



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VİROLOJİ ANABİLİM DALI

**SAMSUN İLİNDE EVCİL KANATLILARDA BATI NİL VE
KUŞ GRİBİ VİRUS ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sinan PİR

Samsun

Mart- 2016



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VİROLOJİ ANABİLİM DALI

**SAMSUN İLİNDE EVCİL KANATLILARDA BATI NİL VE
KUŞ GRİBİ VİRUS ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sinan PİR

Danışman

Doç. Dr. Harun ALBAYRAK

Samsun

Mart- 2016

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sinan PİR tarafından Doç. Dr. Harun ALBAYRAK danışmanlığında hazırlanan **“Samsun İlinde Evcil Kanatlılarda Batı Nil ve Kuş Gribi Virus Enfeksiyonlarının Serolojik Olarak Araştırılması”** başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 02/03/ 2016 tarihinde yapılan sınav ile Viroloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Aykut ÖZKUL, Ankara Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Semra GÜMÜŞOVA, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Harun ALBAYRAK, Ondokuz Mayıs Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /2016

Doç. Dr. Aydın HİM
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitimimin ve tez çalışmamın her aşamasında kıymetli zamanından ödün vererek bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan, değerli bilim insanı danışman hocam Doç. Dr. Harun ALBAYRAK'a gösterdiği sabır ve hoşgörü için teşekkür ederim. Eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen Viroloji Anabilim Dalının kıymetli üyeleri Prof. Dr. Zafer YAZICI ve Prof. Dr. Semra GÜMÜŞOVA'ya teşekkür ederim. Saha çalışmalarımın yürütülmesi esnasındaki katkılarından dolayı değerli meslektaşlarım Ekrem TURAN, Hakan TÜTÜNCÜ ve Veteriner Sağlık Teknisyeni Samed ACAR'a, çalışmalarım esnasında gerekli kolaylığı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Habip MURUZ ve Bekir KARAOSMANOĞLU'na, laboratuvar çalışmalarımındaki katkılarından dolayı Veteriner Hekim Emre ÖZAN ve Veteriner Sağlık Teknikeri Abdullah ÇAVUNT'a ve projeme (Proje No: PYO.VET.1904.13.002) maddi olanak sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetimi Ofisi'ne teşekkür ederim. Hayatımın her anında olduğu gibi yüksek lisans çalışmalarım sırasında da hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili eşim Çiğdem PİR'e ve oyun zamanından çaldığım kızım Eylül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

SAMSUN İLİNDE EVCİL KANATLILARDA BATI NİL VE KUŞ GRİBİ VİRUS ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Amaç: Kuşlar hem kuş gribi virüsü (KGV) hem de batı nil virusunun önemli konakçılarıdır. Batı nil virüsü (BNV) sineklerle taşınan viral bir hastalıktır. BNV insan, kuş ve atlarda ensefalitin fatal formuna neden olur. Kuş gribi virüsü dünya sağlığını tehdit etmektedir. Virüs, evcil kanatlılarda bir çok salgına neden olmuştur. Bu çalışmada Samsun ilinde halk elinde yetiştirilen evcil kanatlılarda KGV ve BNV enfeksiyonlarının serolojik olarak tespiti amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, evcil kanatlılardan (kaz, hindi, ördek ve tavuk) rastgele örnekleme metodu ile kan serumları toplanmıştır. Türkiye'nin kuzeyinde bulunan Samsun ilinden 394 kaz, 129 ördek, 117 hindi ve 96 tavuk olmak üzere toplam 736 evcil kanatlı hayvandan kan serumu örneği toplanmıştır. Toplanan serum örnekleri kuş gribi ve batı nil virüsü antikorları yönünden c-ELISA ile test edilmiştir.

Bulgular: Batı nil virüsü için seropozitivite oranı tavuklarda %3,1, ördeklerde %0,8, kazlarda %1,8 ve hindilerde %17,9, kuş gribi virüsü için tavuklarda %4,2, ördeklerde %9,3, kazlarda %0,5 ve hindilerde 1,7 olarak tespit edilmiştir. 736 serum örneğinde batı nil virüsü antikorları %4,3 (32), kuş gribi virüsü antikorları %2,7 (20) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar, evcil kanatlıların seçilen viruslar için potansiyel bir rezervuar olduğunu ve bu hastalıkların epidemiyolojisinde rol oynadığını Türkiye'de ilk defa ortaya koymaktadır.

Anahtara Kelimeler: Batı nil virüsü; ELISA; evcil kanatlı; kuş gribi; Türkiye

Sinan PİR, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Mart-2016

ABSTRACT

INVESTIGATION OF WEST NILE VIRUS AND AVIAN INFLUENZA VIRUS INFECTIONS BY SEROLOGICALLY IN DOMESTIC BIRD SPECIES IN THE SAMSUN PROVINCE OF TURKEY

Aim: Birds are important host species of both Avian influenza (AI) and West Nile viruses. West Nile virus (WNV) is a mosquito-borne viral disease. WNV can cause a fatal form of encephalitis in humans, birds and horses. Avian influenza virus (AIV) is a threat to world health: it has caused numerous disease outbreaks in domestic poultry. The objective of this study was to investigate the AIV and WNV infections as serologically in domestic birds (Chicken, duck, goose and turkey) reared in rural areas of the Samsun province.

Material and Method: In this study, blood samples randomly collected from domestic birds (chicken, duck, goose and turkey). The material consisted of 736 domestic birds, including 394 geese, 129 ducks, 117 turkeys and 96 chickens, from Samsun province in northern Turkey. The serum samples were analysed for the presence of antibodies to WNV and AIV using a competitive enzyme-linked immunosorbent assay (C-ELISA).

Results: Seropositivity rates in chickens, ducks, geese and turkeys were detected as 3.1%, 0.8%, 1.8% and 17.9% for WNV and 4.2%, 9.3%, 0.5% and 1.7% for AIV, respectively. Out of 736 serum samples examined, 32 (4.3%) were positive for WNV, 20 (2.7%) were positive for AIV.

Conclusion: The results, recorded for the first time in Turkey, supported the hypothesis that domestic bird act as a potential reservoir of selected viruses, and thus have a role in the epidemiology of these diseases.

Keywords: Avian influenza; domestic bird; ELISA; Turkey; west Nile virus

Sinan PİR, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University - Samsun, March-2016

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AI** : Avian İnfluenza
- A.B.D.** : Amerika Birleşik Devletleri
- AGP** : Agar Jel Presipitasyon
- ALFV** : Alfuy Virus
- BHK-21** : Baby Hamster Kidney-21
- BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı
- BNV** : Batı Nil Virusu
- CPCV** : Cacipacore virus
- CPE** : Sitopatik Etki
- CO** : Karbonmonoksit
- CO2** : Karbondioksit
- DID** : Double immonudiffussion
- EIA** : Enzyme immuno assay
- ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay
- FDA** : Food and Drug Administration
- FA** : Floresan Antikor
- HA** : Hemaglütinin
- HPAI** : Yüksek Patojen Avian İnfluenza
- HI** : Hemaglütinasyon İnhibisyon
- IFN** : İnterferon
- IFAT** : İmmunfloresans testi
- JEV** : Japon ensefalit virusu
- JE Serokomplex** : Japon ensefalit Serokomplex
- KOUV** : Koutango virus

- KB** : Kompleman birlesmesi
- LPAİ** : Düşük Patojen Avian İnfluenza
- MVEV** : Murray vadisi ensefalit virusu
- MSS** : Merkezi Sinir Sistemi
- MIF** : Makrofaj inhibe edici faktör
- NA** : Neuraminidase
- NI** : Neuraminidase İnhibisyon
- NASBA** : Nucleic Acid Sequence Based Amplification
- OIE** : Office İnternational des Epizootica
- PH** : Çözeltinin asitlik derecesi ölçü birimi
- PCR** : Polimerase chain reaction
- PRNT** : Plak redüksiyon nötralizasyon testi
- RNA** : Ribonükleik asit
- RT** : Reverse Transcriptase
- SLEV** : St. Louis ensefalit virusu
- SRD** : Single radial diffusion
- TNF** : Tümör nekrozis faktör
- USUV** : Usutu virus
- VN** : Virüs nötralizasyon
- YAOV** : Yaounde virus

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Etiyoloji	2
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Klinik Semptomlar ve Nekropsi Bulguları.....	12
2.4. Patogenez.....	15
2.5. Teşhis.....	16
2.5.1. Avian İnfluenza.....	16
2.5.2. Batı Nil Virusu.....	18
2.6. Korunma.....	19
2.7. Kontrol	21
3. MATERYAL VE METOT	22
3.1. Materyal	22
3.1.1. Elisa Kitleri	22
3.1.2. Örneklenen İşletmeler	22
3.1.3. Serum Örnekleri	22
3.2. Metot	22
3.2.1. Kan Serumu Örneklerinin Hazırlanması	22
3.2.2 ELISA Testi	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	40

1.GİRİŞ

Ülkemizde ve bölgemizde sivrisinek ve sineklerle bulaşan viral hastalıkların varlığı bilinmektedir. Bazı arboviruslar zoonotik karakter arz etmekte olup, hayvan sağlığının yanı sıra insan sağlığını da tehdit etmektedir. Özellikle ekonomik kayıplara neden olan arthropod ile nakledilen hastalıklar uluslararası ticareti de önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Bu nedenle, sadece hayvancılık sektörünü değil, ülkenin ihracata yönelik tüm sektörlerini de olumsuz etkilemektedir. Batı nil virüsü zoonotik karakterde olması, bazı kanatlı türlerinin virus için rezervuar oluşturması ve son yıllarda ülkemizde insanlarda da ölüme neden olması bakımından önemlidir. Aynı şekilde 2006 yılında ülkemizde ve dünyada salgınlara neden olan, pandemik potansiyeli ve kolay mutasyona uğrama özelliği bulunan kuş gribi virüsünde zoonotik karakterde bir virüsdür. 2006 salgınında ülkemizde milyonlarca kanatlının itlafına ve insan ölümlerine neden olmuştur. Her iki enfeksiyon birlikte değerlendirildiğinde, hem evcil hem de yabani kanatlılar iki enfeksiyonun merkezinde bulunmaktadır. Samsun ili sahip olduğu iki büyük delta ile göçmen kuşların uğrak ve üreme alanlarının başında gelmektedir. Delta etrafında evcil kanatlıların göçmen kuşlar ve su kuşları ile teması kaçınılmaz olmaktadır. Pandemik potansiyele sahip bu virusların ilimiz evcil kanatlılarında durumunun tespiti, insana bulaşmayı önlemek ve erken tedbirlerin alınmasını sağlamak açısından önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

Avian İnfluenza (Aİ) evcil ve yabani kanatlılar ile memeli hayvanların çoğunda solunum ve sindirim sistemine ait belirtilerle birlikte yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden bir hastalıktır (Swayne ve Spackman, 2013).

İlk olarak 1959 yılında İskoçya’da ve ardından 1961 yılında Güney Afrika’da Avian influenza-A virüsü H5N1 olarak izole edilen virüs için yabani kuşlar doğal rezervuar konakçı olup, tüm kanatlı türleri hastalığa duyarlıdır (Kaplan ve Webby, 2013; OIE, 2013). Özellikle H5N1 alt tipi başta olmak üzere avian influenza (Aİ) tip A virüs enfeksiyonlarınının 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olduğu kabul edilmektedir (Hampson, 2006; Juckett, 2006; Kida, 2008). Sadece geçen yüzyılda 4 farklı pandemi oluşturan Aİ virüsleri, tüm dünyada çok sayıda insan ve kanatlı hayvanın ölümüne neden olmuştur (Wu ve Yan, 2006). Hastalık ülkemizde ilk kez 2005 yılında Balıkesir İli Manyas ilçesi Kızıksa (Kızılköy) Beldesi ile Salur Köyleri arasında çeltik tarlalarında açık hindi besisi yapan bir işletmede tespit edilmiştir. Hastalığın kaynağı ile ilgili olarak net bir bilgi alınamamakla birlikte olay yerinin Manyas Kuş cennetine sınır olması nedeni ile göçmen kuşlardan kaynaklı bir bulaşmanın olduğu düşünülmektedir (Newman ve Honhold, 2008).

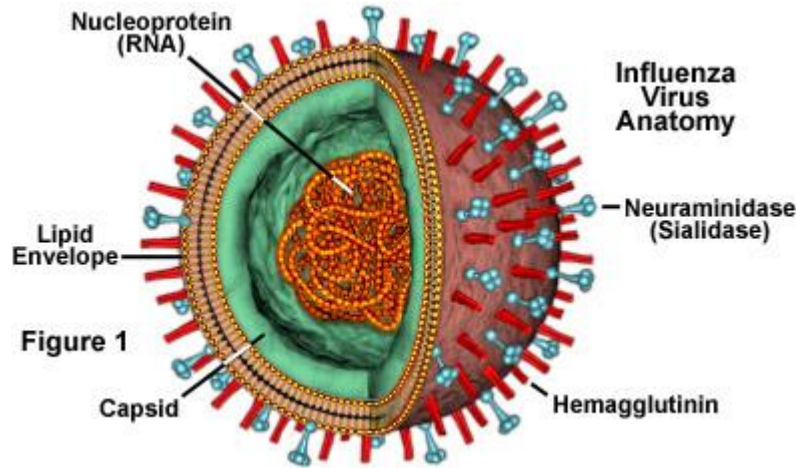
Batı Nil Virüsü (BNV), artropodalarla nakledilen, insanlarda ve çeşitli memeli hayvanlarda enfeksiyonlar oluşturabilen bir arbovirüstür (Pino ve ark., 2003).

İlk olarak 1937 yılında Uganda’nın Batı Nil bölgesinde, ateşi olan bir insanın kanından izole edilen (Smithburn ve ark., 1940) Batı Nil virüsü, son yıllarda Amerika, Asya, Afrika, Ortadoğu, Balkanlar, Doğu ve Güney Avrupa’da insanlar, atlar, köpekler ve kanatlı hayvanlarda ölümle sonuçlanan enfeksiyonlara neden olmaktadır (McIntosh ve ark., 1976; Hubalek ve Halouzka, 1999). Enfeksiyon zoonotik karakterde olup etken, enfekte hayvanlardan sokucu sinekler vasıtası ile insanlara nakledilir. Özellikle 35 yaş üzeri insanlarda merkezi sinir sistemi semptomları, meningitis, ensefalitlere neden olur (Giladi ve ark., 1999). Yabani kanatlılar virusun başlıca omurgalı konakçısını oluşturmakla birlikte virüs, 150’nin üzerinde yabani ve evcil kanatlı türünden izole edilmiştir (CDC, 2002).

