşların doğal rezervuar oldukları düşünülmektedir, ancak evcil kümes hayvanları ve diğer kuşlar da enfekte olabilmektedir. İnfluenza virüsleri ortomiksovirus ailesine aittir. İnfluenza A virüsleri, kuşları doğal olarak etkilediği bilinen tek ortomiksoviruslerdir. Birçok kuş türünün İnfluenza A virüsleri ile enfeksiyona duyarlı olduğu gösterilmiştir. İnfluenza A virüsleri, antijenik özellikleri ile ilişkili nükleokapsid ve matriks proteinlerine sahiptir, ancak hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerine göre alt tiplere ayrılır. Ayrıca kuş gribi virüs enfeksiyonlarının 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Sadece geçen yüzyılda kuş gribi virüsleri 4 farklı pandemi oluşturarak, tüm dünyada çok sayıda kanatlı hayvanın ölümüne neden olmuştur. Bu çalışmanın temel amacı 21. Yüzyılda önemli etkiler bırakan bir kanatlı salgını olarak bilinen “kuş gribini” analiz ederek kuş gribi virüsü özellikleri, önemli virüs alt tipleri, klinik belirtiler ve antiviral ilaçlar hakkında bilgi vermektir.</p>

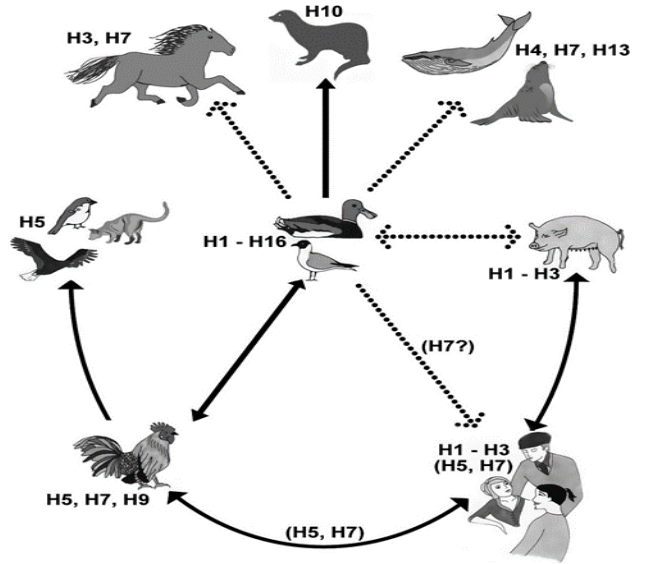
## Giriş

Kuş gribi virüsleri (AIV), doğal ve deneysel koşullar altında çok çeşitli evcil kümes hayvanlarını ve yabani kuşları enfekte edebilir (Pantin-Jackwood ve ark., 2007). İnfluenza virüsleri Ortomiksovirus ailesinden olup dört farklı türde (A, B, C ve D) kategorize edilir (Ginex ve ark., 2020; Sonnberg ve ark., 2013). Kuş gribi virüsü tip A influenza virüsüdür. Tip A influenza virüsü 80 ila 120 nm arasında değişen büyüklükte zarflı ve pleomorfik yapıya sahiptir (Şekil 1). Bu virüsler, sekiz adet gen segmentinden oluşan bir RNA genomuna sahiptir. (Nuñez ve ark., 2019; Spackman, 2020, Li ve ark., 2019; Bouvier ve Palese, 2008). 1 ile 3 segmentleri polimeraz proteinleri olan bazik polimeraz 2 (PB2), bazik polimeraz 1 (PB1) ve asidik polimeraz (PA)'ı kodlar. Segment 2 hücre ölümünün indüklenmesinde rol oynayan ikinci bir küçük protein olan PB1-F2'yi kodlar (Chen ve ark., 2001; Conenello ve Palese, 2007). Segment 4 ile 6, sırasıyla viral yüzey glikoproteinleri olan hemagglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA)'ı kodlar. Segment 5, viral RNA'ya bağlanan ve polimeraz proteinleriyle birlikte ribonükleoprotein komplekslerini oluşturan nükleokapsid proteinini (NP) kodlar. Segment 7, viral matris yapışıl proteinini M1'i ve viral membrana dahil olan iyon kanalı proteinini M2'yi kodlar. Segment 8, yapısal olmayan protein NS1'i ve daha önce NS2 olarak bilinen nükleik-export proteinini (NEP) kodlar (Lycett ve ark., 2019; Dhama ve ark., 2005; Bouvier ve Palese, 2008; Herfst ve ark., 2012). Hemagglutinin ve nöraminidaz, virüs girişi ile salınımı için gerekli olan ve antikoları nötralize etmek için var olan ana hedeflerdir. Bunların genlerinde meydana gelen mutasyonlar, virüslerin konakçı hümmoral immün savunma sistemlerinden kaçmalarını kolaylaştırır (Li ve ark., 2019). Sınıflandırma bu glikoproteinlerin serolojik alt tiplerine göre yapılır (Spackman, 2020). Hemagglutinin 16 alt tipi (H1 – H16) ve nöraminidazın 9 alt tipi vardır (N1 – N9) (Thanh ve ark., 2008; Ginex ve ark., 2020).

