



Yaban Kuşlarında İnfluenza A Virüsleri

Banur BOYNUKARA¹
Ziya İLHAN¹
Abdülkaki AKSAKAL¹
Özdemir ADIZEL²
Atilla DURMUŞ²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Van, TÜRKİYE

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Bölümü,
Van, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 11.06.2009
Kabul Tarihi : 01.07.2009

Yazışma Adresi
Correspondence

Banur BOYNUKARA

Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı,
Van - TÜRKİYE

banur61@hotmail.com

Avian influenza virüsleri insan, domuz, at, vizon, kedi, su memelileri ve evcil kanatlıların çoğunun içinde olduğu birçok türden izole edilmiştir. Özellikle ördek, kaz ve kuğu gibi su kuşları başta olmak üzere diğer bazı yabani kanatlılar, gerek yüksek patojen avian influenza (HPAI) ve gerekse düşük patojen avian influenza (LPAI) virüslerinin endemik taşıyıcılarıdır. Çok sayıda araştırmacı, *Anseriformes* takımında bulunan *Anatidae* familyası ile *Charadriiformes* takımında bulunan yabani kuşların, influenza A virüslerinin doğal konakçıları olduğunu belirtmektedir.

Bu çalışmada, yaban kuşlarında influenza A virüs enfeksiyonlarına ait yazılı kaynaklardan derlenen bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yaban kuşları, İnfluenza A virüsleri, HPAI, LPAI.

Influenza A Virus in Wild Birds

Avian influenza viruses have been isolated from many species including humans, pigs, horses, minks, cats, marine mammals and a wide range of domestic birds. Some wildfowl, particularly shorebirds, ducks, geese and swans are thought to be the endemic carriers of high pathogenic avian influenza (HPAI) and low pathogenic avian influenza (LPAI) viruses. Many researchers have reported that *Anatidea* family from *Anseriformes* and wildfowl from *Charadriiformes* are the natural hosts of influenza A viruses.

This compilation introduces information concerning A virus infections in wildfowl.

Key Words: Wild birds, İnfluenza A virus, HPAI, LPAI.

Giriş

Avian influenza (AI) virüsleri insan, domuz, at, vizon, kedi, su memelileri ve evcil kanatlıların çoğunun içinde olduğu birçok türden izole edilmiştir. Özellikle ördek, kaz ve kuğu gibi su kuşları başta olmak üzere diğer bazı yabani kanatlılar, gerek yüksek patojen avian influenza (HPAI) ve gerekse düşük patojen avian influenza (LPAI) virüslerinin endemik taşıyıcılarıdır (1). Çok sayıda araştırmacı, *Anseriformes* takımında bulunan *Anatidae* familyası ile *Charadriiformes* takımında bulunan yabani kuşların, influenza A virüslerinin doğal konakçıları olduğunu belirtmektedir. Göçmen su kuşlarından H5 ve H7 alt tipleri de dahil olmak üzere 16 farklı hemaglutinin alt tipinin izole edildiği ve bu hayvanların AI virüsleri için en önemli rezervuarlar oldukları, böylece ülkeler ve kıtalararası yayımda bu hayvanların önemli roller üstlendikleri ifade edilmektedir. Ancak göçmen su kuşlarının AI virüs alt tiplerinin tamamı için aynı derecede rezervuar olmadıklarına da dikkat çekilmektedir (2-5). Bu virüslerin yabani kanatlılardan ilk izolasyonunun *Sterna hirundo*'dan 1961 yılında yapıldığı belirtilmektedir (2).

Orthomyxoviridae familyasında yer alan AI virüsleri tek iplikli RNA karakterinde, 8 segmentten oluşan, negatif polariteli genomik materyal taşımaktadır. Bu segmentli yapı virüs partikülleri arasında genetik madde transferine olanak vermekte ve 11 farklı proteinin (PB1, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1 ve NS2) sentezlenmesini koordine etmektedir (6). İnfluenza A virüsleri, virüs partiküllerinin yüzeyinde hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) glikoproteinlerinin bulunması esasına göre sınıflandırılırlar. Bu virüslerin 16 HA ve 9 NA antijenlerine sahip alt tipleri dünyanın her tarafındaki kanatlı ve yabani kuşlarda tespit edilmiştir. Bu alt tiplerin de çeşitli kombinasyonları (H1N1, H16N3 gibi) bulunmaktadır. HA proteini öncelikle proteazlar tarafından HA₁ ve HA₂ alt ünitelere ayrılan tek polipeptit prekürsörleri olarak sentezlenmektedir. Olgun protein, virüsün taşıyıcı hücrelere yapışmasına arabuluculuk eder ve bunu endozomal membranların kaynaşması takip eder. İnfluenza A virüslerinin H5 ve H7 alt tipleri kanatlı organizmasına girdikten sonra yüksek patojenik kanatlı influenza salgınına sebep olabilir. LPAI virüslerinin HPAI virüslerine dönüşümü yaygındır. Bu işlem temel aminoasit kalıntılarının HAO'a girişi ve sistemik virüs replikasyon yeteneği sayesinde olmaktadır (7, 8).

Yabani kuşlarda LPAI virüslerinin genetik yapılarının değişimiyle ortaya çıkan yeni alt tiplerin belirlenmesi, izole edilen alt tipler arasındaki benzerliklerinin ortaya konulması ve bunun epidemiyolojik sonuçlarının saptanabilmesinin en önemli yollarından biri, bu izolatların sekans analizlerinin yapılmasıdır (4). AI virüsleri ile ilgili 1980'li yıllardan itibaren yürütülen yoğun çalışmalar sonucunda, virüslerin coğrafik dağılımları ve çeşitli kanatlı türlerinin etkenlere olan duyarlılık-dirençlilik özellikleri hakkında önemli verilere ulaşılmıştır. Bu kuşlarda yapılan influenza A survey çalışmalarının, HPAI H5N1 virüsünün neden olacağı yeni salgınlarda erken uyarı sistemi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (9).