2.1. Etiyoloji

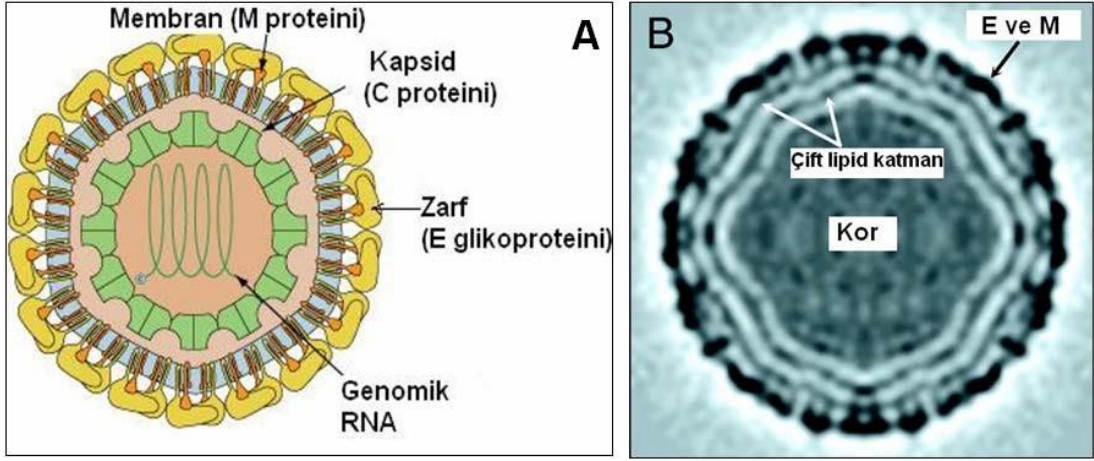
Kuş gribi virüsü, *Orthomyxoviridae* ailesindeki *Influenza A* cinsi içinde yer almaktadır. Virüs 8 segmentli, zarflı olup negatif polariteli tek iplikçikli RNA içermektedir

(Kim ve ark., 2009). Bu segmentli yapı virüs partikülleri arasında genetik madde transferine olanak vermekte ve 11 farklı proteinin (PB1, PB2, PB1-F2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1 ve NS2) sentezlenmesini koordine etmektedir (Wong ve Yuen, 2006). Avian influenza virüsünün A, B ve C antijenik tipleri mevcut olup B ve C tipi yalnız insanlarda hastalık oluşturur. A tipinin ise, insan, domuz, at, balina, Amerikan vizonu ve kanatlılarda solunum yolu enfeksiyonu oluşturduğu tespit edilmiştir. A tipi viruslar Hemagglutinin (HA) ve Neurominidase (NA) antijenik yapılarına bağlı olarak alt tiplere ayrılmışlardır (Kaplan ve Webby, 2013; OIE, 2013). 16 farklı Hemagglutinin (H) ve 9 farklı Neurominidase (N) tipinin varlığı söz konusudur. Her influenza A virüsü 1 adet H ve 1 adet N alt tipinin kombinasyonundan oluşmaktadır (Şekil 1). H glikoproteini konak hücre yüzeyindeki sialik asit yapılarına bağlanarak, virüsün konak hücrelere girişini sağlamaktadır (Kida ve ark., 1994; Şanlıdağ ve ark., 2006; Boynukara ve ark., 2009). Kanatlı hayvanlarda 80'den fazla farklı özellikte influenza virüsü izole edilmiştir (Kaplan ve Webby, 2013; OIE, 2013).



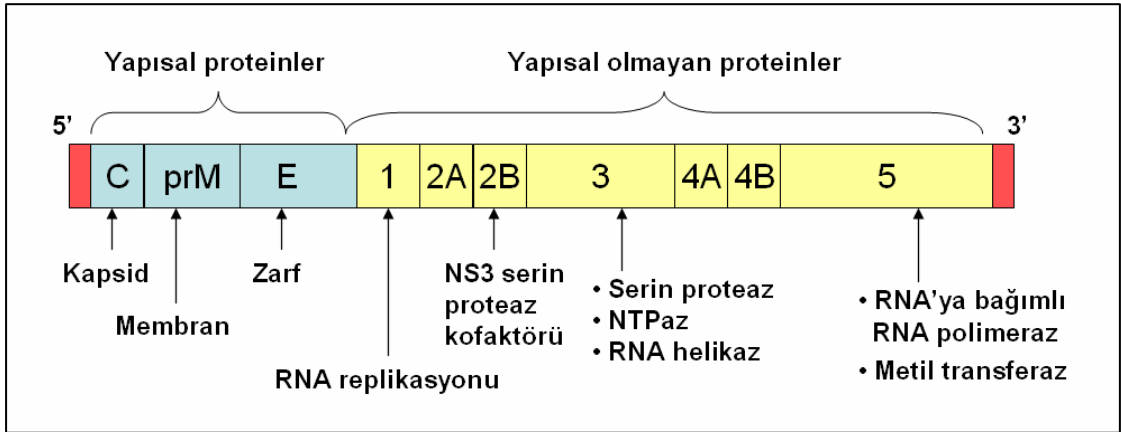
Şekil 1. Influenza virusunun yapısal şekli (ICTV, 2015a)

Flaviviridae familyasının *Flavivirus* cinsinde yer alan Batı Nil virüsü (BNV), aynı zamanda Japon ensefalit virüsü (JEV), St.Louis ensefalit virüsü (SLEV), Murray vadisi ensefalit virüsü (MVEV) Alfuy virüs (ALFV), Cacipacore virüs (CPCV), Koutango virüs (KOUV) Usutu virüs (USUV), Yaounde virüs (YAOV) ile birlikte JE serokompleksi içinde yer almaktadır (Scherret ve ark., 2002). Batı Nil virüsü, zarflı, ikozahedral simetri gösteren, pozitif polariteli yaklaşık 50 nm büyüklüğünde, tek iplikli bir RNA virüsüdür (Şekil 2). Yaklaşık 12.000 nükleotide sahiptir (Chambers ve ark., 1990).



Şekil 2. Batı nil virusunun A) şematik yapısı B) Elektron mikroskopik görünümü (ICTV, 2015b'den uyarlanmıştır)

Batı Nil virusunun RNA genomu; üç yapısal [kapsid (C), membran öncülü (prM) ve zarf (E)] ve 7 yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, 8 NS4A, NS4B VE NS5) protein kodlamaktadır. Yapısal proteinler, olgun virionun yapısını oluştururken, yapısal olmayan proteinler viral transkripsiyon ve replikasyonu düzenlemekte ve konağın virusa karşı savunma mekanizmalarını zayıflatmaktadır (Brinton, 2002) (Şekil 3).



Şekil 3. Batı nil virusunun genomik yapısı ve proteinleri (Leyssen ve ark., 2000'den uyarlanmıştır)

BNV izolatlarının, yapılan filogenetik analizler ile zarf proteinlerindeki aminoasit değişiklikleri ve delesyonlara göre dünyada farklı dağılımlar gösteren 5 genetik kökene sahip olduğu bildirilmiştir (Gyure, 2009; Rossi ve ark., 2010).

Köken I, Afrika, Orta Asya, Hindistan, Avusturalya ve Batı yarımkürede izole edilen BNV virüslerinin yer aldığı gruptur. Köken II ise Sahra altı (Güney) Afrika ve

Madagaskar'dan izole edilen suşları içermektedir (Murray ve ark., 2010). Ancak 2004 ve 2005 yıllarında Macaristan'da atmacalardan izole edilen BNV ve 1968 yılında Kıbrıs adası, 2007'de Rusya, 2010 yılında Romanya ve Yunanistan, 2011 yılında İtalya'daki salgınlardan izole edilen BNV bu grupta yer almaktadır (May ve ark., 2011).

Genelde köken I grup oldukça patojenik suşları içermekte olup insanlarda ciddi nörolojik hastalıklara sebep olabilmektedir (Rossi ve ark., 2010). Köken II suşlarının köken I suşlarına göre daha az virulan özellikte olduğu kabul edilmekle birlikte son yıllarda Güney Afrika suşlarının ciddi ensefalit olguları oluşturduğu bildirilmiştir (Murray ve ark., 2010).

Köken III, IV ve V'e ait viruslar hakkında bilinenler oldukça azdır (Rossi ve ark., 2010). Köken III'de Avusturya'daki sivrisineklerden, köken IV'te ise Rusya'da kene, sivrisinek ve kurbağadan izole edilen BNV suşları yer almaktadır (May ve ark., 2011).

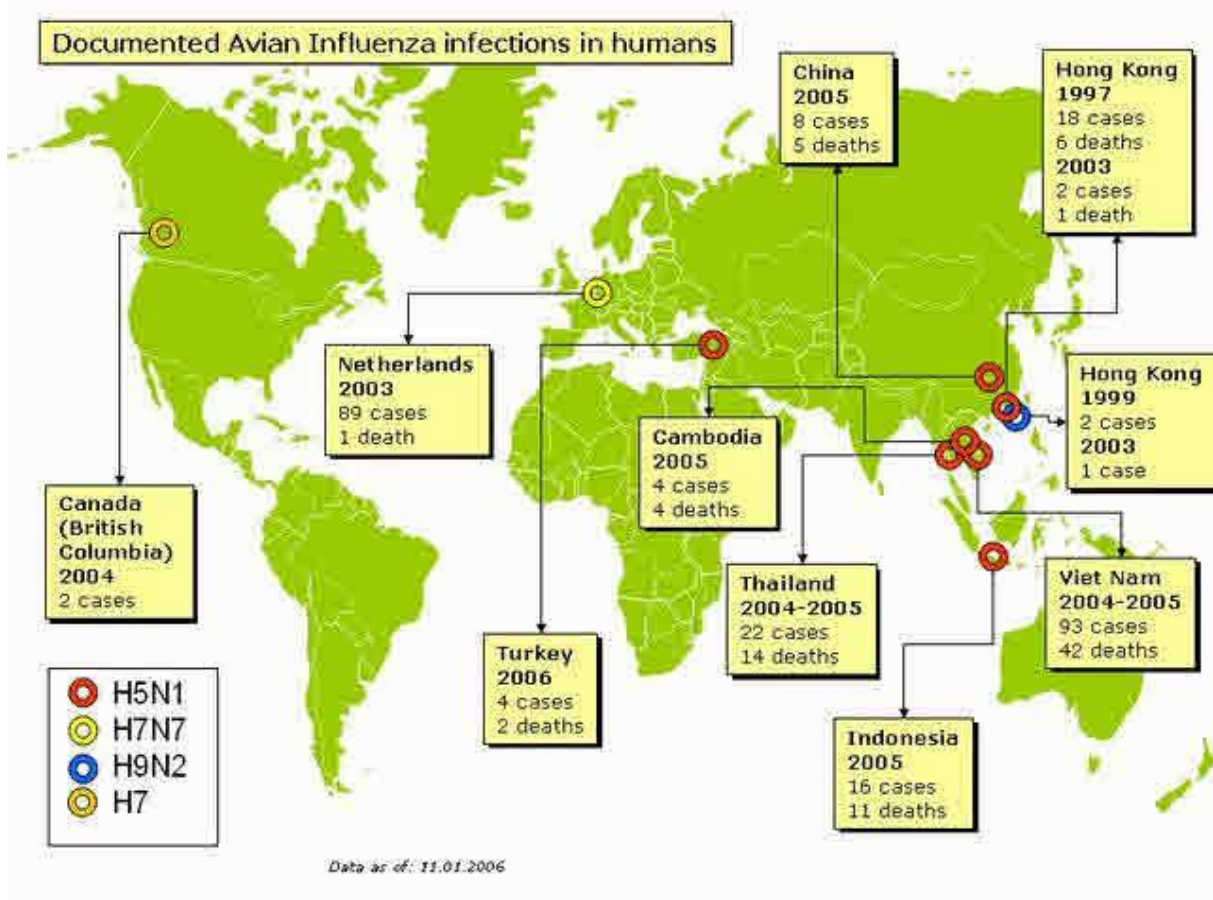
2.2. Epidemiyoloji



Şekil 4. Göçmen kuşlarının ülkemizdeki göç yolları ve konakladıkları sulak alanları (Serpen, 2006)

Kaz ve kuğu gibi göçmen su kuşları başta olmak üzere diğer bazı yabancı kanatlıların, Aİ virüslerinin endemik taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (Tollis ve Di Trani, 2002; Tumpey ve ark., 2005) (Şekil 4). Yabancı kanatlılardan Aİ virüslerinin ilk izolasyonu 1961 yılında yapılmıştır (Alexander, 2000). Dışkı, Aİ tip A virüslerinin duyarlı hayvanlara bulaşmasında en önemli araçlardan biridir. Etkenin, 10^7 adet virüs partikülü içeren 1 gram dışkıda 44 günden fazla, düşük ısılardaki dışkı örneklerinde ise en az 3 ay canlı kaldığı bildirilmektedir

(Tumpey ve ark, 2005; Şanlıdağ ve ark., 2006; Capua ve Alexander, 2007; Boynukara ve ark., 2009). Evcil kanatlılar başta olmak üzere diğer tüm kanatlı hayvanlara bulaşma direkt ve indirekt yollarla olmaktadır. Özellikle tavuk ve hindi gibi evcil kanatlı hayvanlar HPAİ ve LPAİ virüsleri tarafından enfekte edilebilmektedir. Evcil kanatlılara etkenin bulaştırılmasında, primer taşıyıcı olan ördeklerin önemli rolü bulunmaktadır. Memeli hayvanların ise kanatlılar için potansiyel hastalık kaynakları oldukları bildirilmektedir (Wood ve ark., 1996). Rezervuar veya taşıyıcı hayvanların bir bölgeden başka bir bölgeye ya da ülkeye ulaşmasıyla etken, geniş bir coğrafyaya yayılmaktadır (Capua ve ark., 2007). Virüs, insanlara genellikle enfekte kuşlarla direkt temas veya kuşlar tarafından kontamine edilen yüzeylerle indirekt olarak bulaşmaktadır (Rott, 1992). Hong Kong'da 1997 yılında 3 tavuk çiftliğinde başlayan ve hayvanların %75'inin (yaklaşık 6500 tavuk) ölümüne neden olan H5N1 izolatının insanlara da bulaşarak, 18 insandan 6'sının ölümüne neden olduğu rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2004). Vietnam, Tayland ve Kamboçya'da 2003 yılında 130'dan fazla insana H5N1 alt tipine bağlı enfeksiyon teşhisi konulmuş ve bunların yarısından fazlasının öldüğü rapor edilmiştir (Webster ve ark., 2006). 1959 yılından 2008 yılına kadar Türkiye'deki 4 vaka da dahil olmak üzere dünyada influenza virüs enfeksiyonu teşhisi konulan toplam 417 kişiden 179'u (%42.9) hastalıktan ölmüştür. İnsanlardan H5N1 başta olmak üzere H7N2, H7N3, H7N7 ve H9N2 alt tipleri izole edilmektedir (Capua ve ark., 2008; Morgan ve ark., 2009) (Şekil 5).