Hemagglutinin bölünme bölgesinde çoklu bazik amino asitlerin varlığı, kümes hayvanlarında virüs virülansının kritik bir belirleyicisidir (Li ve Saif, 2009; Medina ve Garcia-Sastre, 2011). Kuş gribi virüsü, tavuktaki virülenslerine bağlı olarak iki patotipe ayrılır. Bunlar düşük patojenik kuş gribi (LPAI) ve yüksek patojenik kuş gribi (HPAI) virüsleridir (Gu ve ark., 2017). HPAI virüsleri genellikle tavuk ve hindi sürülerinde ciddi hastalığa neden olurken, LPAI virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar genellikle tüm kanatlı hayvanlarda daha hafiftir. HPAI virüslerinin enfekte ettiği kuşların ölümü ve itlafı nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olmuştur. Nadir istisnalar dışında, doğada bulunan HPAI virüsleri her zaman H5 veya H7 hemagglutininini içermektedir (Swayne, 2007). Antijenik alt tipleri H3 ve H6'ya sahip LPAI virüsleri, yaban ördeklerinden en sık izole edilen virüsler iken, kuşlar ve martılardan H9, H11 ve H13 baskın olarak izole edilen HA alt tipleridir (Chmielewski ve Swayne, 2011). H10 virüs tipi de HPAI virüsler tanımına uyar ve nazal yoldan aşılansmış genç tavuklarda yüksek bir ölüm oranına sahiptir (Capua ve ark., 2007; Nuñez ve ark., 2019;). Kuş gribi virüslerinin alt tipleri bazen kuşlardan memelilere, örneğin H7N9, H5N1, H7N2, H5N6, H6N1, H7N3, H9N2, H7N4, H10N7, H7N7 ve H10N8 gibi tür bariyerini geçerek sporadik enfeksiyonlara veya ölümlere neden olabilir (Mostafa ve ark., 2018).



Şekil 1. Virüsün genel yapısı (Suarez, 2000)  
Figure 1. General structure of the virus (Suarez, 2000)



Şekil 2. Virüsün konakçı türleri (Wahlgren, 2011)  
Figure 2. Host types of the virus (Wahlgren, 2011)

## Önemli Virüs Alt Tipleri

HPAI H5N1 virüsü, kanatlı endüstrisindeki önemli ekonomik kayıplardan sorumludur ve halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Kanatlılarda H5N1 virüs salgınlarının kontrolü için temel ilkeler olarak gelişmiş biyogüvenlik önlemleri, gözetim ve hareket kısıtlaması yapılmalıdır (Peiris ve ark., 2007; Mumford ve ark., 2007). H5N1 virüsü ilk olarak Çin'de izole edilmiştir. Filogenetik analizler, 1999 ve 2002 yılları arasında Hong Kong'da evcil kanatlılardan evcil ördeklere H5N1 virüsünün bulaştığını ortaya çıkarmıştır (Xu ve ark., 1999; Chmielewski ve Swayne, 2011). Son 50 yılda en büyük HPAI salgınına Asya, Afrika ve Avrupa'da H5N1 virüsü neden olmuştur. Bu salgın en az 62 ülkeyi etkilemiştir ve Asya, Orta Doğu, Afrika ve Avrupa'daki enfekte kanatlı sürülerinden izole edilmiştir (Stallknecht ve Brown, 2007; Skeik ve Jabr, 2008). H5N1 'in bazı varyantları, memeliler ve kuşlar için virülans açısından farklılık gösterir. H5N1 virüslerin dışında diğer H5N2, H5N5, H5N6 ve H5N8 virüsleri de kümes hayvanlarında bildirilmiştir (Li ve ark., 2019).

H5N1 virüsleri, çok geniş bir konakçı aralığına sahiptir. Bu virüsler birçok farklı gruba ait çok çeşitli yabani kuşları enfekte etmiş ve hem klinik vakalar hem de asemptomatik enfeksiyonlar oluşturmuştur (Oie, 2016). H5N1 virüsleri aynı zamanda birçok memeli türünü de enfekte etmiştir. Kemirgenlerde duyarlılık türler arasında farklılık gösterebilir (Li ve ark., 2019; Oie, 2016; Ligon, 2005). H5N1 virüsleri, yüksek düzeyde sitokin üretimine ve doku hasarına neden olan aşırı bir proinflatuar yanıtı yol açan konakçı antiviral sitokinlere karşı nispeten dirençlidir (Heui Seo ve ark., 2002). H5N1 'in kuluçka süresi 2 ila 8 gün arasında değişebilmekte ve hatta 17 güne kadarda uzayabilmektedir (Li ve ark., 2019; Leong ve ark., 2008).

H5 veya H7 alt türleri HPAI virüsleri olarak kabul edilirken H9N2 alt tipi bir LPAI virüsü olarak kabul edilmektedir. LPAI virüsleri kümes hayvanlarında genellikle hafif veya asemptomatik hastalığa neden olmaktadır (RahimiRad ve ark., 2016). H9N2 'nin LPAI virüs doğasına sahip olmasına rağmen, grip dışı solunum yolu patojenleri ile kümes hayvanlarında ortak enfeksiyonu, kümes hayvanlarında klinik sendromun şiddetini, kanatlılardan elde edilen ürünlerin veriminde azalmayı ve daha yüksek morbidite oranlarını artırabilir (Lee ve Song, 2013; Sun ve ark., 2010).