LPAI Virüslerinin Doğal Taşıyıcıları Olarak Yabani Kuşlar: Literatür bilgileri dikkate alındığında, yabani ve evcil kanatlıların AI virüslerine duyarlılıklarının farklı düzeylerde olduğu görülmektedir. Hayvan türlerinin bu virüslere olan duyarlılık-dirençlilik özellikleri daha çok deneysel çalışmalarda, daha az olarak da doğal infeksiyonlarda gözlenmektedir. AI virüslerinin ekolojisinde yabani kuşların özel bir önemi vardır. Bu kuşların 8600 türünden fazlasının, göçmen kuş statüsünde olduğu bildirilmektedir (10).

LPAI virüsleri birçok familyaya ait yabani kuş türünden izole edilmiştir. *Anseriformes* (özellikle ördek, kaz ve kuğular) ve *Charadriiformes* (özellikle martı, denizkırlangıcı ve uzun gağalı su kuşları) takımına ait kuşlar LPAI virüs taşıyıcılığının çoğunluğunu oluştururlar ve bu hayvanlar dünyanın kurak bölgeleri hariç her tarafına yayılmışlardır (4, 7). Bu takımlara ait birçok kuş türü uzun mesafeli göçler yapmaktadır. Ülkeler veya kıtalararası LPAI virüslerinin yayılması çoğunlukla bu yolla olmaktadır. Geniş anakaralar ve büyük göç yolları üzerindeki göçler sırasında, birçok kuş popülasyonu konaklamak için aynı alanları paylaşmakta ve bu esnada taşıdıkları virüsü birbirlerine bulaştırmaktadırlar. Kuşlar, göç boyunca sıklıkla duraklayarak, beslenme ve göçe hazırlık için uçuşta harcadıklarından daha fazla zaman harcamaktadırlar. Birçok kuş türünün yoğun olarak durakladığı bu alanlarda, LPAI virüsleri yabani, yerli ve farklı türlerden bir çok kanatlı arasında kolayca yayılabilmekte ve bu konaklama alanları virüsle bulaşık hale gelmektedir (4, 7, 11). Kuşlar dünya üzerinde farklı yolları kullanmakla birlikte, daha çok ekvatora dik veya dike yakın bir açıyla, yani kuzey-güney ya da güney-kuzey güzergahında göç etmektedirler. Özellikle göçmen su kuşlarında olduğu gibi kimi türler, kalabalık sürüler halinde seyretmektedir. AI virüslerinin Asya, Avustralya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika gibi oldukça farklı ekosistemlerde barınan göçmen ve yerli statüdeki çeşitli kanatlı türleri ile Antartika'daki penguenlerden de izole edilmiş olması, bu etkenlerin aktivitelerinin devamlılığı bakımından belli coğrafik bölgelere mahkum olmadıklarını göstermektedir. İnfluenza A virüsleri için geçerli olan bu avantajlı duruma, virüsün segmentli genetik yapısının etkisi büyüktür (10, 12).

AI virüsleri taşıyıcı hayvanlara bulaştıktan sonra özellikle sindirim sistemi başta olmak üzere, solunum

sistemine de lokalize olmaktadır. Etken; taşıyıcı, rezervuar ya da hasta hayvanların dışkı ve diğer sekresyonlarıyla fazla miktarda çıkarılarak; su, toprak ve çevreyi yoğun olarak kontamine etmektedir (1, 4, 13). Suyun pH'sı, tuz oranı ve sıcaklığı influenza A virüslerinin aktivitelerini fazlaca etkilemektedir. Bu virüsler, göl sularında 22°C'de 4 gün, 0°C'de ise 30 günden fazla canlı kalabilmektedir. Sudaki virüsün titresi dikkate alındığında; 17°C'de 21-34 günde, 28°C'de ise 5-17 günde azalmaların olduğu saptanmıştır (4, 13). Hayvan yoğunluğunun fazla olduğu sulak alanlarda, özellikle de aynı suyu içen hayvanlar arasında etken, fekal-oral yolla kolaylıkla bulaşabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sulak alanlarda yaşayan kuşlarda prevalansın çok yüksek olduğu tespit edilmiştir (4, 12). Sadece ördeklere olmak üzere, bazı yıllarda LPAI virüslerinin kış aylarında prevalansı artabilmektedir. Bu da, bulaşmanın su ile olduğu durumlarda, kış süresince suların donması ve dolayısıyla virüsün canlılığını uzun süre devam ettirebilmesi ile açıklanmıştır (7).