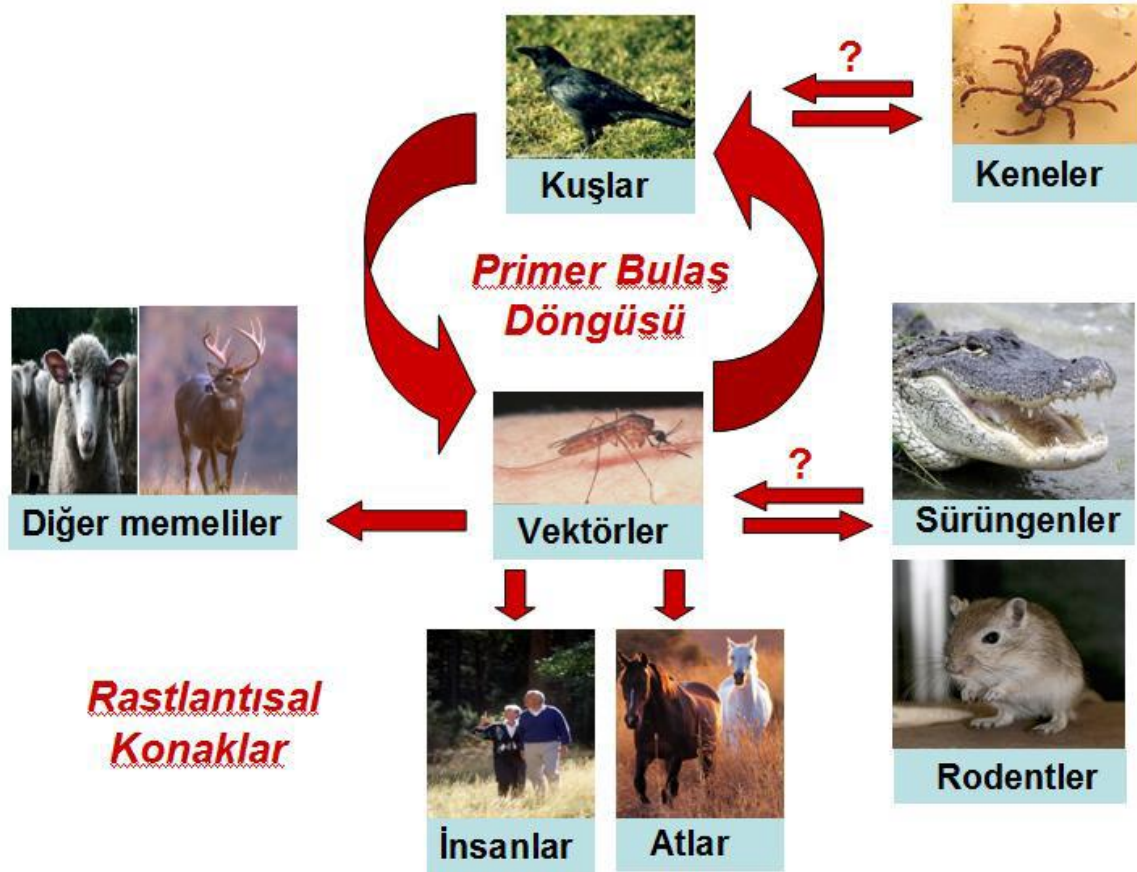


Şekil 5. 2009 yılına kadar insanlarda belgelenmiş AI enfeksiyonlarının bölgesel dağılımı (Morgan ve ark., 2009)

Yüksek patojen Avian influenza'nın son iki yıllık durumu göz önüne alındığında patojen Avian influenza'dan 24 ülke etkilenmiş olup bu ülkelerin 22'sinde H5N1 yüksek patojenli Avian influenza vakası görülmüştür. Bu vakaların büyük çoğunluğunun Doğu ve Güneydoğu Asya kökenli olduğu bildirilmiştir. Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde de vakalar görüldü. Güney Afrika'da 2 ülkede devekuşlarında ve yerel tavuklarda H5N2 görüldü. Bunlar aynı alt tipten H5N2'den olsa da bu virüsler genetik açıdan farklılık arz etmektedir. Avustralya'da H5N2 salgını oldu. 2012'de başlayan ve hala devam etmekte olan bir H5N3 vakası da Meksika'da görüldü. İtalya ve Avustralya'da da H7N7 görüldü (Akan, 2015).

Batı Nil virüsünün doğadaki devamlılığını kuşlar ve ornitofilik sivrisinekler arasında gerçekleşen bir döngü sağlamaktadır (Mackenzie ve ark., 2004). Yabani kuşlar virüsün primer konağı (rezervuar), sivrisinekler (Culicidae) ise virüsün primer vektörüdür. Virüsün doğadaki kalıcılığında daha ziyade viremi dönemi son derece yüksek ve uzun (7-8 gün) süreli olan

ötücü kuşların (karga, kara tavuk, ispinoz, çalı bülbülü, serçe) rol oynadığı ifade edilmektedir. İnsanlar ve atlar ise, vireminin düşük ve kısa süreli (ortalama 3 gün) olması nedeniyle, virüsü sivrisineklere bulaştırmada etkin rol oynamadıklarından son konak olarak kabul edilmektedir (Sampathkumar, 2003; Reiter, 2010).

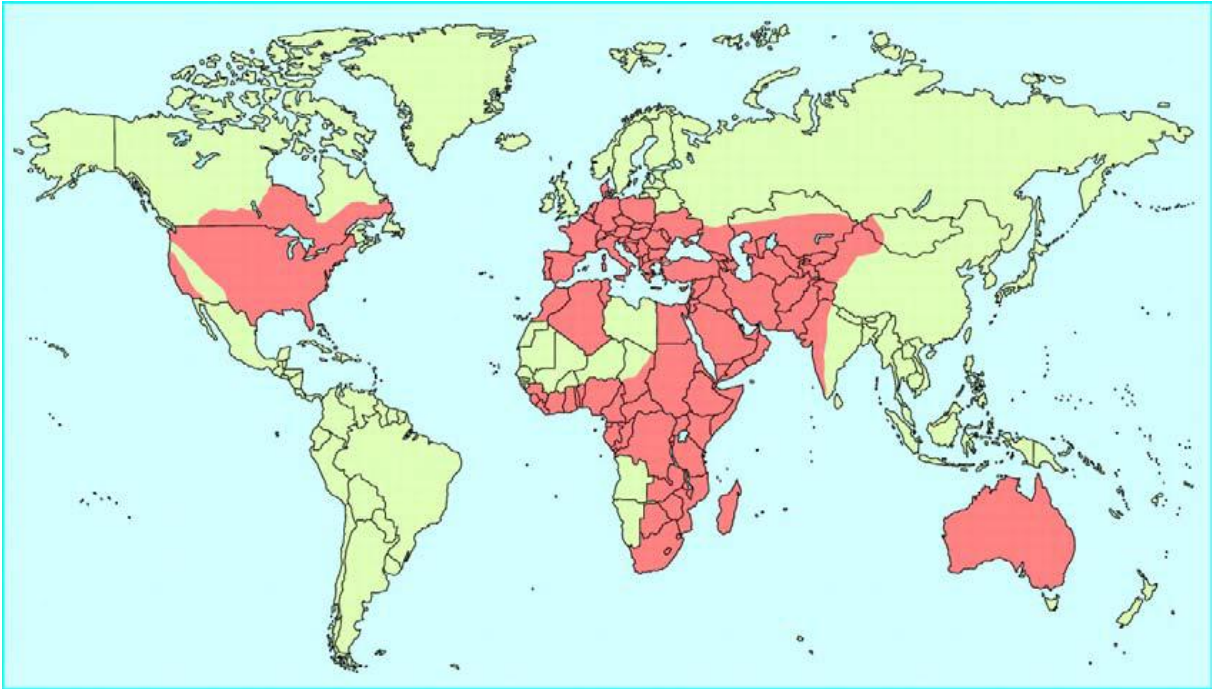


Şekil 6. Batı Nil virusunun doğadaki yaşam döngüsü (Mackenzie ve ark., 2004'den uyarlanmıştır)

Batı Nil virüsünün insana bulaşmasında en önemli ve primer yol enfekte sivrisineklerin ısırmasıdır (Huhn ve ark., 2003; Solomon ve ark., 2003) (Şekil 6). Virüs, Avrupa'da 4, Afrika ve Amerika'da ise 11 farklı cinse ait 43'den fazla sivrisinek türünden izole edilmiş olmasına karşın, bulaştırıcılıkta en etkili türlerin *Culex* cinsine ait olduğu bildirilmektedir (Dauphin ve ark., 2004). BNV'nin ana vektörleri, Avrupa'da *Cx. pipiens*, *Cx. modestus* ve *Coquilletidia richiardii*, Afrika ve Orta Doğu'da *Cx. univittatus*, Asya'da ise *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynchus* ve *Cx. vishnui* türleridir (Zeller ve Schuffenecker, 2004; Reiter, 2010). Batı Nil virüsünün bulaşmasında kenelerin olası rolü araştırmalara konu olmuş bununla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, virüs, yumuşak (*Argasidae*, *Argas spp.*) ve

sert (*Ixodidae*, *Hyalomma spp.*) kenelerden izole edilmiş olmasına karşın vektör olarak rolleri açıklık kazanmamıştır (Zeller ve Schuffenecker, 2004). Bunların dışında A.B.D.'de 2002 epidemisi sırasında, virüsün kan/kan ürünleri transfüzyonu, organ transplantasyonu, transplasental yol ve anne sütü ile insandan insana bulaştığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir (Sampathkumar, 2003; Hayes ve ark., 2005).

Arboviral enfeksiyonların coğrafi dağılımını iklim ve bitki örtüsü gibi vektörlerin yaşam döngüsünü etkileyen koşullar, duyarlı insan/hayvan popülasyonlarının büyüklüğü, kargo ve hayvan taşınması, insan kaynaklı çevresel değişiklikler, uluslararası seyahatler ve doğal dengenin bozulması gibi çok sayıda faktör etkilemektedir. BNV'nin dünya üzerindeki dağılımına bakıldığında, Avrupa, Afrika, Asya ve Avustralya'da endemik olarak bulunduğu görülmektedir (Solomon ve ark., 2003; Brault, 2009) (Şekil 7).



Şekil 7. Batı nil virusunun global dağılımı (Solomon ve ark., 2003)

Bu endemilerin seyrettiği bölgelerde BNV, insan ve at popülasyonlarını etkileyen geniş salgınlara da yol açmaktadır. Afrika'da ortaya çıkan salgınlara bakıldığında; Cezayir'den 1994 yılında 50 insan olgusu, Fas'tan 1996 yılında 94, 2003 yılında 9 at olgusu ve Tunus'tan 1997 yılında 173 insan olgusu bildirimlerinin yapıldığı bilinmektedir (Murgue ve ark., 2001; Schuffenecker ve ark., 2003). Mısır'da da genel popülasyonda saptanan seroprevalans ortalama %24 olarak bildirilmektedir (Soliman ve ark., 2010). 1996-97

yıllarında Romanya'nın Bükreş şehrinde bildirilen köken II BNV salgını yaklaşık 500 klinik olgu ve %10'a ulaşan ölüm oranı ile Avrupa'daki en büyük arboviral salgın olarak kayıtlara geçmiştir (Ceianu ve ark., 2001). 1999 yılında Rusya'nın Volgograd Bölgesi'nde 40 kişinin ölümüne sebep olan büyük salgında 800'den fazla kişi hastaneye yatırılmış olup 2005-2007 yılları arasında Rusya'nın farklı bölgelerinde de epidemiler gözlenmiştir (Platonov, 2001; Platonov ve ark., 2008). Orta/Batı Avrupa'daki BNV aktivitesi incelendiğinde; İtalya'nın Toscana bölgesinde 1998 ve 2008 yıllarında, Fransa'nın güney bölgelerinde 1962-1965, 2000 ve 2003 yıllarında çeşitli büyüklüklerde insan ve at popülasyonlarını etkileyen salgınların yanı sıra Macaristan'da, 2003-2008 yılları arasında toplam 18 BNV olgusu bildirilmiştir (Durand ve ark., 2002; Dauphin ve ark., 2004; Krisztalovics ve ark., 2008; Monaco ve ark., 2010). Türkiye'ye en yakın coğrafyada gerçekleşen salgın ise, Temmuz-Ağustos 2010 tarihinde, Yunanistan'dan bildirilen ve nöroinvazif 81 BNV insan olgusunun saptandığı salgındır. Olguların ortalama 70 yaşında olduğu bu salgında, ensefalit, menenjit ve meningoensefalit bulgularının özellikle 50 yaş üzerinde görüldüğü rapor edilmektedir (Papa ve ark., 2010). İsrail, BNV salgınlarının Orta Doğu bölgesinde en çok bildirildiği ülke olup, 1950 yılından bu yana BNV, İsrail'de gündemde kalmaya devam etmektedir (Lanciotti ve ark., 1999; Malkinson ve ark., 2002; Dauphin ve ark., 2004). Ülkemizde, Batı nil virüsü antikorlarına ve klinik vakalara hem insan hem de evcil hayvanlarda rastlanmıştır (Ozkul ve ark., 2006; Albayrak ve ark., 2013). 2010 yılındaki salgınlarda insanlarda Türkiye'de 35 muhtemel, 12 konfirme olmak üzere toplam 47 olgu saptanmış olup olguların tamamı temmuz-ekim ayları arasında pik yapmıştır (ECDC, 2011). Ülkemizde, Akdeniz ve Ege bölgesi illerinde hayvanlarda yapılan çalışmalarda eşek, katır, sığır, köpek, at ve koyunlarda seropozitifliğe rastlandığı bildirilmiştir (Özkul ve ark., 2006; Albayrak ve ark., 2013), (Tablo 1).