H9N2 virüsüne bağlı salgınlar, 1995–1997, 1998 ve 2004 yıllarında Almanya'daki evcil ördekler, tavuklar ve hindilerde meydana gelmiştir. 1994 ve 1996'da İtalya'da tavuklarda, 1997'de İrlanda'da sülünlerde, 1995'te Güney Afrika'da devekuşlarında, 1995 ve 1996'da ABD'de hindi ve 1996'da Kore'de tavuklarda meydana gelmiştir. Daha yakın zamanlarda, Orta Doğu ve Asya'da H9N2 virüs enfeksiyonlarının İran, Suudi Arabistan, Pakistan, Çin, Kore, BAE, İsrail, Ürdün, Kuveyt, Lübnan, Libya ve Irak'ta yaygın salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (Alexander, 2007; Peacock ve ark., 2019). H9N2 virüsü hava damlası, toz, yem veya su yolu ile bulaşabilir (Liu, 2012). Tavuklar genellikle sağlıklı görünürken çok azı depresyon ve kabarık tüyler gösterebilir (Sun ve ark., 2010). H9N2 virüsleri ara sıra domuzlarda bulunmuş ve bazen bu türde klinik belirtilere neden olmuştur. Ayrıca köpeklerde de tespit edilmiştir (Li ve ark., 2019; Oie, 2016).

Kuşlarda veya insanlarda LPAI (N1-4, N7 ve N9) ve HPAI (N1, N3, N4 ve N7) virüsleri için H7 HA alt tipleri ile birkaç NA kombinasyonu bildirilmiştir. 1995'ten bu yana kümes hayvanlarında H7 virüs enfeksiyonları, coğrafi yayılımının yanı sıra büyük ölçüde artmıştır (Chmielewski ve Swayne, 2011). H7N9 virüsü, HA'nın bölünme bölgesi içinde polibazik amino asit eklemelerinden yoksundur. Ek olarak, NA'nın sap bölgesinde dört amino asit delesyonu oluşturulmuştur. H7N9 virüsü H5N1'den daha hızlı yayılmaktadır (Poovorawan ve ark., 2013). Bu virüs genlerinin bir kısmını H9N2 virüslerinden alır. H7N9 virüs enfeksiyonu için mevcut veriler, ortalama beş gün olmak üzere 2 ila 8 gün arasında değişen bir kuluçka dönemini gösterir (Sidhanadham ve ark., 2015). Kuşlar arasında enfeksiyonlar esas olarak kümes hayvanlarında bulunmuştur. Bazı genlerinde H7N9 virüslerine benzeyen H7N7 virüsleri, Çin'deki kümes hayvanları arasında da tanımlanmış ve memelileri enfekte etme potansiyeline sahip olabildiği bildirilmiştir (Li ve ark., 2019; Oie, 2016). Deneysel olarak H7N7 virüsü, tavuklarda yüksek ölüm oranı (%100) ve ördekte asemptomatik enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Nestorowicz ve ark., 1987).

## Bulaşma Yolları

Bulaşma konakçıdan konakçıya doğal yollarla olmaktadır. Bulaşmanın etkinliği için oral ya da kloakal yolla virüs saçılımının gerçekleşmesi, virüsün çevrede stabilitesini koruması ve minimum enfektif virüs dozunda bulunması gerekmektedir. Bulaşma esas olarak doğrudan temas veya kirlenmiş yüzey suyu ile gerçekleşmektedir (Webster ve ark., 1992; Yamamoto ve ark., 2009). Enfekte kuşlar ile virüsün saçılımı 10 gün boyunca devam etmekte ve virüs dışkıda 4°C'de en az 35 gün yaşayabilmektedir. Influenza A virüsleri doğal konaklarında ağırlıklı olarak ördekler, kazlar, kuğular, martılar ve sumrular takımlarından yabani su kuşlarında dolaşmaktadır (Cardona ve ark., 2009) (Şekil 2). Virüsün önemli miktarları dışkı ile atılır ve enfekte olmuş ördeklerden gram dışkı başına ortalama  $10^{8.7}$  ortalama enfeksiyöz dozu olduğu tahmin edilmektedir (Hinshaw ve ark., 1980). Kuş gribi virüslerinin çoğu bağırsak veya solunum yolunda subklinik enfeksiyonlara neden olmaktadır. İnsanlar ve diğer memeliler genellikle enfekte kuşlar veya dokuları ile temas etmeleri sonucunda enfekte olurlar (Kalthoff ve ark., 2010; Alexander ve ark., 1978).