AI virüsleriyle ilgili yapılan çalışmaların çoğu, etkenin yayılmasında göçmen kuşların rollerini belirlemek amacıyla yapılmıştır (3, 5). Bu çalışmalarda ağırlıklı olarak virüslerin taşınmasında ördeklere diğer göçmen kuşlara oranla daha önemli rol oynadığı bildirilmektedir (3). *Anseriformes* takımındaki ördeklere özellikle LPAI virüsleri sürekli olarak sirküle olmakta, böylece bu hayvanlar etkeni asemptomatik olarak taşıyarak, virüsün diğer canlılara bulaştırılmasında rezervuar rol oynamaktadırlar. LPAI patotipindeki virüslerin 26 farklı familya ait en az 105 değişik yabani kuş türünden izole edildiği, bu virüslerin Kuzey Amerika'daki ördeklere prevalansının %0.4-2 arasında değiştiği, Kuzey Avrupa'daki göçmen ördeklere %6.5'ten, Sibirya'daki yabani göçmen kuşlarda ise %8'den yüksek olduğu belirtilmektedir (11). AI virüslerinin prevalansının belirlenmesi amacıyla 12 cinse ait 88 farklı yabani kuş türünde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, 21318 hayvan, izolasyon yöntemiyle analiz edilmiştir. İzolasyon sonuçları toplam olarak değerlendirildiğinde, 2317 (%10.9) hayvanda pozitiflik saptanmıştır. Çalışmada *Anseriformes* takımına ait hayvanların %15.2'sinden, yağmur kuşlarının ise %2.2'sinden AI virüsünün izole edildiği belirtilmiştir (12).

Yabani ördeklere AI virüslerinin prevalansı; Kanada'da kümes hayvanları yetiştiriciliği yapılan bölgelere yakın bataklık alanlarda yaşayanlarda %60, ABD'nin güneyindeki konaklama bölgelerinde barınanlarda %0.4-2, ilkbaharda geri dönüş sonrası ise %0.25 olarak saptanmıştır (14). İsveç'te, yabani ördeklere toplanan klokal svap ve dışkıların materyal olarak kullanıldığı ve analizlerin RT-PCR ile yapıldığı bir çalışmada; LPAI virüslerinin prevalansı 2002'de %12.6, 2003'de %14.4, 2004'de %17.4, 2005'de %23.4, 2006'da %10.2 ve 2007'de %13.3 olarak saptanmıştır (15). Kanada'da 26 yıl süren epidemiyolojik bir çalışmada (16), ördeklere en fazla H3, H4 ve H6, daha az olarak da H1, H2, H7, H10 ve H11 alt tipleri izole edilmiştir. Aynı

çalışmada H5, H8, H9 ve H12'nin ise en az izole edilen alt tipler olduğu bildirilmiştir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki yabancı örneklerden H13, H14, H15 ve H16 hariç diğer tüm alt tipler izole edilmesine rağmen, en fazla H3, H4 ve H6'nın izole edildiği, diğer alt tiplerin izolasyon oranlarının ise önemli derecede farklılık gösterdiği ifade edilmiştir (17).

Ördekler içinde gerek doğal gerekse deneysel olarak en fazla çalışma *Anas* cinsine ait *Anas platyrhynchos*'ta yapılmıştır. Bu genusta en yüksek prevalans ise %18.1 ile *Anas rubripes*'te saptanmıştır. Bunu %12.9 ile *Anas platyrhynchos*, %11.5 ile *Anas discors*, %11.2 ile *Anas acuta*, %6.5 ile *Tadorna tadorna*, %4 ile *Anas crecca*, %3.7 ile *Anas poecilorhyncha*, %2.2 ile *Aix sponsa*, %1.5 ile *Anas strepera* ve %0.8 ile *Anas penelope* izlemektedir. Kazlarda yapılan çalışmada prevalans; *Anser albifrons*'ta %2.2, *Anser anser*'de %1.1 ve *Branta canadensis*'de %0.8 olarak belirlenmiştir. Günümüzde tavuklarla birlikte yetiştirilen evcil kaz ve ördeklerin atası olan yabancı kaz ve ördekler, influenza A virüsünün taşıyıcılığında yabancı ve evcil kanatlılar arasında bir köprü görevi görmektedir (4).

İtalya'nın batısındaki sahillerde serbest yaşayan su kuşlarına ait materyallerde AI virüslerinin varlığını ve yaygınlığını belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada, 469'u ördeklerden ve 333'ü su tavuklarından olmak üzere toplam 802 adet kloakal svap, klasik virüs izolasyon yöntemiyle incelenmiştir. Ördeklerin 18'inden (%3.8), su tavuklarının 4'ünden (%1.2) spesifik virüs izole edilmiştir. Materyaller toplam olarak değerlendirildiğinde, 802 kloakal svap örneğinin 22'sinden (%2.7) AI virüsü izole edilmiştir. İzolatlardan 1'i sunadan (H1N1), 4'ü sakarmekeden (1 izolat H1N1, 1 izolat H3N8, 2 izolat H10N8), 17'si ise yeşilbaş ördeklerden (1'i H5N2, 16'sı H1N1) elde edilmiştir (18).

Alaska'da yaşayan ördeklerde AI virüslerinin prevalansını kültür ve RT-PCR yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, materyal olarak 500 ördekten alınan kloakal svaplar kullanılmıştır. RT-PCR ile analizde matris gen bölgesi amplifiye edilmiştir. İzolasyonda kullanılacak svaplar antibiyotikli viral transport mediumla taşınmıştır. Embriyolu tavuk yumurtasında yapılan izolasyonda 8'i yeşilbaş ördek ve 34'ü ise kıkuyrukdan olmak üzere toplam 42 (%8.4) hayvandan AI virüsü izole edilmiştir. RT-PCR ile 74 hayvanda (%14.8) pozitiflik saptanmıştır. Bu hayvanlardan 1'inin (%1) Amerikan çamurcunu, 19'unun (%26.4) yeşilbaş ördek ve 54'ünün (%12.9) kıkuyruk olduğu belirtilmiştir. İzole edilen suşların tiplendirmeleri hemaglutinasyon inhibisyon (HI) ve neuraminidaz inhibisyon (NI) testleriyle yapılmıştır. Toplam 42 izolattan 38'i (%90.5) tiplendirilirken, 4'ü (%9.5) tiplendirilememiştir. Tiplendirilen izolatların 3'ü H3N6, 3'ü H8N4, 9'u H12N5, 11'i H4N6 ve 12'si H3N8 olarak tanımlanmıştır (19).