Batı Nil virüsünün, Ağustos 1999 tarihinde New York'ta ortaya çıkan ve çok sayıda kuş ölümü ile insan ve at ensefalit olguları tespit edilen bir salgınla ilk kez Amerika kıtasına ulaştığı bildirilmiştir (Reiter, 2010). Virüsün ABD'de yayılmasıyla, 2002 yılında 284'ü ölümle sonuçlanan 4.156 insan olgusu, 4.500'ü ölümle sonuçlanan 14.717 at olgusu yanısıra 13.000'den fazla kuş ölümünün gerçekleştiği bildirilmiştir (Dauphin ve ark., 2004). Daha sonra BNV, Kanada ve Orta/Güney Amerika'ya da yayılmış ve 1999-2009 yılları arasında virüs tespit edilen yaklaşık 29.600 insandan 1.423'ünün, 27.000'den fazla attan ise yaklaşık

9000'inin ölümüne sebep olmuştur (Dauphin, 2004; Dauphin ve Zientara, 2007; Reiter, 2010).

Tablo 1. Avrupa Birliği ve bazı komşu ülkelerde 1990-2010 yılları arası saptanan Batı Nil virusu aktivitesi (*: Sivrisineklere BNV saptanması) (Papa ve ark., 2010'dan uyarlanmıştır)

Ülke	Yıl	Türler/Klinik Semptomlar		
		İnsan	At	Kuş
Cezayir	1994	var		
Avusturya	2008			bilinmiyor
Hırvatistan	2001-2002			
Çek Cumhuriyeti*	1997	var		
	2004-2006			
Fransa*	2000		var	
	2003-2004-2006		var	
Yunanistan	2010*	var		
Macaristan	2003-2008	var		
İsrail	1998-1999		var	var
	2000	var		
İtalya*	1998		var	
	2008-2009	var	var	
Fas	1996-2003		var	
Polonya	2006			
Portekiz	1971*			
	2004*	var		
Romanya	1996	var	var	var
Rusya	1999-2005-2006	var		
İspanya	2003-2005			
	2004	var		
Tunus	1997	var		

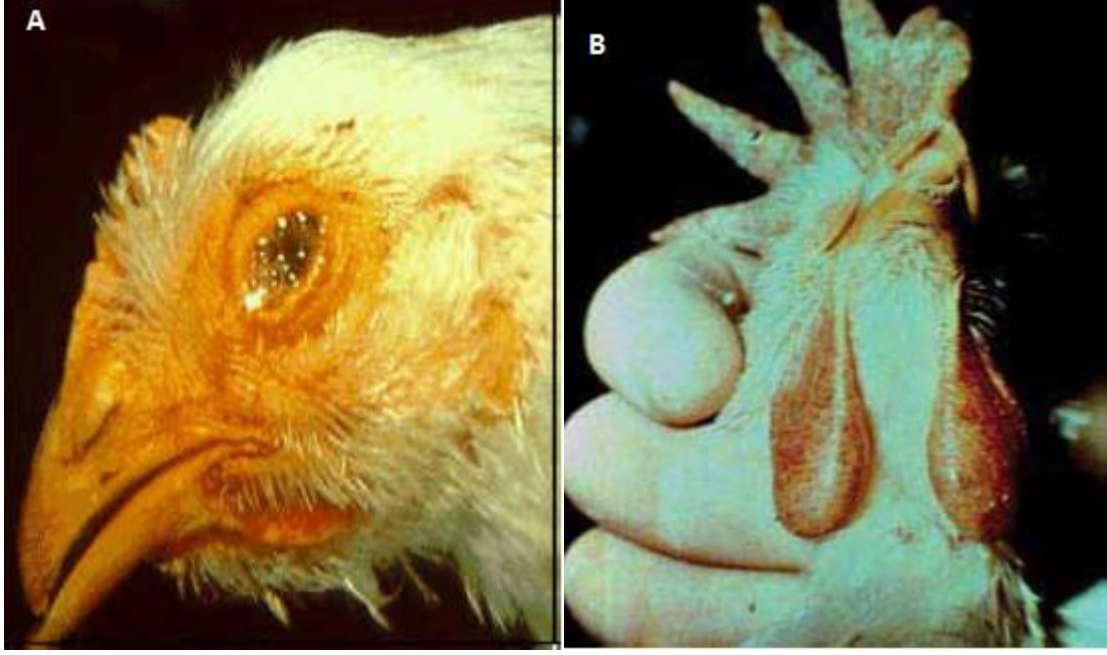
2.3. Klinik Semptomlar ve Nekropsi Bulguları

Yüksek patojenli Aİ virüsleri duyarlı kanatlılarda birkaç gün içinde %100 ölüm oluşturabilmektedir (Şekil 8).



Şekil 8. Kanatlı kümeslerinde Aİ viruslarına bağlı ölüm olguları (GKGM, 2010)

Önemli klinik bulgular arasında aşırı gözyaşı ve burun akıntısı, baş bölgesi ve yüzde ödem ve siyanoz, sinuzitis, periorbital dokularda şişlik, gözlerin tamamen kapanması, şiddetli solunum sistemi semptomları, yumurtanın iç ve dış kalitesinin bozulması ve yumurtlamanın tamamen durması, ishal ve nadiren sinirsel belirtiler görülmektedir (Şekil 9). Enfeksiyonun başlangıcından birkaç gün sonra ortaya çıkan glottis ödemi asfeksiye bağlı ölüm oluşturabilmektedir. Akut dönemi atlatan hayvanlarda ayakta duramama, ataksi, yürümede güçlük ve dönme gibi sinirsel bozukluklar dikkati çekmektedir (Arda ve ark., 2002; Tollis ve Di Trani, 2002; Alexander, 2008; Boynukara ve ark., 2009).



A) Aşırı gözyaşı salgısı

B) Sakalda ödem

Şekil 9. Kanatlılarda Aİ hastalığına ait klinik semptomlar (GKGM, 2010).

Ölüm sertliğinin çabuk şekillenmesi ve deri altında açık sarı renkte berrak bir sıvının bulunması kanatlı hayvanlardaki Aİ tip A virüs enfeksiyonlarında dikkati çeken en önemli nekrops bulgularındandır (Arda ve ark., 2002). Deri, derialtı, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek ve dalak gibi çeşitli iç organlarda hemorajik bölgeler dikkati çekmektedir. Yüksek patojenli Aİ viruslarının H5N1 alt tipi ile doğal enfekte kaz, ördek, kuğu, flamingo, balıkçıl ve karabaş martı gibi yabani su kuşlarına ait materyallerin makroskobik incelenmesinde, hayvanların bir kısmının akciğerlerinde ödem, hava keselerinin duvarında kalınlaşma, dalak, karaciğer ve böbreklerde büyüme, iç organlarda ve akciğerde kanama ve asites tespit edilmiştir. Ancak, perakut seyreden ve yüksek patojenli Aİ virüslerinin alt tiplerinin neden olduğu enfeksiyonlarda bu bulgular görülmeyebilir (Arda ve ark., 2002; Chen ve ark., 2004; Swayne, 2007) (Şekil 10).



A) İnce bağırsak mezenterinde kanamalar

B) Kalp kasında ve kalp çevresindeki yağda kanamalar

Şekil 10. Kanatlılarda Aİ hastalığına ait nekropsî bulguları (GKGM, 2010)

Atlarda doğal olarak oluşan BNV enfeksiyonlarında 1-6 gün süren inkubasyon periyodunun ardından enfekte atlarda ateş, ataksi, ekstremiteelerde zayıflık, diş gıcırdatma, yüzde ve kaslarda seğirme, tremor, körlük gibi klinik semptomlar ve ensefalit tablosu görülür. Klinik semptomların görüldüğü atlarda ölüm oranı %35-40'ları bulurken hastalığı atlardan bazı atlarda ise nörolojik semptomlar kalıcı olur (Murgue ve ark., 2000; Ostlund ve ark., 2001; Trock ve ark., 2001; Blitvich ve ark., 2003).

İnsanlarda BNV enfeksiyonlarının inkübasyon periyodu 2-15 gün arasında değişmekte olup genel periyod 2-6 gündür (Sampathkumar, 2003). BNV enfeksiyonunun %80'i asemptomatik seyretmektedir. Semptom gözlenen vakaların çoğunda hafif ateşli bir klinik tablo gelişir. Semptomlar ateşle birlikte baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, kas ağrısı ve güçsüzlükle karakterizedir. Gastrointestinal semptomlar, gövde ve ekstremiteelerde geçici makülopapüller döküntüler de rapor edilmiştir. Hastalarda yaygın lenfadenopatide sık rastlanan bir bulgudur (Sampathkumar, 2003; Hayes ve ark., 2005).

İnsanlarda klinik tablo asemptomatik enfeksiyondan sekelle sonuçlanan ciddi nörolojik hastalıklara kadar değişmekte olup seroepidemiolojik çalışmalar, BNV ile enfekte her 150-300 insandan yaklaşık 30'unda Batı Nil Ateşi geliştiğini, 1'inde ise ciddi nörolojik hastalık tablosunun oluştuğunu ortaya koymaktadır (Hollinger ve Kleinman, 2003).

BNV enfeksiyonlarında pnömoni, miyokardit, hepatit, pankreatit, orşit, rabdomiyoliz, koryoretinit gibi nörolojik olmayan bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Kuzey Amerika'da bazı hastalarda kardiyak disritmi de saptanan bulgular arasındadır (Hayes ve ark., 2005; Ergünay ve ark., 2010).

2.4. Patogenez

İnfluenza virüsü solunum yolu epitelindeki sialik asit bölgesine yapışır. Burada hemaglutinin epitel hücrelerine yapışırken nöraminidaz ise solunum yollarındaki mütini parçalar. Mütin önemli bir hemaglutinin inhibitörüdür. Nöraminidaz virüsün enfekte hücreden çıkışını sağlar. İnfluenza virüsü, solunum yolu epitel hücrelerinde önce hücre çekirdeğinde çoğalır, daha sonra sitoplazmaya geçer ve diğer hücreleri enfekte eder. Virüs solunum yolu epitelinde silier fonksiyonların bozulmasına, mukus sekresyonunun azalmasına ve hücrelerin deskuamasyonuna neden olur. Bu replikasyon ve geçişler solunum yolu epiteline özgüdür. Virüsün diğer organlarda bulunmasına karşın, özellikle akciğerlerde ve bağırsaklarda aktif replikasyonu gösterilmiştir. Mukoza hasarı genelde 10-14 gün, viral atılım ise 5-10 gün sürer. İnflenzanın oluşturduğu histopatolojik değişiklikler bakteriyel enfeksiyonlara kapı açar. Virüse karşı immunitede lokal IgA yapısında antikörlerin önemli rolü vardır. Ancak ölçülebilen IgA düzeyleri kısa sürelidir ve genellikle semptomatik bir influenza enfeksiyonu 3-4 yılda bir meydana gelir (Whittaker ve ark., 1998; Feigin ve ark., 2009).

Batı Nil virüsü, enfekte konaktan kan emen sivrisineklerin bağırsağından hemo-lenf sistemine geçerek iç organlara ve tükrük bezlerine yayılır (Lindenbach ve Rice, 2001). Tükrük bezlerinde virüsü taşıyan sivrisinekler, diğer bir kan emme işlemi sırasında duyarlı insan veya hayvanlara virüsü inoküle ederler. Periferal inokülasyonu takiben derinin Langerhans dendritik hücrelerinde virüsün ilk replikasyonu gerçekleşir. Dendritik hücreler, lenf nodüllerine göç ederken, tip-I ve tip-II interferon (IFN) salgılayarak da virüsün yayılmasını sınırlandırmaktadır. Virüs, lenf bezlerinde makrofajlar, B hücreleri ve foliküler dendritik hücrelerde çoğalır, daha sonra afferent kanallara çıkarak torasik kanal aracılığıyla dolaşıma geçer ve viremi oluşturur. Viremi sırasında sinir sistemi dışında birçok doku ve organ (karaciğer, böbrek, dalak) hematojen yolla enfekte olur ve virüsün bu dokularda çoğalması vireminin devamını sağlar (Diamond, 2003). Enfekte kişilerde viremi, hastalık semptomlarının ortaya çıkışından 2 gün önce başlar ve 4 gün sonraya kadar devam eder. Ancak virüsün kandan izolasyon şansı, immün yanıtın virüsü temizlemesi nedeniyle, semptomların başladığı ilk gün ciddi düzeyde azalmaktadır (Campbell ve ark., 2002). Virüsün beyine girişi, vireminin en yüksek olduğu dönemde gerçekleştiğinden, MSS'ne yayılımın hematojen yol ile olduğu düşünülmüş, ancak daha sonraki çalışmalar kan-beyin engelini aşmada ek olarak bazı çözünür inflamatuvar faktörlerin de [Tümör nekrozis faktör (TNF)- α ,

makrofaj inhibe edici faktör (MIF)] rol oynadığını göstermiştir (Wang ve ark., 2004; Arjona ve ark., 2007; Diamond ve ark., 2008). Örneğin TNF- α , kan-beyin engeli geçirgenliğini değiştirerek virüsün geçişini kolaylaştırmaktadır (Samuel ve Diamond, 2006). Batı Nil virusunun MSS'ne yayılımı, enfeksiyöz virusun periferal dokulardan temizlenmesinden kısa bir süre önce gerçekleşir (Diamond, 2003). Konağın immün yanıtından kaçarak MSS'ne ulaşan virus, serebral korteks, hipokampus, bazal ganglionlar, serebellum, beyin kökü ve omurilik gibi bölgelerde saptanmaktadır. MSS enfeksiyonu önce nöron hücrelerinde ortaya çıkar; zira beyin ve omurilikte virusun birincil hedefi nöronlardır (Samuel ve Diamond, 2006). Bu hücrelerde dejenerasyon, yapı ve fonksiyon kaybı ile apoptoz görülür (Diamond ve ark., 2008).