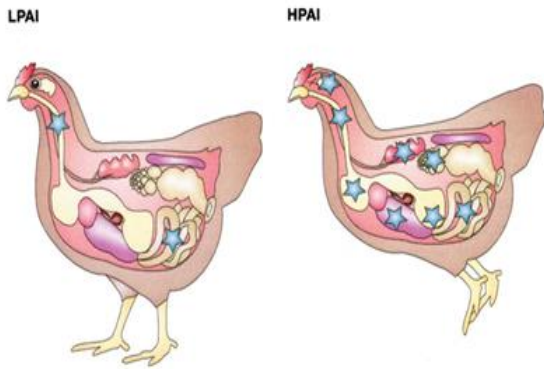
## Klinik Belirtiler

### Düşük Patojenik Kuş Gribi (LPAI)

Kuşlarda influenza A virüsü enfeksiyonu ile ilişkili klinik belirtiler, viral alt tipe bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Çevresel faktörler ile kanatlıların yaşı, sağlık durumu ve türü klinik belirtiler için önemli faktörlerdir (Kelly ve ark., 2008). LPAI virüsleri öncelikle kuşların bağırsak sisteminde çoğalır ve genellikle yabani su kuşlarının virüsleri esas olarak kloakal-oral yolla kapıldığı kabul edilir (Hoye ve ark., 2010). Tipik olarak kümes hayvanlarında yüksek morbidite (>%50) ve düşük mortalite (<%5) oranları ile etkilerini gösterirler. Ancak mortalite oranları ikincil patojenlerin eşlik etmesi veya hastalığın genç kanatlılarda ortaya çıkması ile birlikte daha yüksek olabilmektedir (Perez ve ark., 2003; Humberd ve ark., 2006). LPAI virüsleri genellikle kümes hayvanlarında ve diğer kuşlarda subklinik enfeksiyonlara veya hafif hastalıklara neden olurlar (Costa ve Akdeniz., 2019). Azalan yumurta üretimi, şekilsiz yumurta, kuluçka randımanında ve yem tüketiminde azalma enfeksiyonun ilk belirtileridir (Zeitlin ve Maslow, 2005). Diğer belirtiler solunum bulguları (hapşırma, öksürme, göz ve burun akıntısı, şişmiş infraorbital sinüsler), letarji, tüylerin kabarması, bazen yeşilimsi veya sarımsı ishal, su tüketiminde azalma ve artmış ölüm oranlarıdır (Mostafa ve ark., 2018; Bertran ve ark., 2014; Capua ve Terregino, 2009) (Şekil 3). LPAI virüs salgınları hindilerde daha sık, yumurtlayan tavuklarda daha az ve diğer evcil kanatlı türlerinde nadiren rapor edilmiştir (França ve Brown, 2014). Hindiler, klinik hastalığa tavuklardan daha duyarlıdır (Capua ve Terregino, 2009). Ördekler ve kazlar genellikle subklinik enfeksiyona yakalanır, ancak sinüzit gibi hafif belirtiler olabilir. LPAI virüsleri ile enfekte olmuş yabani kuşların, üreme kolonilerindeki genç kuşlar arasında bazı salgın hastalıklar sırasında bile, genellikle çok az veya hiç klinik belirti görülmeyebilir (Oie, 2016).

## Yüksek Patojenik Kuş Gribi (HPAI)

HPAI virüsleri, HA proteininin bölünme bölgesinde birden fazla temel amino aside sahiptir. Bu, HPAI virüslerinin hemagglütinasyonunun birçok organda bulunan furin benzeri proteazlar tarafından parçalanabilmesine izin vermekte ve sonuçta kümes hayvanlarında yüksek mortalite ile sonuçlanmaktadır (França ve Brown, 2014). Hastalığın ciddiyeti virüs suşu, konakçının türü ve yaşı, bağışıklık, konakçının virüse karşı durumu, ikincil patojen enfeksiyonların varlığı, immün yetmezlik koşulları ve çevresel faktörler gibi ajanlardan etkilenmektedir (Alexander, 2008). HPAI virüsleri, tavuklarda ve diğer karasal kümes hayvanlarında yüksek düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olurken, ördekler ve diğer su kuşlarında suşa bağımlıdır (Vandegrift ve ark., 2010). Perakut ile akut hastalığı olan hindiler ve tavuklar, belirgin bir şekilde depresif, uyusuk ve ayakta durmakta güçlük çekebilirler. Yem ve su tüketimi genellikle belirgin şekilde azalır ve normal kuş sesinin azalması nedeniyle kümesler çok sessiz olabilir (Perkins ve Swayne, 2001). Diğer klinik belirtiler yumurtlamanın kesilmesi, solunum bulguları, aşırı lakrimasyon, sinüzit, baş ve yüzde ödem, ciltte siyanoz ve ishal olabilir. Enfeksiyonun akut fazındaki kuşlarda, koordinasyon bozukluğu, baş ve boyun titremeleri, tortikolis, opistotonus, dairesel hareketler, parezi ve felç gibi nörolojik belirtiler gösterebilir. Genellikle, bu belirtiler ölümü geç gerçekleştiren kuşlarda belirgindir (Ntsomboh-Ntsefong ve ark., 2017; Ibiapina ve ark., 2005). HPAI virüslerinin tüm kuş türleri için öldürücü olduğu ve herhangi bir konakçıda görülen klinik şiddetin hem kuş türleri hem de virüs türüne göre değiştiği her zaman akılda tutulmalıdır (Alexander, 2008; Dhama, 2013). H5 ve H7 virüsleri, kanatlı popülasyonuna LPAI virüsleri olarak girmiş olmasına rağmen adaptasyon ve sürekli replikasyon ile HPAI virüslerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Sonnberg ve ark., 2013; Subbarao ve ark., 2006). H5 ve H7 virüsleri genellikle tavuk ve hindi sürülerinde yüksek ve hızla artan ölüm oranlarına neden olabilirken, morbidite ve mortalite oranları %90-100'e yaklaşmaktadır (Causey ve Edwards, 2008; Joseph ve ark., 2016). Çoğu zaman, HPAI kümes hayvanlarında çok az klinik hastalık ile perakut ölüm olarak kendini gösterir (Kelly ve ark., 2008). Kanatlılarda ciddi solunum ve nörolojik belirtiler, çoklu organ yetmezliği ve 48-96 saat içinde ölüm gerçekleşmektedir (Chmielewski ve Swayne, 2011).