AI virüslerinin yabancı su kuşlarından evcil hindi ve yeşilbaş ördeklere, mevsimsel bulaşma özelliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılan başka bir çalışmada,

hayvanlardan öncelikle kloakal svap örnekleri alınarak ekimleri yapılmış ve bunların AI virüs taşıyıcılığı ya da infeksiyonu yönünden negatif oldukları saptanmıştır. Hayvanlar 4 yıl süresince Mayıs-temmuz ayları arasında açık alanlarda barındırılarak, direkt ve indirekt yöntemlerle AI virüsleri yönünden analiz edilmişlerdir. Ördeklerde infeksiyonun mevsimsel bir dağılım gösterdiği ve çalışmanın devam ettiği 4 yıl süresince, hastalığın Temmuz sonu ile Ağustos başlarında daha yoğun olarak görüldüğü ve ördeklerin bu virüslerin doğal rezervuarları oldukları belirtilmiştir (20).

Charadriiformes takımındaki kanatlı türleri içinde AI virüsleri bakımından en yüksek oranda pozitiflik martı ve deniz kırlangıçlarında belirlenmiştir (10). AI virüslerinin prevalans *Larus ridibundus*'da %2.2, *Larus delawarensis*'de %2, *Larus argentatus*'da %1.4, *Larus crassirostris*'te ise %1 olarak saptanmıştır. Bu hayvanlar arasında en fazla izolasyon *Larus ridibundus* türünden yapılmış olup, en çok izole edilen alt tipin LPAI patotipindeki H13 olduğu bildirilmiştir. İzolasyon oranının yaz mevsiminin sonlarına doğru daha yüksek olduğu, genç ve ergin hayvanların birlikte yaşamaları durumunda, bulaşmanın daha kolay olduğu ifade edilmiştir. İsviçre'de yapılan bir araştırmada, karabaş martılardan H13 ile ilişkili olduğu düşünülen H16 alt tipinin izole edildiği rapor edilmiştir (4). Yapılan başka bir çalışmada H13 ve H16 virüslerinin diğer konakçılardan izole edilen influenza A virüslerinden genetik olarak farklı olduğu belirlenmiştir (8). Bu durum, martı orijinli influenza A virüsleri ile deneysel olarak infekte edilen ördeklerde belirgin bir hastalık tablosu oluşmaması görüşünü destekler nitelikte bulunmuştur (7).

Charadriidae ve *Scolopacidae* familyasındaki yağmur kuşları deniz ya da tatlı su kenarlarındaki sulak alanlara adapte olan kuşlar olup, ördeklerle sıkı temas halinde yaşam sürdürmektedirler. Bu kuşlarda influenza A virüs varlığına yönelik uzun periyotlu çalışmaların sayısı çok azdır, ancak Kuzey Amerika'daki veriler bu kuşların belirli virüs alt tiplerinin yayılmasında önemli rol oynadıklarına işaret etmektedir. H1-H12 influenza virüsleri Doğu Amerika üzerinden göç eden kuşlardan izole edilmektedir. Belirli HA alt tipleri (H1, H2, H5, H7, H9-H12) daha yüksek prevalans ve daha değişken HA/NA kombinasyonlarıyla Kanada'daki ördekler ve yağmur kuşlarında da saptanmıştır. Yağmur kuşlarındaki influenza A virüsünün mevsimsel dağılımı diğer ördeklerle karşılaştırıldığında, en yüksek prevalansın (%14) yaz göçü sırasında olduğu bildirilmektedir (21). Bu durum farklı familyalara ait su kuşlarında LPAI virüsünün sürekli varlığını ve baharda kuzeydeki ördek üreme bölgelerine taşınabileceği görüşünü desteklemektedir. Son genetik analizler, viral gen havuzlarının ayırt edilememesi nedeniyle, Amerika'da ördek ve yağmur kuşlarından izole edilen AI virüslerindeki belirgin farklılıkları açıklayamamaktadır (22). Kuzey yarımküredeki çoğu yağmur kuşu türü uzun mesafeli kıtalar arası göç etmeleri nedeniyle, influenza A virüslerinin global dağılımında potansiyel rol oynayabilmektedir (4).

LPAI virüsleri diğer kuş türlerinin çoğunda bulunabilir, ancak bu türlerde influenza virüslerinin endemik mi yoksa geçici patojen mi oldukları açık değildir. İnfluenza A virüslerinin endemik olduğu türler en azından yılın bir bölümünde bu virüslerin yaygın olarak saptandığı kaz, kuğu, su tavuğu, fırtına kuşu ve karabatak gibi diğer türlerle aynı habitatı paylaşmaktadırlar. Yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte, bu kuşlarda, influenza A virüs prevalansı ördeklerden daha düşük görünmektedir (4).

Anseriformes takımının diğer bir üyesi olan kuğular da etkenin taşınmasında aktif rol oynamaktadır. Kuğularda yapılan çalışmalarda prevalansın *Cygnus columbianus*'ta %2.8, *Cygnus cygnus*'ta %1.5 ve *Cygnus olor*'da ise %1.3 olduğu bildirilmiştir (4).