2.5. Teşhis

2.5.1 Avian İnfluenza

Tüm virüslerde olduğu gibi Aİ virüslerinin laboratuvar tanısında da en önemli işlem örnek materyalin seçimi, alınması ve uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılmasıdır (Bright ve ark., 2006; De Jong ve Hien, 2006). Yapılan çalışmalar Aİ virüslerinin canlılıklarının sıcaklık, pH ve ortamın tuz oranıyla direkt ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Stallknecht ve ark., 1990; De Benedicts ve ark., 2007). Bu nedenle transport mediumların bileşimi, pH'sı, tuz oranı ve ortamın ısısı Aİ virüslerinin laboratuvar teşhisinin sorunsuz yapılabilmesi bakımından oldukça önem arz etmektedir. Hank balanslı tuzlu su solüsyonu, hücre kültürü besiyeri, fosfat tamponlu tuzlu su, triptoz fosfat besiyeri ve beyin kalp infüzyon sıvı besiyeri gibi farklı transport mediumları bu amaç doğrultusunda kullanılmaktadır. Transport mediumlarda çözücü solüsyon olarak oldukça farklı vasatlar kullanılmakta olup bunlara geniş spektrumlu antibiyotik ve antimikotik ajanların katılması ve materyal alımında ahşap veya polyester eküvyonların kullanılması tavsiye edilmektedir (Munster ve ark., 2005; Şanlıdağ ve ark., 2006).

Kanatlılarda Aİ tip A virüslerinin teşhisine yönelik çalışmaların çoğunda materyal olarak dışkı ya da kloakal svap kullanıldığı görülmektedir (Chen ve ark., 2005; Munster ve ark., 2005; Gaidet ve ark., 2007; Runstadler ve ark., 2007). Dışkıda bulunan Aİ virüslerinin canlı kalabilme süreleri dışkının fiziksel durumuna, virüsün tipine ve ortamın ısısına göre değişmektedir. Dışkı ve kloakal svap dışında canlı hayvanlardan materyal olarak üst solunum yollarına ait (nazal ve tracheal) örnekler kullanılırken, ölü hayvanlardan ise bu materyallerle

birlikte akciğer, böbrek, karaciğer, dalak, kalp ve beyin incelenebilmektedir (Şanlıdağ ve ark., 2006).

Gerek Avrupa Birliği Yönetmeliği, gerekse OIE, Aİ tip A virüs enfeksiyonlarının teşhisinde öncelikli olarak konvansiyonel virolojik yöntemleri önermekte ve bunları “gold-standart” olarak kabul etmektedir. Kabul gören bu konvansiyonel yöntemlerin bazı dezavantajları bulunur ki bunlar arasında pahalı olmaları, laboratuvar çalışmaları sırasında daha çok önlem almayı gerektirmeleri, özellikle bir salgın esnasında kısa sürede teşhise imkan vermemeleri sayılabilir (Playford ve Dwyer, 2002; Alexander, 2008).

Aİ tip A virüslerinin indirekt teşhisinde konvansiyonel yöntemler dışında çeşitli serolojik testlerden de yararlanılmaktadır. Bu amaçla daha çok hemagglütinasyon (HA), hemagglütinasyon inhibisyon (Hİ), neuraminidaz inhibisyon (Nİ), agar jel presipitasyon (AGP), virüs nötralizasyon (VN), çeşitli ELISA yöntemleri ve floresan antikor (FA) teknikleri kullanılmakta, izolatların identifikasyon ve tiplendirilmesinde referans test olarak ise Hİ ve Nİ testlerinden yararlanılmaktadır (Alexander, 2000; Akpınar ve Saatci, 2006; Capua ve Alexander, 2007; Boynukara ve ark., 2009).

Aİ virüs enfeksiyonlarıyla ilgili olarak çeşitli materyallerdeki viral antijenleri kısa sürede saptayabilen ve daha çok insanlara yönelik kullanılmakta olan farklı hızlı test kitleri de geliştirilmiştir. Bu ticari kitler tüm influenza virüs antijenlerini saptayabilmekle birlikte, rutin teşhiste daha çok H5 ve H7 alt tipi için kullanılmaktadır (Yuen ve ark., 1998; Alexander, 2008).

Hızlı Tanı Testleri

Solunum sekresyonlarında virüs antijenlerinin gösterilmesi esasına dayanır. Duyarlılığı %70 üzerinde olup, salgın dönemlerinde daha fazla kullanılmaktadır. En sık uygulanan yöntemler ELISA ve Floresan Antikor (FA) testleridir. Referans laboratuvarlarda immüno-elektron mikroskop kullanılarak virüsün hızlı tanısı yapılabilmektedir (Bright ve ark., 2006).

Serolojik Tanı

Akut dönem ve bu dönemi takip eden 2-3 hafta sonrası “nekahat dönemi” alınan örneklerde antikor aranması esasına dayanır. Bu iki dönem arası geçen sürede antikor seviyesi en az dört kat artmış durumda ise tanı kesindir. En çok uygulanan yöntem hemagglütinasyon inhibisyon (Hİ) testi olup double immunodiffusion (DID), single radial diffusion (SRD),

kompleman birlesmesi (KB) ve enzyme immuno assay (EIA) tekniği de uygulanan yöntemler arasındadır (Peiris ve Shoftridge, 1992).

Moleküler Tanı

Solunum sekresyonlarında virüs genomunun (PCR) polimeraz zincir reaksiyonu veya nükleik asit hibridizasyonu ile gösterilmesi olanaklıdır. PCR ile virusun RNA'sı saptanır. Duyarlılığı yüksek özgül bir yöntemdir. Tiplendirme ve subtiplendirmede Real Time PCR ve Reverse Transcriptase (RT) yöntemleri de uygulanır (Nicholson ve ark., 2003; Chotpitayasunondh ve ark., 2004; Bright ve ark., 2006).

2.5.2. Batı Nil Virüsü

Hayvanlarda virüs izolasyonu şüpheli ölümlerden alınan beyin, spinal kordon numuneleri ve beyin omurilik sıvılarının (BOS) hücre kültürlerine inokulasyonu ile yapılabilir. Etken hücre kültürlerinde sitopatik etki (CPE) oluşturarak ürettiğinden primer hücre kültürleri ile Vero ve BHK-21 gibi devamlı hücrekültürleri kullanılır (Garmendia ve ark., 2000; Autorino ve ark., 2002; Perl ve ark., 2002; Yazıcı, 2005). Flavivirusların % 70 ve daha yüksek oranda antijenik yakınlık göstermesi ve çapraz reaksiyona sebebiyet verebilmelerinden dolayı, etkeni diğer flaviviruslardan ayırt etmek için spesifik testlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla öncelikli olarak Batı Nil virusuna spesifik RNA sekanslarının kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır (Lanciotti ve ark., 2000; Scherret ve ark., 2001). Ayrıca, immunfloresans testi (IFAT), Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi (PRNT) ve ELISA testide günümüzde kullanılan diğer tekniklerdir (Garmendia ve ark., 2000; Tardei ve ark., 2000; Hunt ve ark., 2002; Martin ve ark., 2002). Serolojik olarak serum numunesinde özellikle ELISA tekniği ile IgM ve IgG sınıfı antikorların tespiti, serum nötralizasyon testleri ile komplement fikzasyon testi kullanılabilir (Bunning ve ark., 2002; Perl ve ark., 2002; Blitvich ve ark., 2003).

İnsanlarda virüsün izolasyonu amacıyla kan veya BOS'da etkene özgü antikorların veya viral RNA'nın gösterilmesi esastır (Martin ve ark., 2002; Sampathkumar, 2003; Zhang ve ark., 2009).

Klinik örneklerden virüsün izolasyonu, tanıda en önemli unsurdur. Ancak nöroinvasif hastalığı olanlarda, nörolojik semptomlar başladığı sırada viremi düzeyi çok düşük ya da sonlanmış olduğundan virüs izolasyonu nadiren yapılabilmektedir (Sampathkumar, 2003;

Dauphin ve Zientara, 2007). Buna karşın, beyin ve diğer solid dokular gibi otopsi materyallerinden virüs izolasyonu yapılabilir (CDC, 2003; 2004).

Batı Nil virüs enfeksiyonlarının serolojik olarak laboratuvar tanısında en etkin uygulama, klinik belirtilerin görülmesinden itibaren 8-14 gün içerisinde alınan serum veya 8 gün içerisinde alınan BOS örneğinde IgM antikolarının MAC-ELISA testi ile saptanmasıdır (CDC, 2004). Bu yöntemin temini ve uygulanabilmesinin kolay ve duyarlılığının yüksek olması (%95) gibi avantajları vardır (Huhn ve ark., 2003).

Batı Nil virüsüne özgül antikor tespitinde kullanılan diğer serolojik testler arasında, indirekt immünofloresan antikor (IFA) ve hemagglütinasyon inhibisyon (HI) testleri de yer almaktadır (CDC, 2003; 2004). Ancak, antijenik olarak birbiri ile ilişkili flaviviruslara karşı ELISA, IFA veya HI gibi yöntemlerle saptanan antikor pozitifliği, en özgül test olan plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile doğrulanmalıdır (Huhn ve ark., 2003; CDC, 2003; 2004; Sampathkumar, 2003; Martin ve ark., 2004; Dauphin ve Zientara, 2007). Son yıllarda, BNV serolojik tanısında kullanılmak üzere “optik fiber immunoassay” ve “mikrosfer floresans immunoassay” gibi yöntemler de geliştirilmiştir (Dauphin ve Zientara, 2007).

Batı Nil virüs enfeksiyonunun tanısında moleküler yöntemlerden en duyarlı olanların, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ve nükleik asit dizi temelli amplifikasyon (NASBA) olduğu ifade edilmekte ve bu yöntemlerin saptama düzeyinin hücre kültüründen 1000 kat daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (Parida ve ark., 2004). Ayrıca kan, BOS ve dokularda viral RNA'nın saptanması amacıyla nükleik asit amplifikasyon testleri de kullanılabilir (Lanciotti ve ark., 2000; Parida ve ark., 2004; Hayes ve ark., 2005; Dauphin ve Zientara, 2007). Son yıllarda geliştirilen TaqMan sistemleri, klasik PCR yöntemlerine göre daha duyarlı sonuç verdiği, insan serumu, beyin dokusu, sinek havuzları ve kanatlı dokularını içeren birçok örnekte BNV RNA'sının saptanması için kullanıldığı bilinmektedir (Lanciotti ve ark., 2000).

2.6. Korunma

Aİ tip A virüs enfeksiyonlardan korunmada önem arz eden unsurlar arasında, virüsle direkt veya indirekt temasın önlenmesi, bir salgını takiben eğer mümkünse sürünün ortadan kaldırılması sayılabilir (Arda ve ark., 2002). Hastalık çıkan bölgelerde etkeni almamış hayvanlar da dahil olmak üzere tüm kanatlıların toplu olarak itlaf edilmesi, son zamanlarda etik olarak sorgulanmaya başlandığından, Aİ tip A virüslerinin evcil kanatlı hayvanların

yaşam alanlarına gerekli biyogüvenlik önlemleri alınarak hiç bulaştırılmamasının en önemli koruma yöntemi olduğu bildirilmektedir (Thomas ve ark., 2005; De Benedicts ve ark., 2007; Boynukara ve ark., 2009). Hastalık çıkan bir bölgede genel idari ve lokal hijyenik önlemlerin birlikte uygulanması gerekmektedir. Etken, giyeceklere, yumurta viyollerine, araç-gereçlere ve nakil araçlarına bulaşabilmektedir. Bu nedenle, hastalık çıkan küçük bir aile işletmesinde veya büyük bir entegrede ortamın ve her türlü eşyanın kontamine olduğu düşünülmelidir. Bu durumda işletmedeki tüm yüzeyler ve önemli eşyalar iyice temizlendikten sonra etkili kimyasallarla dezenfekte edilmelidir. Bazı malzemeler ise dezenfekte edildikten sonra işletmeden uzaklaştırılarak imha edilmelidir. Ölü, enfekte ve taşıyıcı hayvanlar ile o bölgede bulunan tüm kanatlıların CO ve CO₂ gazı ile itlaf ve imhasının yapılması gerekmektedir (Arda ve ark., 2002; Van Den Berg ve Houdart, 2008).

Korunmada en etkili yol inaktif aşılama olup, özellikle HPAİ patotipindeki virüs enfeksiyonlarına karşı etkili bir aşı geliştirmenin öncelik arz ettiği bildirilmektedir (Hampson, 2006; Szécsi ve ark., 2006). Aşı ile korumanın en önemli dezavantajları arasında, alt tipler arasında yeterli düzeyde çapraz korumanın olmaması ve hastalığın indirekt tanısı bakımından doğal enfekte ve aşılı hayvanların ayırmalarının yapılamaması sayılabilir (Tollis ve Di Trani, 2002; Capua ve Alexander, 2007; 2008; Perelman, 2009).

Batı Nil Virüsü enfeksiyon oranlarının düşürülmesinde enfekte sinek ve keneler ile hayvanlar arasındaki temasın azaltılması önemli yer tutar. Bu ise spesifik personel korunma davranışları ve sinek, kene, vahşi kanatlı gibi vektör kontrol aktiviteleri ile yapılır (McMinn, 1997).

Hastalıktan korunma için ;

- 1- Sinek popülasyonlarının çoğalmasına öncülük eden, beslenmelerini sağlayan kaynakların yok edilmesi
- 2- Sinek popülasyonlarının yoğun olduğu zamanlarda hayvanların gezdirilmemesi ya da çalıştırılmaması
- 3- Ahırlara sinek girişinin önüne geçilmesi, pencere ve kapıların sineklerin geçişine engel olacak tel perdeler ile kapatılması.
- 4- N,N-dietil-m-toluamid ya da permethrin gibi insekt koyuculara müracaat edilmesi.

5- Enfeksiyonun yayılmasında önemli rol oynayan hayvan grupları hakkında veteriner hekimlerin bilgilendirilmesi ve sinir sisteminde enfeksiyon görülen at, köpek ve kanatlı hayvanların ihbar edilmesi gerekir.