Şekil 3. HPAI ve LPAI virüslerinin organlara göre affiniteleri (Wahlgren, 2011)

Figure 3. Affinities of HPAI and LPAI viruses by organs (Wahlgren, 2011)

## Antiviral İlaçlar

Amantadin hidroklorür ve rimantadin, hidrojen iyonlarının M2 iyon kanalı proteini yoluyla akışını bloke ederek virüs yaşam döngüsünü kesintiye uğratan ve enfekte olmuş konakçı hücrelerde virüsün penetrasyonunu önleyen iki M2 blokerdir (Richard ve ark., 2008; Paintsil ve Cheng, 2019). Amantadin hidroklorür, hayvanlarda ve insanlarda kuş gribine karşı etkili bir antiviral ilaçtır (Vernier ve ark., 1969; SarmaPathy, 2018). Kanatlı hayvanlarda amantadinin profilaktik aktivitesi için ilk olarak H5N9 virüsü ile deneysel olarak hindileri enfekte etmişlerdir (Lang ve ark., 1970). Amantadinin optimum profilaksisi enfeksiyondan en az 2 gün öncesinden enfeksiyon sonrasına kadar yeterli, kesintisiz ve sürekli bir miktarda uygulandığında elde edilmiştir (Lang ve ark., 1970). İkinci M2 blokeri rimantadindir. Rimantadin çoğu ülkede bulunmadığından, kanatlılarda kullanımı şu ana kadar sahada bildirilmemiştir. Ancak içme suyunda uygulanan rimantadin'in deneysel olarak enfekte olmuş tavuklarda H5N2 enfeksiyonuna karşı etkili olduğundan bahsedilmiştir. Bununla birlikte, rimantadine dirençli varyantların ortaya çıkışı, amantadine benzer olduğu gösterilmiştir (Webster ve ark., 1985). Nöraminidaz inhibitörleri olan oseltamivir ve zanamivir, birçok ülkede influenza profilaksi ve tedavisi için ruhsatlandırılmıştır (Allen ve ark., 2006; Nicholson, 2003). Nöraminidaz inhibitörlere maruz kaldığında, influenza viryonları konak hücre yüzeyinde toplanırken bunların salınımını önler ve konakçı bağışıklık sisteminin virüsü ortadan kaldırmasına izin vermektedir. 2000'lerin başında, oseltamivir, influenza virüslerinin NA enziminin güçlü ve seçici bir inhibitörü olarak keşfedilmiştir (Abdelwhab ve Hafez, 2012). Oseltamivirin oral biyoyararlanımı iyiye yakın zanamivirin oral biyoyararlanımı düşüktür (de Jong ve Hien, 2006). Oral oseltamivir ve topikal zanamivir, sıçan hayvan modellerinde H5N1 izolatlarına karşı terapötik ve koruyucu aktiviteler göstermiştir (Gubareva ve ark., 1998; Leneva ve ark., 2001). Nöraminidaz inhibitörlere maruz kaldığında, influenza viryonları konak hücre yüzeyinde toplanarak bunların salınımını önler ve konakçı bağışıklık sisteminin virüsü ortadan kaldırmasına izin vermektedir. Oseltamivir'in içme suyu yoluyla oral yoldan uygulanması, H5N2 virüsü ile deneysel olarak enfekte olmuş tavuklarda morbidite, mortalite, virüs atılımı ve tavuktan tavuğa bulaşmayı azaltmıştır (Meijer ve ark., 2004). H9N2 ve H6N2 virüsleri ile deneysel olarak enfekte olmuş tavuk ve ördeklerde oseltamivirin etkili bir profilaktik uygulaması da rapor edilmiştir (Meijer ve ark., 2004). Oseltamivir tavuk embriyoları için toksisite oluşturmamıştır ve aşılannmış yumurtalardaki H7N1 virüs replikasyonunu önlediği gözlemlenmiştir (Kaleta ve ark., 2007). Kanatlı hayvanlarda zanamivir direnci gelişimi nadir olmakla birlikte, deneysel tavuklarda H5N2 virüsünün ciddi bir sonucu ve tavuktan tavuğa bulaşmasını önlemede etkili olmadığı gözlemlenmiştir (Meijer ve ark., 2004).

## Sonuç

Kuş gribi hem hayvan sağlığı hem de insan sağlığı için önemli bir salgındır. Ülkemiz de ve diğer ülkelerde ciddi ekonomik kayıplara ve kanatlı popülasyonunda ciddi kayıplara neden olmuştur. Kuş gribi salgınına ilişkin rapor

en son 2015 yılında ülkemiz tarafından Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü' ne bildirilmiştir. Aynı zaman da 2015 yılında kuş gribinden ari olduğunu bildirmiştir. Bu zaman sürecinden günümüze kadar kuş gribi salgını ile ilgili herhangi bir rapor bildirilmemiştir. Fakat dünyada son iki ay da bildirilen raporlar doğrultusunda milyonlarca kanatlı hayvan kaybı yaşanmıştır. Kuş gribi virüsünün de evrimleşme, gelişmiş patojenite edinme, konakçılarının bağışıklık savunmalarından kaçma ve göçmen konakçılarının çeşitli kuş gribi virüsünün alt tiplerini yeni konumlara yayma yeteneklerinden dolayı küresel bir panzootik tehdit oluşturmaktadır. Ülkemizde de geçmişte yaşanan kanatlı hayvan kayıpları göz önünde bulundurulmalı ve tekrardan hem ciddi ekonomik sorunların ortaya çıkmaması hem de hayvan popülasyonlarında ki bu kayıpların yaşanmaması için etkili kontrollerin ve gözetim önlemlerinin geliştirilmesi ve uygulanması gereklidir