Olsen ve ark. (4), toplam 9 farklı deniz kırlangıcı türünü birlikte değerlendirdikleri çalışmada prevalansın; *Sterna hirundo*'da %1.7, *Fulica atra*'da %1.2, *Phalacrocorax carbo*'da %0.4 ve *Puffinus pacificus*'da ise %0.5 olduğunu belirlemişlerdir. Çamurcunlar, deniz ya da tatlı su kenarlarındaki sulak alanlara adapte olup, diğer ördeklerle içiçe bir yaşam sürdürmektedirler. Çamurcunlardan en fazla H1, H2, H5, H7, H9 ve H12 alt tiplerinin izole edildiği ve prevalansın en yüksek yaz aylarında saptandığı bildirilmektedir (21).

Afrika Kıtası'nda bulunan 12 farklı ülkedeki (Nijerya, Çad, Mali, Malawi, Moritanya, Senegal, Kenya, Mozambik, Tunus, Fas, Sudan ve Mısır) kıkuyruk, karabatak ve döğüşken kuşun da içinde bulunduğu 87 farklı su kuşu türünden toplanan 4553 adet kloakal svap örneği RT-PCR ile analiz edilmiştir. Materyaller öncelikle AI virüsleri yönünden RT-PCR ile incelenmiş ve pozitif bulunan örnekler, aynı metotla H5 alt tipi yönünden tekrar test edilmiştir. RT-PCR ile pozitif bulunan materyaller; 9-10 günlük embriyolu tavuk yumurtasında üretilip, allantoik sıvıları toplanarak, alt tiplerin belirlenmesi amacıyla HI ve NI testleriyle incelenmişlerdir. Hayvanlar toplam olarak değerlendirildiğinde, 20 farklı türün 159'unda (%3.5) pozitiflik saptanmıştır. En yüksek pozitiflik %12.5 ile çamurcunda belirlenmiştir. Kıkuyrukta %8.3, döğüşken kuşta %1.7 pozitiflik saptanırken, karabatakta ise pozitiflik tespit edilmemiştir. İzolatların tamamının LPAI patotipinden H1N1, H5N3, H8N4, H11N9 ve H12N5 alt tipler oldukları ortaya konulmuştur (23).

Yabani Kuşlarda HPAI H5N1 Virüsleri: AI virüslerinin klinik olarak hastalık oluşturduğu konakçı spektrumu çok geniş değildir. HPAI H5N1 hariç, diğer alt tiplerin hemen hemen hepsi bu kuşlarda asemptomatik olarak seyretmektedir. HPAI H5N1 alt tipi, deneysel çalışmalarda farklı semptomlar oluşturmakla birlikte, bu virüsün dünyanın değişik bölgelerindeki hayvan türlerinde oluşturduğu doğal infeksiyonlarda benzer klinik semptomlar görülmektedir (24).

HPAI H5N1 virüsü, özellikle tavuklar ve *Galliformes* takımının diğer üyeleri başta olmak üzere, çoğu hayvan türünde, önemli bir semptom oluşturmadan çoklu organ

yetersizliğine bağlı olarak ölümlere neden olmaktadır. Etken bazı kanatlı türlerinde ise sadece sinirsel semptomlar oluşturmada, ölümlere neden olmamaktadır. Kimi kanatlı türleri (*Anseriformes* takımındaki ördekler gibi) HPAI H5N1 virüs infeksiyonlarına dirençli olup, bu hayvanlarda çok az klinik semptom oluşurken, bazı türler (*Galliformes* takımından tavuklar gibi) ise infeksiyona oldukça duyarlı olup, önemli bir klinik semptom göstermeden kısa sürede ölmektedirler (24).

1997'de Hong Kong'taki tavuk çiftliklerinde ve süs kuşlarının satıldığı marketlerde H5N1 tarafından bir HPAI salgını patlak vermiş ve bu aynı zamanda insan ölümleri ile ilgili bildirilen ilk vaka olmuştur (25). HPAI H5N1 virüsünün 2002'de yine Hong Kong'taki iki parkta bulunan su kuşlarında ve yabani kuşlar ile kafes kuşlarında da tespit edildiği bildirilmiştir (26). 2003'te tekrar patlak veren hastalık, Güneydoğu Asya'nın geniş bölgelerinde kanatlı endüstrisinde önemli tahribata neden olmuştur. Avrupa'da ise özellikle kuğular (*Cygnus olor* ve *Cygnus cygnus*) etkilenmiştir. Diğer su kuşları ve yırtıcı kuşlar, martılar ve balıkçılarda da az sayıda ölümler tespit edilmiştir. Güneydoğu Asya'da kanatlılardan köken alan HPAI H5N1 virüsü yabani kuş türlerinde %60'tan daha fazla oranda mortaliteye neden olmuştur. Kanatlılarda büyük kayıplar oluşturan H5N1 virüsü, bu süreçte 175 insana bulaşmış ve bunların 95'inin ölümüne neden olmuştur. Virüs, aynı zamanda domuzlardan, kedilerden ve leoparlardan da izole edilmiştir (26, 27).