İnsanlarda hastalığın önlenmesi ve kontrol altında tutulabilmesi için dikkat edilmesi gereken dört önemli faktör bulunmaktadır. Bunlar çevredeki mevcut olguların, atlardaki enfeksiyonun ve kuşlardaki ölümlerin izlenmesi, sivrisinek larva haritasının bilinmesi ve güncellenmesi, yetişkin sivrisinek kontrolünün sağlanması ve bireysel risklerin azaltılmasıdır (Kılıç ve Doğancı, 2003).

2.7. Kontrol

Kanatlı hayvanlardaki Aİ tip A virüs enfeksiyonlarının kemoterapötik maddelerle tedavileri önerilmemektedir (Arda ve ark., 2002; Boynukara ve ark., 2009). Tedavi insanlarda uygulanmakta olup genel destek tedavisi önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü kuş gribi olguları için antiviral tedavide 4 ilaç önermektedir. Bunlar, nöraminidaz inhibitörleri olan oseltamivir, zanamivir ve M2 membran protein inhibitörleri olan amantadin, rimantadindir. Amantadin ve rimantadin ile ilgili en önemli sorun; bu ilaçlara karşı hızlı direnç gelişmesidir. Tedavide ayrıca olası sekonder bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibakteriyel ilaçlar da kullanılmaktadır (Morgan ve ark., 2009).

İnsanlarda henüz spesifik bir tedavisinin ve aşısının mevcut olmaması nedeniyle BNV enfeksiyonunun yayılımını önlemede kilit nokta, sivrisineklerle olan teması en aza indirmek ve sivrisinek popülasyonunun kontrolüdür. Yerel yönetimler sivrisinek kontrol programları oluşturmalı ve bu alanlardaki su birikintilerinde larvasid uygulamaları, erişkin formda ise sprey uygulamaları yapılmalıdır (Sampathkumar, 2003; Ertürk, 2010).

Atlar için lisanslı ve etkili rekombine edilmiş Recombitec (canarypox) ve inaktif BNV aşısı Innovator olmak üzere iki aşı kullanımdadır. Amerika ve Kanada da inaktive edilmiş virüsle hazırlanan aşılar immunizasyon için kullanılmasına rağmen bazı komplikasyonlar oluşturduğu göz ardı edilmemelidir. İnsanların kullanımı için inaktif aşı çalışmaları devam etmekte olup FDA onaylı aşı henüz bulunmamaktadır (Hayes ve ark., 2005; Tezcan ve ark., 2011).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. ELISA Kitleri

Ticari olarak ID.vet (Fransa) firmasından temin edilen ID Screen West Nile Competition Multi-species ve ID Screen Influenza A Antibody Competition Multi-species kitleri kullanıldı.

3.1.2. Örneklenen İşletmeler

Bu çalışmada Samsun iline bağlı bulunan, coğrafi olarak 3 tanesi sulak alanlar yönünden zengin, delta ve sahil ilçelerinden (Bafra, 19 Mayıs ve Terme), 2 tanesi ise iç, karasal iklimin hüküm sürdüğü ve kuş göç yolları üzerinde bulunmayan (Ladik ve Kavak) ilçelerdeki evcil kanatlılardan (tavuk, ördek, kaz ve hindi) kan örnekleri toplandı (Şekil 11-12).

3.1.3. Serum Örnekleri

Bafra ilçesinde 24 tavuk ve 26 ördek olmak üzere toplam 50 kan örneği, Kavak ilçesinde 4 tavuk ve 175 kaz olmak üzere toplam 179 kan örneği, Ladik ilçesinde 12 tavuk, 38 ördek, 118 kaz ve 40 hindi olmak üzere toplam 208 kan örneği, 19 Mayıs ilçesinde 27 tavuk ve 77 hindi olmak üzere toplam 104 kan örneği, Terme ilçesinde 29 tavuk, 65 ördek ve 101 kaz olmak üzere toplam 195 kan örneği toplandı. Çalışma sonunda tüm il genelinde 96 tavuk, 129 ördek, 394 kaz ve 117 hindi kan olmak üzere 736 evcil kanatlıdan kan örneği toplandı (Tablo 2).

3.2. Metot

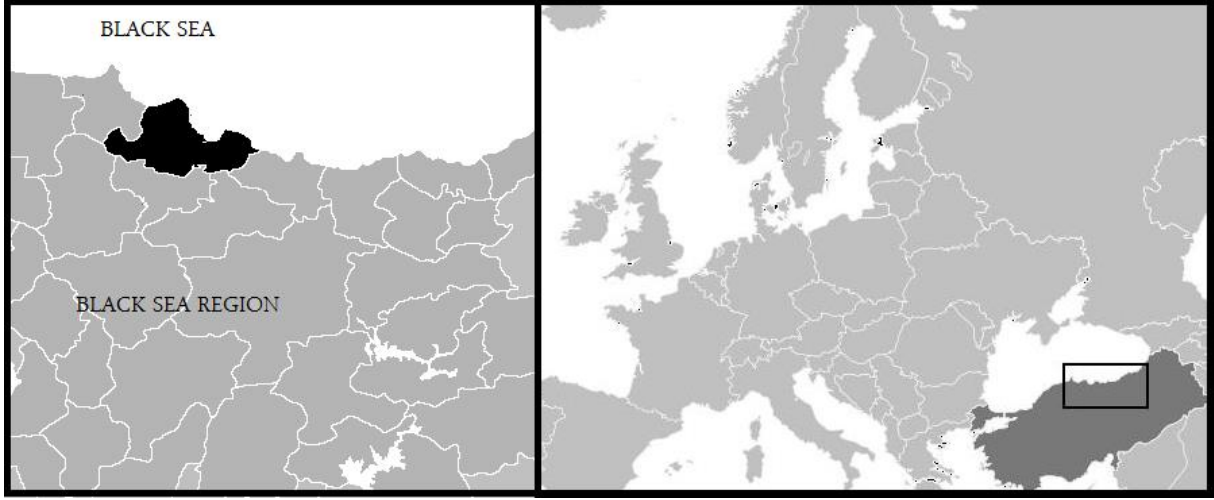
3.2.1. Kan Serumu Örneklerinin Hazırlanması

Kanlar tüm kanatlılardan kanat altı venasından silikonlu vakumlu tüplere toplandı. Kanı alınan tüm kanatlıların, tür ve yaş bilgileri kayıt edildi. Laboratuvara getirilen kan örnekleri, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip serumları çıkarıldıktan sonra, serum tüplerine konulup kullanılıncaya kadar -20 °C'de saklandı.

3.2.2.ELISA Testi

Testler üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı. Özetle **Batı nil virüsü için**; 96 gözlü ELISA pleytinin tüm gözlerine 50 µl dilisyon buffer 2 konuldu. A1 ve B1 gözlerine 50 µl pozitif kontrol, C1 ve D1 gözlerine ise 50 µl negatif kontrol konuldu. Diğer gözlere de 50 µl test serum örnekleri konuldu. Test pleyti oda ısısında (21⁰C) 90 dakika inkube edildi. Süre sonunda pleytler yıkama solüsyonu ile otomatik ELISA yıkayıcıda 3 kez yıkandı. Tüm gözlere dilisyon buffer 2 ile 1/10 oranında sulandırılmış konjugattan 100 µl konuldu ve oda ısısında 30 dakika inkube edildi. Süre sonunda pleytler yıkama solüsyonu ile otomatik ELISA yıkayıcıda 3 kez yıkandı. Tüm gözlere substrat solüsyonundan 100 µl konuldu ve karanlık ortamda oda ısısında 15 dakika inkube edildi. Süre sonunda tüm gözlere 100 µl stop solüsyonu konularak reaksiyon durduruldu ve ELISA okuyucunun 450 nm'lik filtresiyle okuma yapıldı. Testin geçerliliği için negatif kontrolün optik dansitesi (OD) 0,7'den büyük olması ve pozitif kontrol OD'sinin negatif kontrol OD'sine oranının 0,3'ten küçük olması şartı arandı. Testi geçerli kabul edilen örneklerden, $S/N = OD_{\text{örnek}} / OD_{\text{negatif kontrol}} \times 100$ formülünde, $S/N \leq \%40$ pozitif, $\%40 < S/N \leq \%50$ şüpheli, $S/N > \%50$ negatif olarak kabul edildi.

Kuş gribi için; tavuk ve hindi serumlarını test ederken, 96 gözlü ELISA pleytinin tüm gözlerine 90 µl dilisyon buffer 2 konuldu. A1 ve B1 gözlerine 10 µl pozitif kontrol, C1 ve D1 gözlerine ise 10 µl negatif kontrol konuldu. Diğer gözlere de 10 µl test serum örnekleri konuldu. Kaz ve ördek serumların test ederken, 96 gözlü ELISA pleytinin A1 ve B1 gözlerine 90 µl dilisyon buffer 2 ve 10 µl pozitif kontrol konuldu. C1 ve D1 gözlerine 90 µl dilisyon buffer 2 ve 10 µl negatif kontrol konuldu. Geri kalan gözlere 190 µl dilisyon buffer 2 ve 10 µl test serum örnekleri konuldu. Test pleyti 37 °C'de 60 dakika inkube edildi. Süre sonunda pleytler yıkama solüsyonu ile otomatik ELISA yıkayıcıda 5 kez yıkandı. Tüm gözlere dilisyon buffer 3 ile 1/10 oranında sulandırılmış konjugattan 50 µl konuldu ve oda ısısında 30 dakika inkube edildi. Süre sonunda pleytler yıkama solüsyonu ile otomatik ELISA yıkayıcıda 3 kez yıkandı. Tüm gözlere substrat solüsyonundan 50 µl konuldu ve karanlık ortamda oda ısısında 10 dakika inkube edildi. Süre sonunda tüm gözlere 50 µl stop solüsyonu konularak reaksiyon durduruldu ve ELISA okuyucunun 450 nm'lik filtresiyle okuma yapıldı. Testin geçerliliği için negatif kontrolün optik dansitesi (OD) 0,7'den büyük olması ve pozitif kontrol OD'sinin negatif kontrol OD'sine oranının 0,3'ten küçük olması şartı arandı. Testi geçerli kabul edilen örneklerden, $S/N = OD_{\text{örnek}} / OD_{\text{negatif kontrol}} \times 100$ formülünde, $S/N \leq \%45$ pozitif, $\%45 < S/N \leq \%50$ şüpheli, $S/N > \%50$ negatif olarak kabul edildi.



Şekil 11. Çalışmanın yapıldığı bölge



Şekil 12. (.) Serum örneklerinin toplandığı yerler

Tablo 2. Kuş gribi ve Batı nil virüsü seropozitif kanatlı hayvanların sayı ve oranları

Şehir	Toplam hayvan sayıları					Pozitivite (%) (Kuş gribi virusu)					Pozitivite (%) (Batı nil virusu)				
	Tavuk	Ördek	Kaz	Hindi	Toplam	Tavuk	Ördek	Kaz	Hindi	Toplam	Tavuk	Ördek	Kaz	Hindi	Toplam
Bafra	24	26	-	-	50	2 (8.3)	12 (46.2)	-	-	14(28)	0 (-)	0 (-)	-	-	0 (-)
Kavak	4	-	175	-	179	0 (-)	-	0 (-)	-	0 (-)	0(-)	-	0 (-)	-	0 (-)
Ladik	12	38	118	40	208	0 (-)	0 (-)	2 (1.7)	0 (-)	2 (1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
19 Mayıs	27	-	-	77	104	0 (-)	-	-	2 (2.6)	2 (1.9)	3 (11.1)	-	-	21 (27.3)	24(23.1)
Terme	29	65	101	-	195	2 (6.9)	0 (-)	0 (-)	-	2 (1)	0 (-)	1 (1.5)	7 (6.9)	-	8 (4.1)
Samsun (Toplam)	96	129	394	117	736	4 (4.2)	12 (9.3)	2 (0.5)	2 (1.7)	20(2.7)	3 (3.1)	1 (0.8)	7 (1.8)	21 (17.9)	32 (4.3)

4. BULGULAR

Test edilen toplam 736 kanatlı kan serumunun 32'sinde (%4,3) batı nil virüsü antikorları, 20'sinde (%2,7) kuş gribi antikorları saptandı. Bafra ilçesinde 24 tavuğun 2'sinde (%8,3), 26 ördeğin 12'sinde (%46,2) kuş gribi antikorları saptanırken, hiçbirisinde batı nil virüsü antikorları saptanamadı. Kavak ilçesindeki 4 tavuk ve 175 kazın hiçbirisinde hem kuş gribi hem de batı nil virüsü antikorlarına rastlanmadı. Ladik ilçesinde 118 kazın 2'sinde (%1,7) kuş gribi virüsü antikorları saptanırken, batı nil virüsü antikorları tespit edilemedi. Geriye kalan 12 tavuk, 38 ördek ve 40 hindinin hiçbirisinde hem kuş gribi virüsü antikorları hem de batı nil virüsü antikorlarına rastlanmadı. 19 Mayıs ilçesinde 27 tavuğun 3'ünde (%11,1) batı nil virüsü antikorları tespit edilirken, hiçbirisinde kuş gribi antikorları tespit edilemedi. 77 hindinin 21'inde (%27,3) batı nil virüsü antikorları, 2'sinde (%2,6) kuş gribi antikorları tespit edildi. Bu 2 hindinin iki enfeksiyona karşı da antikor taşıdığı tespit edildi. Terme ilçesinde 29 tavuğun 2'sinde (%6,9) kuş gribi antikorları tespit edilirken, batı nil virüsü antikorlarına rastlanmadı. 65 ördeğin 1'inde (%1,5) batı nil virüsü antikorları tespit edilirken, kuş gribi virusuna karşı antikor tespit edilemedi. 101 kazın 7'sinde (%6,9) batı nil virüsü antikorları tespit edilmesine karşın, kuş gribi virüsü antikorlarına rastlanmadı (Tablo 2