## Kaynaklar

- Abdelwhab EM, Hafez HM. 2012. Insight into alternative approaches for control of avian influenza in poultry, with emphasis on highly pathogenic H5N1. *Viruses*, 4(11): 3179-3208. doi:10.3390/v4113179.
- Alexander DJ, Allan WH, Parsons D, Parsons G. 1978. The pathogenicity of four avian influenza viruses for chickens, Türkiye's, and ducks. *Res Vet Sci*, 24:242-7. doi: 10.1016/S0034-5288(18)33080-7.
- Alexander DJ. 2007. An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine*, 25:5637-5644. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.10.051.
- Alexander DJ. 2008. Avian Influenza Diagnosis. *Zoonoses Public Health*. 55: 16-23. doi: 10.1111/j.1863-2378.2007.01082.x.
- Allen UD, Aoki FY, Stiver HG, Canadian Paediatric Society. 2006. The use of antiviral drugs for influenza: recommended guidelines for practitioners. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 17(5): 273-284. doi:10.1155/2006/165940.
- Bertran K, Dolz R, Majo N. 2014. Pathobiology of avian influenza virus infection in minor gallinaceous species: a review. *Avian Pathol*, 43(1):9-25. doi:10.1080/03079457.2013.876529.
- Bouvier NM, Palese P. 2008. The biology of influenza viruses. *Vaccine*, 26, D49-D53. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.039
- Capua I, Alexander DJ. 2007. Animal and Human Health Implications of Avian Influenza Infections. *Biosci Rep*, 27:359-372. doi:10.1007/s10540-007-9057-9.
- Capua I, Terregino C. 2009. Clinical traits and pathology of avian influenza infections, guidelines for farm visit and differential diagnosis. In *Avian Influenza and Newcastle Disease* (pp. 45-71). Springer, Milano. doi: 10.1007/978-88-470-0826-7\_6.
- Cardona CJ, Xing Z, Sandrock CE, Davis CE. 2009. Avian influenza in birds and mammals. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 32(4): 255-273. doi:10.1016/j.cimid.2008.01.001.
- Causey D, Edwards SV. 2008. Ecology of avian influenza virus in birds. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(Supplement\_1), S29-S33. doi:10.1086/524991.
- Chen W, Calvo PA, Malide D, Gibbs J, Schubert U, Bacik I, Yewdell JW. 2001. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature medicine*, 7(12): 1306-1312.
- Chmielewski R, Swayne DE. 2011. Avian influenza: public health and food safety concerns. *Annual review of food science and technology*, 2: 37-57. doi:10.1146/annurev-food-022510-133710.
- Conenello GM, Palese P. 2007. Influenza A virus PB1-F2: a small protein with a big punch. *Cell host and microbe*, 2(4): 207-209. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.010.
- Costa T, Akdeniz N. 2019. A review of the animal disease outbreaks and biosecure animal mortality composting systems. *Waste Management*, 90: 121-131. doi: 10.1016/j.wasman.2019.04.047.
- De Jong MD, Hien TT. 2006. Avian influenza A (H5N1). *Journal of clinical virology*, 35(1): 2-13. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.002.
- Dhama K, Chauhan RS, Kataria JM, Mahendran M, Tomar S. 2005. Avian influenza: the current perspectives. *Journal of Immunology and Immunopathology*, 7(2): 1-33.
- Dhama K. 2013. Avian/Bird Flu virus: poultry pathogen having. *J Med Sci*, 13(5): 301-315. doi: 10.3923/jms.2013.301.315.
- França MS, Brown JD. 2014. Influenza pathobiology and pathogenesis in avian species. *Influenza Pathogenesis and Control-Volume I*, 221-242. doi: 10.1007/82\_2014\_385.
- Ginex T, Luque FJ. 2020. Searching for effective antiviral smallmolecules against influenza A virüs. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 31(1): 53-66. doi:10.1080/13543776.2020.1831471.
- Gu M, Xu L, Wang X, Liu X. 2017. Current situation of H9N2 subtype avian influenza in China. *Veterinary Research*, 48(1). doi:10.1186/s13567-017-0453-2.
- Gubareva LV, McCullers JA, Bethell RC, Webster RG. 1998. Characterization of influenza A/HongKong/156/97 (H5N1) virus in a mouse model and protective effect of zanamivir on H5N1 infection in mice. *The Journal of infectious diseases*, 178(6): 1592-1596. doi:10.1086/314515.
- Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, Chutinimitkul S, de Wit E, Munster VJ, Fouchier RA. 2012. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *science*, 336(6088): 1534-1541. doi: 10.1126/science.1213362.
- Heui Seo S, Hoffmann E, Webster RG. 2002. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nature medicine*, 8(9): 950-954. doi:10.1038/nm757.
- Hinshaw VS, Webster RG, Turner B. 1980. The perpetuation of orthomyxoviruses and paramyxoviruses in Canadian waterfowl. *Can J Microbiol*, 26:622-9. doi:10.1139/m80-108.
- Hoye BJ, Munster VJ, Nishiura H, Klaassen M, Fouchier RA. 2010. Surveillance of wild birds for avian influenza virus. *Emerging infectious diseases*, 16(12): 1827. doi:10.3201/eid1612.100589.
- Humberd J, Guan Y, Webster RG. 2006. Comparison of the replication of influenza A viruses in Chinese ring-necked pheasants and chukar partridges. *Journal of Virology*, 80(5): 2151-2161. doi:10.1128/JVI.80.5.2151-2161.2006.
- Ibiapina CDC, Costa GA, Faria AC. 2005. Avian influenza A (H5N1): the bird flu. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 31: 436-444. doi:10.1590/S1806-37132005000500012.
- Joseph U, Su YCF, Vijaykrishna D, Smith GJD. 2016. The ecology and adaptive evolution of influenza A interspecies transmission. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 11(1): 74-84. doi:10.1111/irv.12412
- Kaleta EF, Yilmaz A, Redmann T, Hofheinz S. 2007. Avian influenza A viruses in birds of the order Psittaciformes: reports on virus isolations, transmission experiments and vaccinations and initial studies on innocuity and efficacy of oseltamivir in ovo. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 114(7): 260-267.
- Kalthoff D, Globig A, Beer M. 2010. Highly pathogenic avian influenza as a zoonotic agent. *Veterinary Microbiology* 140, 237-245. doi:10.1016/j.vetmic.2009.08.022.
- Kelly TR, Hawkins MG, Sandrock CE, Boyce WM. 2008. A review of highly pathogenic avian influenza in birds, with an emphasis on Asian H5N1 and recommendations for prevention and control. *Journal of avian medicine and surgery*, 1-16. doi:10.1647/2006-036R.1.
- Lang G, Narayan O, Rouse BT. 1970. Prevention of malignant avian influenza by l-adamantanamine hydrochloride. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 32(2): 171-184.
- Lee CW, Saif YM. 2009. Avian influenza virus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 32(4): 301-310. doi:10.1016/j.cimid.2008.01.007