Güneydoğu Asya'da H5N1 virüsü, 1997'den bu güne kadar evcil kuşlarda sürekli sirküle olmakta ve büyük oranda genetik değişim göstermektedir. 1999'dan itibaren Mainland-Çin'de yapılan survey çalışmaları, H5N1 virüsünün bölgedeki evcil kuşlarda endemik hale geldiğini ortaya koymaktadır (25). Çok sayıda yabani kuş infekte olmasında rağmen, bu kuşların hastalığın bölgesel yayılmasında aktif bir rol oynayıp oynamadığı tartışılmaktadır. İnfekte kuşların, göçü sürdüremeyecek kadar çok etkilendikleri için H5N1 virüsünü yaymalarının mümkün olamayacağı düşünülmektedir. Bu durum, bazı yabani kuşlar için doğru olmakla birlikte, deneysel çalışmalar, bir kaç kuş türünün infeksiyonu sürdürdüğünü ve hastalık belirtileri göstermeksizin H5N1 virüsünü çıkarttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, pek çok yabani kuş, daha önce LPAI virüsüne maruz kalmasına bağlı olarak kısmen bağışık olabilmektedir (bu durum tavuklarda gösterilmiştir). Son çalışmalar, HPAI virüslerinin tavuklar için yüksek patojen olarak kalırken, deneysel olarak enfekte ördeklerde daha az patojen hale geldiğini göstermektedir (4, 25, 27). Araştırmacılar, Çek Cumhuriyeti'nde AI virüslerinin prevalansını belirlemek amacıyla; kuğu, karabatak, yeşilbaş ördek, suna, çamurcun ve güvercin gibi hayvanların da içinde bulunduğu 61 farklı kanatlı türüne ait toplam 2101 hayvandan aldıkları materyallerle (beyin, karaciğer, akciğer, böbrek ve kloakal örnek) epidemiyolojik bir çalışma yapmışlar ve sadece 282 kuğunun 12'sinde (%4.3) RT-PCR ile pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir.

RT-PCR, HI ve NI testleriyle yaptıkları tiplendirmede izolatların tamamının HPAI H5N1 virüsü olduğunu ifade etmişlerdir (9).

Kanatlı ve memeli hayvanlarda AI virüs infeksiyonlarında oluşan semptomlar, etkenin tip ya da alt tipine, yüksek veya düşük patotip olup olmadığına, hayvanın türüne, immun sistemin gelişme düzeyine bağlı olarak yaşına, sekonder, miks ya da ko-infeksiyon durumuna ve çeşitli çevresel faktörlerin etkisine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (24). Semptomlardaki bu farklılık (yüksek ateş, ishal, konjunktivitis, dispne, depresyon, ataksi, inkordinasyon ve konvülsiyon v.b.) etkenin zamanla geçirdiği mutasyonla açıklanmaktadır. Ölen hayvanların nekropsi bulguları arasında ekimoz, kanat ve bacaklarda peteşiyel kanama, enteritis, asites ve başta siyanoz; histolojik olarak ise şiddetli pnömoni, fokal hepatit, tubuler nefrit, ödem ve konjesyon saptanmaktadır (28).

Anas platyrhynchos, *Anas falcata*, *Anas poecilorhyncha*, *Aythya ferina*, *Passer montanus* ve *Podiceps cristatus* gibi bazı göçmen su kuşlarının H5N1 virüsünü asemptomatik olarak taşıdıkları bildirilmektedir (2, 4). Bazı vakalarda ise virüs, önemli klinik bulgularla birlikte ölümlere de neden olmaktadır. Çin'in batı bölgesinde bulunan ve hayvanların %90'ının öldüğü bir kaz sürüsünde (*Anser indicus*) teşhis amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Ölmeyen hayvanların klinik muayenelerinde, kanatlı AI virüs infeksiyonu semptomlarına benzer felç, yürümede güçlük, sendeleyerek yürüme ve boynun sağa sola gidip gelmesi gibi bulgular dikkati çekmiştir. Ölen hayvanların 92'sinden kloakal, trakheal ve fekal svap örnekleri alınarak, 28 (%30.4) hayvandan HPAI H5N1 virüsü izole edilmiştir. Çin'de ortaya çıkan bu salgın neticesinde, tüm dünyadaki çizgibaşlı kaz popülasyonu yaklaşık %10'u azalmıştır (25). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada, bu H5N1 suşunun Çin'den Rusya, Avrupa ve Afrika'ya taşınarak 2005 ve 2006 yıllarında çeşitli salgınlara neden olduğu ve etkenin taşınmasında göçmen su kuşlarının birinci derede sorumlu olduğu bildirilmiştir (29). Genetik olarak bu izolata benzer oldukları saptanan çeşitli H5N1 suşları; Güney Kore, Vietnam, Japonya, Tayland, Kamboçya, Laos, Endonezya, Malezya, Kazakistan, Moğolistan, Romanya, Hırvatistan, Yunanistan, Bulgaristan, Almanya ve Fransa'daki değişik klinik vakalardan izole edilmiştir. Ülkemizde 2006 yılı Ocak ayında, Ağrı-Doğubeyazıt'ta kuş gribinden ölen insanlara ait H5N1 izolatlarının yapılan filogenetik analizlerinde, bunların da söz konusu suşa oldukça benzer olduğu bildirilmiştir (30). Günümüzde; HPAI patotipindeki bu H5N1 alt tipinin, Asya'nın güney doğusunda endemik bir seyir gösterdiği ve bu bölgeden orijin alan bir pandemiye neden olabileceğine dikkat çekilmektedir (25). Çünkü virüs, yüksek mutasyon yeteneği sayesinde bazı memeli hayvanlar ve insanlara adaptasyon yeteneğini gün geçtikçe artırmaktadır (13).