5. TARTIŞMA

Batı nil virüsü Afrika, Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika kıtalarını içeren çok geniş bir coğrafyaya yayılmıştır. Batı nil virüs enfeksiyonunun teşhisinde plak redüksiyon nötralisasyon testi (PRNT) ve ELISA başta olmak üzere pek çok serolojik testler kullanılmıştır. PRNT altın test olmasına karşın, ELISA rutin tanıda oldukça yoğun kullanılmaktadır (Dauphin ve ark., 2007). Batı nil virüsü antikollarının tespitinde ELISA testinin spesifitesi %99,4, sensitivitesi %84,9'dir (Padilla ve ark., 2009). Batı nil virüsü tavuk ve hindileri klinik olarak etkilememektedir. Genellikle kapalı ortamlarda yetiştirilen bu kanatlıların sineklerle de teması oldukça sınırlı olmaktadır (OIE, 2000). Bunun yanında İsrail'de 8-10 haftalık evcil kazlarda şiddetli sinirsel belirtiler ve ölümlerle seyreden doğal batı nil virüsü enfeksiyonları bildirilmiştir (OIE, 1999). Bu salgında evcil kazların batı nil virüsünün rezervuarı olup olmadığı hakkında bilgi edinilememesine karşın, Kuzey Nil vadisinde evcil kazlarda %27 oranında enfeksiyona rastlanması, kazların batı nil virüsünün ekolojisinde rol oynadığı iddialarını güçlendirmektedir (Swayne ve ark., 2001). Ülkemizde, Batı nil virüsü antikollarına ve klinik vakalara hem insan hem de evcil hayvanlarda rastlanmıştır (Ozkul ve ark., 2006; Albayrak ve ark., 2013). Aynı zamanda Batı nil virüsüne vektörlük yapan sinek türlerinin varlığı da bildirilmiştir (Dik ve ark., 2006). Akdeniz ve Ege bölgesi illerinde yapılan çalışmada seropozitivite oranı eşek ve katırlarda %2,5, sığırlarda %4, köpeklerde %37,7, atlarda %13,5, koyunlarda %1 ve insanlarda %20,4 olarak bildirilmiştir. Karadeniz bölgesinde yapılan çalışmada ise sığır, koyun, at ve mandalarda seropozitiflik tespit edilememiştir (Ozkul ve ark., 2006; Albayrak ve ark., 2013). Ülkemizde Batı nil virüsünün evcil kanatlılarda varlığına yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, evcil kanatlılarda batı nil virüsü antikollarına karşı %4,3 seropozitiflik elde edilirken, bu oran 19 Mayıs ilçesinde hindilerde %27,3, tavuklarda %11,1, Terme ilçesinde ise kazlarda %6,9, ördeklerde %1,5 olarak tespit edilmiştir. 19 Mayıs ilçesi hariç tutulduğunda elde edilen seropozitiflik oranlarının memelilerde elde edilen seropozitiflik oranlarından daha düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni olarak coğrafi farklılığın önemli olduğu düşünülmektedir. Karadeniz bölgesinde su kuşlarında ve vektör sineklerde yapılan batı nil virüsü sorvey çalışmasında da Batı nil virüsüne rastlanmamıştır (Albayrak ve ark., 2010). 19 Mayıs ilçesinde hindilerde yüksek seropozitifliğin tespit edilmesinin nedeni ise, örneklenen

sürülerin Kızılırmak deltasındaki kuş cennetine yakın olması ve yabani kanatlıların göç yolculuğunda buralarda konaklaması sonucu, muhtemel Batı nil virüsünü taşıyan yabani kanatlıların vektör sineklere mikro alanda virüsü bulaştırmış olabileceğini düşündürmektedir. Hindilerde klinik belirti göstermeyen hastalık, yüksek seropozitifliğe neden olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde göç yollarından uzak ve vektörlerin yaşamasının kısıtlı olduğu iç kısımlardaki ilçelerden olan Kavak ve Ladik ilçelerinde hiç seropozitif hayvana rastlanmamış olması, bu hipotezimizi desteklemektedir.

Yüksek patojen kuş gribi, influenza A virüsü tarafından hem evcil hem de yabani kanatlılarda salgınlara neden olmaktadır. Hastalığın patojenitesi, yapısal bir glikoprotein olan hemaglütinin yapısındaki değişimlerle ilgilidir. Genellikle H5 ve H7 salgınlara neden olan tiplerdir (OIE, 2013). Türkiye 2005-2007 yıllarında H5N1 salgınlarını yaşayarak bu hastalıkla mücadelede büyük bir tecrübe kazanıldı. 2005 ekim ayında ilk defa Manyas'ta bir hindi sürüsünde patlak veren salgın 2005 aralık ayından 2006 mart ayına kadar tüm ülkeyi saran bir epidemiyeye dönüşmüştür. Bunun sonucunda 230 salgın ve 12 insan vakası tespit edildi. Dört insan hayatını kaybetti. 2007 ve 2008 yıllarında da azalan sayılarda salgınlar tespit edilmiştir (Newman ve ark., 2008). Bir çok salgında virüs izole edilmesine karşın, Türkiye'de ve Karadeniz Bölgesinde aile tipi kanatlı işletmelerindeki evcil kanatlılarda hastalığın seroepidemiolojisi hakkında veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, evcil kanatlılarda kuş gribi virüsü antikollarına karşı %2,7 seropozitiflik elde edilirken, bu oran Bafra ilçesinde ördeklerde %46,2, tavuklarda %8,3, Terme ilçesinde ise tavuklarda %6,9 olarak tespit edilmiştir. Kavak ilçesinde tavuk ve kazlarda hiç seropozitifliğe rastlanmazken, diğer ilçelerde (Ladik, Terme ve 19 Mayıs) çok düşük oranda bulunmuştur. Bafra ilçesinde ördeklerde yüksek seropozitiflik elde edilmesinin nedeni, ördeklerin kuş gribine diğer kanatlılara göre daha dirençli olması, örnekleme yapılan yerlerin Kızılırmak deltasında bulunması ve göçmen kuşların konaklama noktalarına yakın olması ve bölgede önceki yıllarda bir çok enfeksiyon odağının olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, ülkemizin Kızılırmak ve Yeşilirmak deltaları ve doğal sulak alanlarına sahip Samsun ilinde, göçmen kuşlarla kıtalararası yayılım gösteren kuş gribi ve Batı nil viruslarının seropozitiflik oranı kuş göç yolları üzerinde bulunan ilçelerde evcil kanatlılarda yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, yabani kanatlılar ile evcil kanatlılar arasında bir temas olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle kuş göç yollarına yakın yerlerde faaliyet gösteren gerek ticari kanatlı işletmelerinin, gerekse geleneksel aile tipi işletmelerinin yabani kanatlılar ve onların taşıdığı virüslere vektörlük yapan sineklerle evcil kanatlıların temasının kesilmesi için gerekli tedbirlerin alması gerekmektedir. Alınan tedbirlerle bahse konu hastalıkların hem yayılması hem de hayvan ve insan sağlığını tehdit etmesinin önüne geçilecektir.

KAYNAKLAR

- Akan M. Avian influenza son vakalar, epidemiyoloji ve kontrol. Mektup Ankara. 2015; 13: 7-8.
- Akpınar E, Saatci E. Avian influenza in turkey - will it influence health in all europe
Croat Med J. 2006; 47: 7-15.
- Albayrak H, Ozan E. Molecular detection of avian influenza virus but not west nile virus in wild birds in northern turkey. Zoonoses Public Hlth. 2010; 57(7-8): e71-e75.
- Albayrak H, Ozan E. Seroepidemiological study of west nile virus and rift valley fever virus in some of mammalian species in northern turkey. J Arthropod - Borne Dis. 2013; 7(1): 90-93.
- Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. Vet Microbiol. 2000; 74: 3-13.
- Alexander DJ. Avian influenza diagnosis. Zoonoses Public Hlth. 2008; 55: 6-23.
- Arjona A, Foellmer HG, Town T, Leng L, McDonald C, Wang T, Wong S, Montgomery RR, Fikrig E, Bucala R. Abrogation of macrophage migration inhibitory factor decreases west nile virus lethality by limiting viral neuroinvasion. J Clin Invest. 2007; 117: 3059-3066.
- Autorino LG, Battisti A, Deubel V, Ferrari GL, Forletta R, Giovannini A, Lelli R, Murri S, Scicluna TM. West nile virus epidemic in horses tuscan region italy. Emerg Infect Dis. 2002; 8(12): 1372-1378.
- Blitvich JB, Salas FI, Cordero CFJ, Marleen LN, Rojas GIJ, Komar N, Gubler JD, Calisher HC, Beaty JB. Serologic evidence of west nile virus infection in horses, coahuila state, mexico. Emerg Infect Dis. 2003; 9(7): 853-856.
- Boynukara B, İlhan Z, Aksakal A, Ekin İH, Gülhan T, Solmaz H. Avian influenza tip A virüsleri: etiyoloji, teşhis ve korunma. Y.Y.Ü. Vet Fak Derg. 2009; 20(1): 73-79.
- Brault AC. Changing patterns of west nile virus transmission altered vector competence and host susceptibility. Vet Res. 2009; 40:43.
- Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Amantadine resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the united state. JAMA. 2006; 295: 891-894.
- Brinton MA. The molecular biology of west nile virus: a new invader of the western hemisphere. Annu Rev Microbiol. 2002;56: 371-402.
- Bunning LM, Bowen AR, Cropp B, Sullivan GK, David SB, Komar N, Godsey SM, Baker D, Hettler LD, Holmes AD, Biggerstaff JB, Mitchell JC. Experimental

- infection of horses with west nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(4): 380-386.
- Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West nile virus. *Lancet.* 2002; 2: 519-529.
- Capua I, Alexander DJ. Avian influenza infectious in birds a moving target. *Influenza Other Respir Viruses.* 2007; 1: 11-18.
- Capua I, Alexander DJ. Ecology, epidemiology and human health implications of avian influenza viruses: why do we need to share genetic data? *Zoonoses Public Hlth.* 2008; 55: 2-15.
- Ceianu CS, Ungureanu A, Nicolescu G, Cernescu C, Nitescu L, Tardei G, Petrescu A, Pitigoi D, Martin D, Ciulacu- Purcarea V, Vladimirescu A, Savage HM. West nile virus surveillance in Romania: 1997-2000. *Viral Immunol.* 2001; 14: 251-262.
- Centers for Disease Control and Prevention. Provisional surveillance summary of the west nile virus epidemic- United States, January- November 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2002; 51: 1129-1133.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemic/epizootic west nile virus in the United States: revised guidelines for surveillance, prevention, control, 2003; http://www.cdc.org/ncidod/dubid/westnile/lab_guidance.htm.
- Centers for Disease Control and Prevention. Information and guidance for clinicians: west nile virus clinical description. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/clinicians/clindesc.htm>, 2004
- Chambers TJ, Hahn CS, Galler R. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol.* 1990; 44: 649-688.
- Chen H, Deng G, Li Z, Shi J, Shinya K, Deng G, Qi Q, Tian G, Fan S, Zhao H, Sun Y, Kawaoka Y. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *PNAS.* 2004; 101(28): 10452-10457.
- Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Chunsuthiwat S, Sawanpanyalert P, Kijphati R, Lochindarat S, Srisan P, Suwan P, Osotthanakorn Y, Anantasetagoon T, Kanjanawasri S, Tanupattarachai S, Weerakul J, Chaiwirattana R, Maneerattanaporn M, Poolsavatkitikool R, Chokeyhaibulkit K, Apisarnthanarak A, Dowell SF. Human disease from influenza A (H5N1) Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 201-209.
- Dauphin G, Zientara S, Zeller H, Murgue B. West nile: worldwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol Microb.* 2004; 27: 343-355.
- Dauphin G, Zientara S. West nile virus recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine.* 2007; 25: 5563-5576.

- Diamond SM. Evasion of innate and adaptive immunity by flavivirus. *Immunol Cell Biol* 2003; 81: 196-206.
- Diamond MS, Pierson TC, Fremont DH. The structural immunology of antibody protection against west nile virus. *Immunol Rev.* 2008; 225: 212-225.
- Dik B, Yağcı S, Linton YM. A review of species diversity and distribution of *Culicoides* Latreille, 1809 (Diptera: Ceratopogonidae) in Turkey. *J Nat Hist.* 2006; 40: 1947-1967.
- Durand B, Chevalier V, Pouillot R, Labie J, Marendat I, Murgue B, Zeller H, Zientara S . West Nile outbreak in horses in southern France: results of a serosurvey. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 777-782.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on West Nile virus infection. Thessaloniki, ECDC; 25- 26 January 2011. Available at:http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_Disp_Form.aspx?ID=69., 2011.
- Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D, Şener B, Lederer S, Steinhagen K, Haşçelik G, Pınar A, Özkul A, Us D. Ankara bölgesinde nedeni bilinmeyen merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında batı nil virüsünün araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2010; 44: 255-262.
- Ertürk A. Batı nil virüsü enfeksiyonunda korunma ve kontrol. III Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Sonuç Bildirgesi, 2010: 166-173.
- Feigin RD , Cherry JD, Demmler- Harrison GJ, Kaplan SL. Textbook of pediatric, infectious diseases. Blackwell Saunders Elsevier. 2009; 998: 54-64.
- Gaidet N, Dodman T, Caron A, Balanca G, Desvaux S, Goutard F, Cattoli G, Lamarque F, Hagemeijer W, Monicat F. Avian influenza viruses in water birds Africa. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(4): 626-629.
- Garmendia EA, Kruiningen van JR, French AR, Anderson FJ, Andreadis GT, Kumar A, West B. Recovery and identification of west nile virus from hawk in winter. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(8): 3110-3111.
- Giladi M, Metzker-Cotter E, Martin D A. West nile encephalitis in israel, 1999 the New York connection. *Emerg Infect Dis.* 2001; 559-661.
- GKGM. Avian İnfluenza Hastalığı, Acil Eylem Planı. Ankara, 2010; 23-24.
- Gyure KA. West nile virüs infections. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68(10): 1053-1060.
- Hampson AW. Avian influenza: A pandemic waiting in the wings. *Emerg Med Australas.* 2006; 18: 420-429.

- Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology and clinical manifestations of west nile Virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1174-1179.
- Hollinger FB, Kleinman S. Transfusion transmission of west nile virus: a merging of historical and contemporary perspectives. *Transfusion.* 2003; 43(8): 992-997.
- Hubalek Z, Halouzka J. West nile fever a reemerging mosquito- borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5: 643-650.
- Huhn GD, Sejvar JJ, Montgomery SP, Dworkin MS. West nile virus in the United States an update on an emerging infectious disease. *Am Fam Physician.* 2003; 68: 653-660.
- Hunt RA, Hall AR, Kerst JA, Savage MH, Panella AN, Gottfried LK, Burkhalter LK, Roehrig TJ. Detection of west nile virus antigen in mosquitoes and avian tissues by a monoclonal antibody based capture enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol.* 2002 ; 40(6): 2023-2030.
- ICTV. http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode_id=20142707&taxa_name=Influenza%20A%20virus, 2015a
- ICTV. http://www.ictvonline.org/taxonomyHistory.asp?taxnode_id=20142045&taxa_name=West%20Nile%20virus , 2015b
- Juckett G. Avian influenza preparing for a pandemic. *Am Fam Physician.* 2006;74(5): 783-790.
- Kaplan BS, Webby RJ. The avian and mammalian host range of highly pathogenic avian H5N1 influenza. *Virus Res.* 2013; 178(1): 3-11.
- Kida H, Ito T, Yasuda J, Shimizu Y, Itakura C, Shortridge KF, Kawaoka Y, Webster RG. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol.* 1994; 75: 2183-2188.
- Kida H. Ecology of influenza viruses in nature birds and mammals including humans. VIII. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, Van-Türkiye, 2008; 21.
- Kim JK, Negovetich NJ, Forrest HL, Webster RG. Ducks: the “trojan horses” of H5N1 influenza. *Influenza Other Respi Viruses.* 2009; 3: 121-128.
- Kılıç A, Doğancı L. Batı nil virüsü. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2003; 33: 284-290.
- Krisztalovics K, Ferenczi E, Molnár Z, Csohan A, Ban E, Zoldi V, Kaszas K. West nile virus infections in Hungary, August-September 2008. *Euro Surveill.* 2008; 13: 19030.

- Lanciotti RS, Kerst JA, Nasci SR, Marvin SG, Mitchell JC, Savage HM, Komar N, Panella AN, Allen CB, Volpe EK, Davis SB, Roehrig TJ. Rapid detection of west nile virüs from human clinical specimens, field collected mosquitoes, and avian samples by a taqman reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(11): 4066-4071.
- Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K. Origin of the west nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science.* 1999; 286: 2333-2337.
- Leysen P, De Clercq E, Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with *Flaviviridae*. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(1): 67-82.
- Lindenbach BD, Rice CM. *Flaviviridae: the viruses and their replication.* *Fields Virology.* 2001: 991-1041.
- Mackenzie SJ, Gubler DJ, Petersen RL. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med.* 2004; 10(12): 98-109.
- Malkinson M, Banet C, Weisman Y, Pokamunski S, King R, Drouet MT, Deubel V. Introduction of west nile virus in the middle east by migrating white storks. *Emerg Inf Dis.* 2002; 8: 392-397.
- Martin DA, Muth AD, Brown T, Johnson JA, Karabatsos N, Roehrig TJ. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin. Microbiol.* 2002; 38: 1823-1826.
- Martin DA, Biggerstaff BJ, Allen B, Johnson AJ, Lanciotti RS, Roehrig JT. Use of immunoglobulin M cross-reactions in differential diagnosis of human flaviviral encephalitis infections in the United States. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9: 544-549.
- Martin DA, Noga A, Kosoy O, Johnson AJ, Petersen LR, Lanciotti RS. Evaluation of a diagnostic algorithm using immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assay to differentiate human West nile virüs and St. Louis encephalitis virus infections during the 2002 west nile virus epidemic in the United States. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004; 11: 1130-1133.
- May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of west nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia and the Americas. *J Virol.* 2011; 85(6): 2964-2974.
- McMinn CR. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic Flaviviruses. *J Gen Virol.* 1997; 78: 2711-2722.

- McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos I. Epidemics of west nile and sindbis viruses in South Africa with *Culex univittatus theobald* as vector. *S Afr J Sci.* 1976; 72: 295-300.
- Monaco F, Lelli R, Teodori L, Pinoni C, Di Gennaro A, Polci A, Calistri P, Savivi G. Reemergence of West Nile Virus in Italy. *Zoonoses Public Hlth.* 2010; 57(7-8): 476-486.
- Morgan O, Kuhne M, Nair P, Verlander NO, Preece R, McDougal M, Zambon M, Reacher M. Personal protective equipment and risk for avian influenza H7N3. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(1): 59-62.
- Munster VJ, Wallenstein A, Baas C, Rimmel Zwaan GF, Schutten M, Olsen B, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, Northern Europe. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1545-1551.
- Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West nile in the mediterranean basin :1950-2000. *Annals of the NY Acad Sci.* 2001; 951: 117-126.
- Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand RJ, Zeller H. West nile outbreak in horses in Southern France, 2000:The return after 35 years. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(4): 692-696.
- Murray KO, Merten E, Despres P. West nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet Res.* 2010; 41(6): 67.
- Newman S, Honhold N. Investigation of the role of wild birds in highly pathogenic Avian influenza outbreaks in Turkey between January and February 2008. *FAO Mission Report.* 2008; 8-11.
- Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *The Lancet.* 2003; 362: 1733-1745.
- OIE. Office International des Epizooties. West nile fever in israel in geese. *Disease Information.* 1999; 12: 166.
- OIE. Office International des Epizooties. West nile fever in the United States of America: in horses. *Disease Information.* 2000; 13: 150-151.
- OIE. Avian influenza manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2013. Available at: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.03.04_AI.pdf., 2013
- Ostlund NE, Crom LR, Pedersen DD, Johnson JD, Williams OW, Schmitt JB. Equine west nile encephalitis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(4): 665-699.
- Özkul A, Yıldırım Y, Pınar D, Akçalı A, Yılmaz V, Çolak D. Serological evidence of west nile virus in mammalian species in Turkey. *Epidemiol Infect.* 2006;134:826-829.

- Padilla JA, Rubio EL, Romero EE, Cordoba L, Cuevas S, Mejia F, Calderon R, Milian F, Rosa ATD, Weaver SC, Franco JGE, Saiz JC. The continuous spread of west nile virus seroprevalance in asymptomatic horses. *Epidemiol Infect.* 2009;137:1163-1168.
- Papa A, Danis K, Baka A, Bakas A, Dougas G, Lytras T, Theocharopoulos G, Chrysagis D, Vassiliadou E, Kamaria F, Liona A, Mellou K, Saroglou G, Panagiotopoulos T. Ongoing outbreak of West nile virus infections in humans in Greece, July-August 2010. *Euro Surveill.* 2010;15:19644.
- Parida M, Posadas G, Inoue S, Hasebe F, Morita K. Real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of west nile virus. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 257-263.
- Peiris S, Shoftridge KF. Pandemic influenza-A zoonosis. *Semin Respir Infect.* 1992; 7: 11-25.
- Perelman B. Using inactivated vaccines to control low pathogenic AI. *World Poultry* 2009; 2(25): 30-31.
- Perl S, Fiette L, Lahav D, Sheicat N. West nile virus encephalitis in horses in israel. *Israel Journal of Vet Med.* 2002; 57(2): 23-26.
- Pino LAM, Blitvich JB, Ale FAJ, Puerto IF, Bianco MJ, Marleen LN, Paredes RPE, Rejon GEJ, Gubler JD, Calisher HC, Beaty JB. Serologic evidence of west nile virus infection in horses, Yucatan State, Mexico. *Emerg Inf Dis.* 2003; 9,7: 857-859.
- Platonov AE. West nile encephalitis in Russia 1999-2001 were we ready? Are we ready? *Annals of the NY Acad Sci.* 2001; 951: 102-116.
- Platonov AE, Fedorova MV, Karan LS, Shopenskaya TA, Platonova OV, Zhuravlev VI. Epidemiology of West nile infection in Volgograd, Russia, in relation to climate change and mosquito bionomics. *Parasitol Res.* 2008; 103: 45-53.
- Playford EG, Dwyer DE. Laboratory diagnosis of influenza virus infection. *Pathology.* 2002; 34: 115-125.
- Reiter P. West nile virüs in europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill.* 2010; 15: 19508.
- Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West nile virüs. *Clin Lab Med.* 2010; 30(1): 47-65.
- Rott R. The pathogenic determinant of influenza virus. *Vet Microbiol.* 1992; 33: 303-310.

- Runstadler JA, Happ GM, Slemons RD, Sheng ZM, Gundlach N, Petrula M, Senne D, Nolting J, Evers DL, Modrell A, Huson H, Hills S, Rothe T, Marr T, Taubenberger JK. Using RRT-PCR analysis and virus isolation to determine the prevalence of Avian influenza virus infections in ducks at Minto Flats State Game Refuge, Alaska, during August 2005. *Arch Virol.* 2007; 152: 1901-1910.
- Sampathkumar P. West Nile virus: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(9): 1137-1144.
- Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol.* 2006; 80: 9349-9360.
- Scherret HJ, Poidinger M, Mackenzie SJ, Bromm KA, Deubel W, Lipkin IW, Briese T, Gould AE, Hall AR. The relationships between West Nile and Kunjin viruses. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(4): 697-705.
- Scherret JH, Mackenzie JS, Hall RA. Phylogeny and molecular epidemiology of West Nile and Kunjin viruses. *Curr Top Microbiol.* 2002; 267: 373-390.
- Schuffenecker I, Peyrefitte CN, el Harrak M, Murri S, Leblond A, Zeller HG. West Nile virus in Morocco, 2003. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 306-309.
- Serpen, A. Kuş gribi ve biyolojik terör . *Çiftlik Dergisi.* 2006; 266: 1-7.
- Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 1940; 20: 471-492.
- Soliman A, Mohareb E, Salman D, Saad M, Salama S, Fayed C, Hanafi H, Medhat I, Labib E, Rakha M, El-Sayed N, Yingt S, Tjaden J, Earhart K. Studies on West Nile virus infection in Egypt. *J Infect Public Hlth.* 2010; 3: 54-59.
- Solomon T, Ooi MH, Beasley DWC, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ.* 2003; 326: 865-869.
- Stallknecht DE, Kearney MT, Shane SM, Zwank PJ. Effects of pH, temperature and salinity on persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis.* 1990; 34: 412-418.
- Swayne DE. Understanding the complex pathobiology of high pathogenicity avian influenza viruses in birds. *Avian Dis.* 2007; 51: 242-249.
- Swayne DE, Spackman E. Current status and future needs in diagnostics and vaccines for high pathogenicity avian influenza. *Dev Biol.* 2013; 135: 79-94.
- Szécsi J, Boson B, Johnson P, Dupeyrot L, Matrosovich M, Klenk HD, Klatzmann D, Volchkov V, Cosset FL. Induction of neutralising antibodies by virus-like particles harbouring surface proteins from highly pathogenic H5N1 and H7N1 influenza

- virus. *Virology*. 2006; 3(70): 1-7.
- Şanlıdağ T, Akçalı S, Akduman E. Avian influenza. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2006; 36(4): 229-240.
- Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai FT, Cemescu C. Evaluation of IgM and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of west nile virus infection. *Clin Microbiol.* 2000; 38: 2232-2239.
- Tezcan S, Ülger M, Emekdaş G. Batı nil virusu infeksiyonu. *Mersin Üniv Sağ Bil Derg.* 2011; 4(3): 9-17.
- Thomas ME, Bouma A, Eker HM, Fonken AJM, Stegeman JA, Nielen M. Risk factors for the introduction of high pathogenicity avian influenza virus into poultry farms during the epidemic in the Netherlands in 2003. *Prev Vet Med.* 2005; 69: 1-11.
- Tollis M, Di Trani LD. Recent development in avian influenza research epidemiology and immunoprophylaxis. *Vet J.* 2002; 164: 202-215.
- Trock ES, Meade JB, Glaser LA, Ostlund NE, Lanciotti SR, Cropp CB, Kulasekara V, Kramer DL, Komar N. West nile virus outbreak among horses in New York State 1999 and 2000. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7,4: 745-759.
- Tumpey TM, Alvarez R, Swayne DE, Suarez DL. Diagnostic approach for differentiating infected from vaccinated poultry on the basis of antibodies to ns1, the nonstructural protein of influenza A virus. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(2): 676-683.
- Van Den Berg T, Houdart P. Avian influenza outbreak management: action at time of confirmation, depopulation and disposal methods; the “Belgian Experience” during the H7N7 highly pathogenic avian influenza epidemic in 2003. *Zoonoses Public Health.* 2008; 55: 54-64.
- Wang T, Town T, Alexopoulou L, Anderson JF, Fikrig E, Flavell RA. Toll-like receptor 3 mediates west nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med.* 2004; 10: 1366-1373.
- Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(1): 3-8.
- Whittaker GR, Helenius A. Nuclear import and export of viruses and virus genomes. *Virology.* 1998; 246: 1-23.
- Wood GW, Banks J, Strong I, Parsons G, Alexander DJ. An avian influenza virus of H10 subtype that is highly pathogenic for chickens but lacks multiple basic amino acids at the haemagglutinin cleavage site. *Avian Pathol.* 1996; 25:799-806.
- Wong SSY, Yuen K. Avian influenza virus infections in humans. *Chest.* 2006; 129: 156-168.

- Wu G, Yan S. Mutation trend of haemagglutinin of influenza A virus: A review from a computational mutation viewpoint. *Acta Pharmacol Sin.* 2006; 27(5): 513-526.
- Yazıcı Z. Atlarda batı nil virusu enfeksiyonu. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 2005; 2(1): 45-48.
- Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, Tsang DNC, Que TL, Shortridge KF, Cheung PT, To WK, Ho ETF, Sung R, Cheng AFB. Clinical features and rapid viral diagnosis of Human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet.* 1998; 351: 447-471.
- Zeller HG, Schuffenecker I. West nile virus: an overview of its spread in Europe and The Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 147-156.
- Zhang W, Wu J, Li Y, Li F, Njoo H. Rapid an accurate in vitro assays for detection of west nile virus in blood and tissues. *Transfus Med Rev.* 2009; 23: 146-154.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Sinan PİR

Doğum Yeri: Alaçam/SAMSUN

Doğum Tarihi: 22/08/1979

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi-2004

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı-2006

E-posta: sinanpir@gmail.com