- Lee DH, Song CS. 2013. H9N2 avian influenza virus in Korea: evolution and vaccination. Clinical and experimental vaccine research, 2(1): 26-33. doi:10.7774/cevr.2013.2.1.26.
- Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. 2001. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45(4): 1216-1224.
- Leong HK, Goh CS, Chew ST, Lim CW, Lin YN, Chang SF, Yap HH, Chua SB. 2008. Prevention and Control of Avian Influenza in Singapore. Ann Acad Med Singapore, 37:504-9.
- Li YT, Linster M, Mendenhall IH, Su YCF, Smith GJD. 2019. Avian influenza viruses in humans: lessons from past outbreaks. British Medical Bulletin 1-15. doi:10.1093/bmb/ldz036.
- Ligon BL. 2005. Avian Influenza Virus H5N1: A Review of Its History and Information Regarding Its Potential to Cause the Next Pandemic. Seminars in Pediatric Infectious Diseases, 16(4): 326-335. doi:10.1053/j.spid.2005.07.002.
- Liu KY. 2012. Epidemicity and control of H9N2 subtype avian influenza virus. Anim Husb Feed Sci 33:116.
- Lycett SJ, Duchatel F, Digard P. 2019. A brief history of bird flu. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 374(1775): 20180257. doi:10.1098/rstb.2018.0257.
- Medina RA, García-Sastre A. 2011. Influenza A viruses: new research developments. Nature Reviews Microbiology, 9(8): 590-603. doi:10.1038/nrmicro2613.
- Meijer A, van der Goot JA, Koch G, van Boven M, Kimman TG. 2004. Oseltamivir reduces transmission, morbidity, and mortality of highly pathogenic avian influenza in chickens. In International Congress Series (Vol. 1263, pp. 495-498). Elsevier. doi:10.1016/j.ics.2004.01.020.
- Mostafa A, Abdelwhab EM, Mettenleiter TC, Pleschka S. 2018. Zoonotic Potential of Influenza A Viruses. Viruses, 10, 497; doi:10.3390/v10090497.
- Mumford E, Bishop J, Hendrickx S, Embarek PB, Perdue M. 2007. Avian influenza H5N1: risks at the human-animal interface. Food and nutrition bulletin, 28(2\_suppl2): S357-S363. doi:10.1177/15648265070282S215.
- Nestorowicz A, Kawaoka Y, Bean WJ, Webster RG. 1987. Molecular analysis of the hemagglutinin genes of Australian H7N7 influenza viruses: role of passerine birds in maintenance or transmission? Virology, 160(2): 411-418. doi:10.1016/0042-6822(87)90012-2.
- Nicholson KG. 2003. Origin of influenza pandemic. Influenza. Lancet, 362: 1733-1745.
- Ntsomboh-Ntsefong G, Shariati MA, Khan MU, Karapetkovska-Hristova V. 2017. Incidence of avian flu shocks on poor household livelihoods of poultry farmers in Africa. International Journal of Avian and Wildlife Biology, 2(1): 7-11. doi: 10.15406/ijawb.2017.02.00008
- Núñez IA, Ross TM. 2019. A review of H5Nx avian influenza viruses. Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy, Vol. 7: 1-15. doi: 10.1177/2515135518821625.
- OIE-WAHIS (World Organisation for Animal Health-World Animal Health Information System), 2016; <https://wahis.oie.int/#/home>.
- Paintsil E, Cheng YC. 2019. Antiviral agents. Encyclopedia of microbiology, 176. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.02387-4.
- Pantin-Jackwood MJ, Suarez DL, Spackman E, Swayne DE. 2007. Age at infection affects the pathogenicity of Asian highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses in ducks. Virus Research, 130(1-2): 151-161. doi:10.1016/j.virusres.2007.06.006.
- Peacock TTP, James J, Sealy JE, Iqbal M. 2019. A global perspective on H9N2 avian influenza virus. Viruses, 11(7): 620. doi:10.3390/v11070620.
- Peiris JM, De Jong MD, Guan Y. 2007. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. Clinical microbiology reviews, 20(2): 243-267. doi:10.1128/CMR.00037-06.
- Perez DR, Lim W, Seiler JP, Yi G, Peiris M, Shortridge KF, Webster RG. 2003. Role of quail in the interspecies transmission of H9 influenza A viruses: molecular changes on HA that correspond to adaptation from ducks to chickens. Journal of Virology, 77(5): 3148-3156. doi:10.1128/JVI.77.5.3148-3156.2003.
- Perkins LE, Swayne DE. 2001. Pathobiology of A/chicken/Hong Kong/220/97 (H5N1) avian influenza virus in seven gallinaceous species. Veterinary pathology, 38(2): 149-164. doi:10.1354/vp.38-2-149.