İsveç'te 2006 yılı içinde farklı kanatlı türlerinden toplanan materyallerde AI virüslerinin prevalansının

saptanması ve izole edilen suşlarla, influenza A virüs koleksiyonunda bulunan suşların genetik bakımından karşılaştırmalarının amaçlandığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışma; 23'ü yeni izole edilen, toplam 75 izolatla gerçekleştirilmiştir. Bu 23 izolat, aralarında yeşilbaş ördek ve gümüşü martının da olduğu 503 adet kanatlı hayvanın oro-farengeal svaplarından izole edilmiştir. Svaplar öncelikle M2 proteini yönünden RT-PCR ile analiz edilmiştir. Pozitif bulunan materyaller ise H5 spesifik primerler kullanılarak, tekrar RT-PCR ile incelenmiştir. H5 alt tipinden oldukları belirlenen izolatlar, non-structural (NS) gen bölgesi kullanılarak sekans analizine alınmıştır. Bu metotla, 75 izolattan 64'ünün (%85.3) HPAI patotipinde H5N1 alt tipinden oldukları bildirilmiştir (31).

Gerek *Anseriformes* gerekse *Charadriiformes* takımlarındaki göçmen kuşların AI virüslerinin bir bölgeden başka bir bölgeye taşınmasında, mevsimsel özellikleri dikkate alındığında bir örnekliliğin olmadığı görülmektedir. Baltık bölgesindeki yabancı ördeklere yapılan bir çalışmada, en yüksek pozitiflik yaz mevsiminin sonunda, ABD'de yapılan çalışmaların birinde Temmuz-Kasım arasında, diğer bir çalışmada ise Ağustos ayında gözlemlenmiştir. Ekim-Kasım aylarında ise bu oranların oldukça düştüğü bildirilmektedir (10). Boynukara ve ark. (32), 3 yıl süreyle yaptıkları saha çalışmasında, en yüksek pozitifliği Ocak-Nisan aylarını kapsayan dönemde saptamışlardır.

Ülkemiz ve Van Gölü Havzasının Yabani Kuşlar ve İnfluenza A Virüsleri Yönünden Değerlendirilmesi: Türkiye, son yıllarda dünya kanatlı endüstrisinin önemli bir aktörü haline gelmiştir. Avrupa Birliği'ne giriş müzakerelerinin yürütüldüğü bu dönemde, tarım ve hayvancılık kapsamında birliğe entegrasyon konusunda en hazırlıklı olan bölümün kanatlı sektörü olduğu bilinmektedir. 31 Mayıs 2009 tarihi itibarıyla bu sektörde ihracat izni olumlu sonuçlanmıştır. Kanatlı hayvan ürünlerimiz Avrupa Birliği Ülkeleri dahil, bir çok ülkeye ihraç edilmektedir. Bu nedenle, ülkemizde yaşanacak AI virüs salgınından AB ülkelerine ihracat potansiyeli de dikkate alındığında, ülke ekonomisinin ciddi derecede olumsuz etkileneceği kesindir. Göçmen kuşların AI virüslerinin en önemli taşıyıcısı olması ve Türkiye'nin önemli göç yolları üzerinde bulunması birlikte değerlendirildiğinde, ülkemizin bu virüslerin neden olduğu infeksiyonlar bakımından büyük bir risk altında olduğu görülmektedir.

Türkiye, azalan su kaynakları ve küresel ısınma gibi giderek değişen ekolojik faktörlere bağlı olarak, Asya orijinli göçmen kuşların da tercih ettikleri göç rotası üzerinde bulunmaktadır. Bu konuda, özellikle *Anseriformes* (ördek, kaz ve kuğu gibi) ve *Charadriiformes* (martı ve denizkırkangıcı gibi) takımlarındaki kuşların kıtalararası uçabilme yetenekleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Her yıl 500000'den fazla göçmen kuş bu göç yollarını kullanmaktadır. Günümüzde H5 ve N9 gibi alt tiplerin Asya Kıtasındaki bazı ülkelerde endemik olduğu dikkate alındığında,

Ülkemiz için infeksiyon riskinin ne kadar yüksek olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. AI virüs infeksiyonları bakımından bu derece risk altında olan ülkemizde, virüsün prevalansı ile ilgili 2006 yılına kadar yapılan hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Kimi Asya Ülkeleri ve Japonya'da prevalansla ilgili önemli veriler mevcut olup (4,7), herhangi bir salgın anında kısa sürede teşhis, alt tipin saptanması ve en önemlisi de korumaya yönelik tedbirlerin alınması çok daha etkili bir şekilde yapılabilmektedir.

Türkiye'de AI virüs infeksiyonlarıyla ilgili olarak gerek hasta gerekse taşıyıcı hayvanlardan izole edilen suşların özelliklerinin bilinmesi (izolatın alt tipi ve insidensi gibi), hastalıkla mücadele bakımından bölgesel, ulusal ve uluslararası düzeyde önem arz etmektedir. Etkenin taşınmasında hangi kanatlı türlerinin daha önemli roller üstlendiklerinin belirlenmesi, gelecekte hazırlanacak aşı suşlarının seçimine de yardımcı olacaktır.