- Poovorawan Y, Pyunporn S, Prachayangprecha S, Makkoch J. 2013. Global alert to avian influenza virus infection: From H5N1 to H7N9. Pathogens and Global Health, 107(5): 217-223. doi:10.1179/2047773213y.000000010.
- RahimiRad S, Alizadeh A, Alizadeh E, Hosseini SM. 2016. The avian influenza H9N2 at avian-human interface: A possible risk for the future pandemics. J Res Med Sci, 21:51. doi: 10.4103/1735-1995.187253.
- Rajagopal S, Treanor J. 2007. Pandemic (avian) influenza. In Seminars in respiratory and critical care medicine, Vol. 28, No. 02, pp. 159-170. doi: 10.1055/s-2007-976488.
- Richard J Sugrue, Boon-Huan Tan, Dawn SY Yeo, Richard Sutejo. Antiviral Drugs for the Control of Pandemic Influenza Virus. Ann Acad Med Singapore 2008;37:518-24
- SarmaPathy K. Recent advances in process development of antiviral agents targeting the influenza virus: Amantadine-Remantadine-derived pharmaceutical agents. Timely Top Clin Vaccines Res. 2018; 2(2): 11-15 12 Timely Top Clin Vaccines Res. 2018 Volume 2 Issue, 2: 3-5.
- Sidhanadham AS, Yejella RP, Rudru M, Alekya BB. 2015. A review on Bird Flu. World Journal of Pharmaceutical Research, 4(6): 832-852.
- Skeik N, Jabr FI. 2008. Influenza viruses and the evolution of avian influenza virus H5N1. International Journal of Infectious Diseases, 12(3): 233-238. doi:10.1016/j.ijid.2007.07.002.
- Sonnberg S, Webby RJ, Webster RG. 2013. Natural history of highly pathogenic avian influenza H5N1. Virus Res, 178(1): 63-77. doi:10.1016/j.virusres.2013.05.009.
- Spackman E. 2020. Animal Influenza Virus Methods and Protocols Third Edition. Methods in Molecular Biology, 83-177. doi:10.1007/978-1-0716-0346-8.
- Stallknecht DE, Brown JD. 2007. Wild birds and the epidemiology of avian influenza. Journal of wildlife diseases, 43(3 SUPPL.).
- Suarez D. 2000. Immunology of avian influenza virus: a review. Developmental and Comparative Immunology, 24(2-3): 269-283. doi:10.1016/s0145-305x(99)00078-6.
- Subbarao KANTA, Swayne DE, Olsen CW. 2006. Epidemiology and control of human and animal influenza. In Influenza virology: current topics. Caister Academic Press.
- Sun Y, Pu J, Jiang Z, Guan T, Xia Y, Xu Q, Liu J. 2010. Genotypic evolution and antigenic drift of H9N2 influenza viruses in China from 1994 to 2008. Veterinary microbiology, 146(3-4): 215-225. doi:10.1016/j.vetmic.2010.05.010.
- Swayne DE. 2007. Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds. Avian diseases, 51(s1): 242-249. doi:10.1637/7763-110706-REGR.1.
- Vandegrift KJ, Sokolow SH, Daszak P, Kilpatrick AM. 2010. Ecology of avian influenza viruses in a changing world. Annals of the New York Academy of Sciences, 1195(1): 113-128. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05451.x.
- Vernier VG, Harmon JB, Stump JM, Lynes TE, Marvel JP, Smith DH. 1969. The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. Toxicology and Applied Pharmacology, 15(3): 642-665. doi:10.1016/0041-008X(69)90066-0.
- Wahlgen J. 2011. Influenza A viruses: an ecology review. Infection Ecology and Epidemiology, 1(1): 6004. doi:10.3402/iee.v1i0.6004.

- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological reviews*, 56(1): 152-179. doi:10.1128/mr.56.1.152-179.1992.
- Webster RG, Kawaoka Y, Bean WJ, Beard CW, Brugh M. 1985. Chemotherapy and vaccination: a possible strategy for the control of highly virulent influenza virus. *Journal of virology*, 55(1): 173-176. doi:10.1128/jvi.55.1.173-176.1985.
- Xu X, Subbarao K, Cox NJ, Guo Y. 1999. Genetic characterization of the pathogenic influenza A/Goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology*, 261(1): 15-19. doi:10.1006/viro.1999.9820.
- Yamamoto Y, Nakamura K, Yamada M, Ito T. 2009. Zoonotic risk for influenza A (H5N1) infection in wild swan feathers. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(11): 1549-1551. doi:10.1292/jvms.001549.
- Zeitlin GA, Maslow MJ. 2005. Avian influenza. *Current infectious disease reports*, 7(3): 193-199.