Ülkemizin sulak alanlarının önemli göç rotaları üzerinde bulunması ve bu alanların bir kuş cenneti haline gelmeleri bio-çeşitlilik açısından önemli bir avantajdır. Ancak avian influenza gibi infeksiyonlar açısından bakıldığında, bir o kadar da dezavantajdır. Yabani kuşlar, evcil kanatlılara göre birçok hastalığa karşı daha dayanıklıdır. Özellikle göçmen yabani kuşlar, taşıdıkları hastalık etkenlerini gittikleri yerlerdeki tüm kanatlılara bulaştırabilmektedirler. Risk, göç güzergahı üzerinde bulunan sulak alanlarda ve yakın çevrelerinde daha fazladır. Bu nedenle, Türkiye'nin toplam sulak alanlarının 1/5'i (418560 ha'dan daha fazla bir sulak alan) gibi büyük bir kısmına sahip olan Van Gölü Havzası, ülkemizde risk oranı en yüksek olan noktalardan biridir. 2005 yılında ortaya çıkan AI virüs infeksiyonunda, göçmen kuşların risk haritası ile kuzeydoğu-güney göç rotası çakışmaktadır. Birçok kuş türü Doğu Karadeniz bölgesinden Türkiye'ye girmekte, Çoruh nehri üzerinden geçerek Doğu Anadolu'ya yayılmaktadır. Bir kısmı Van Gölü ve Yüksekova istikametinde, bazı gruplar ise Kahramanmaraş ve Antakya yönünde güneybatıya yönelmektedir (33). Bu durum, sadece günümüz için değil, gelecekte de bu havzada benzer vakaların tekrar ortaya çıkabileceği anlamına gelmektedir. Van Gölü Havzası; birçok kanatlı hayvan türü için ya sürekli olarak kullanılan bir yaşam alanı, ya da göçmen kuş türlerinin bazılarında olduğu gibi yılın belli mevsimlerinde geçici olarak tercih edilen bir bölge veya yine bazı göçmen kuşlar için transit geçiş noktası olarak dikkati çekmektedir. Bu havzanın barındırdığı kuş türü sayısı 213'tür. Havzadaki ornitolojik araştırmalar yaygınlaştıkça bu sayının 300'lere kadar çıkabileceği öngörülmektedir (34). Van Gölü Havzasındaki kuş türlerinin %43.2'si göçmen, %37.8'i yerli, %12.1'i kış ziyaretçisi ve %6.1'i transit göçerdir. Göçmen su kuşlarının Van Gölü Havzasında yılın belli mevsimlerinde konaklıyor olmaları, yöredeki yerli kanatlı türlerine etkenin bulaşma riskini ciddi ölçüde artırmaktadır (35). Kanatlı hayvanlardaki AI virüs salgınlarından ikisinin bu havzaya oldukça yakın olan

İğdır ve Batman illerinde yaşanmış olması, bu görüşü desteklemektedir. Göç zamanlarının bilinmesi, önceden hazırlıklı olmak bakımından son derece önemlidir. Çünkü göçmen kuşlar, seyirleri süresince beslenmek için durakladıkları alanlarda, uçuş süresine göre daha çok zaman geçirmektedirler (4,36).

Ülkemizde AI virüsleriyle ilgili olarak özellikle göçmen kuşlar başta olmak üzere yerli, transit göçer ve kış ziyaretçisi olan kanatlı türlerinde yeterli sayıda çalışma yapılmamıştır. Türkiye'de 1989-2004 yılları arasında yapılan 8 bağımsız çalışmada, 7330 adet çeşitli kanatlı türlerine (tavuk, güvercin, hindi, ördek ve kafes kuşları) ait materyaller (iç organ ve klokal svap) virolojik, 26945 serum ise serolojik olarak incelenerek, AI virüslerinin varlığı ortaya konulmaya çalışılmıştır. İncelenen materyallerin hiç birinde, AI virüsleri yönünden pozitiflik saptanmadığı bildirilmiştir (37). Türkiye'de ilk AI virüs salgını 2005 yılında Balıkesir'de yaşanmıştır (38). İnfeksiyon, toplam 1800 hayvandan oluşan bir hindi sürüsünde başlamış ve hayvanlardan 1700'ü (%94.4) ölmüştür. Yapılan çalışmalarda etkenin H5N1 olduğu saptanmıştır. Ülkemizdeki ikinci salgın Aralık 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında İğdır ilinde görülmüştür. Bu salgına da H5N1 izolatının neden olduğu belirlenmiştir. İkinci salgından sonra toplam 2246954 adet hayvan imha edilmiştir. Bir başka çalışmada, Yumurtalık lagünleri-Adana, Kızılırmak deltası Bafra-Samsun ve Nallıhan kuş cenneti-Ankara'da 22 üre ait 329 yabani kuştan toplanan 692 örnek AI virüsleri bakımından incelenmiştir. RRT-PCR'da örneklerin %13.7'si pozitif, %8.1'i şüpheli olarak bulunmuş ve hiçbirinde HPAI virüs tespit edilmemiş, sadece bir izolatın H12N2 olarak tiplendirildiği belirtilmiştir (39). Van Gölü Havzasında 3 yıl süreyle yapılan çalışmada, çeşitli kanatlı türlerinden alınan dışkı materyalleri AI tip A M2 geni yönünden RT-PZR ile incelenmiş ve örneklerin %2.7'si pozitif bulunmuştur. Pozitiflik saptanan türlerin ağırlıklı olarak *Anseriformes* ve *Charadriiformes* takımına ait su kuşları olduğu tespit edilmiştir (32).

Sonuç: AI virüslerinin ekoloji, epidemiyoloji ve etkenin diğer canlılara bulaştırılması bakımından yabani kuşların üstlendiği roller aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. AI virüslerinin bütün alt tipleri yabani kuşlarda saptanmıştır.
2. H5N1 alt tipinin neden olduğu birkaç vaka hariç, AI virüs infeksiyonları yabani kuşlarda genellikle asemptomatik bir seyir göstermektedir. Bu durum, çoğu göçmen kuşun AI virüslerine yüksek oranda dirençliliği ile açıklanmaktadır.
3. Türler arasındaki bulaşma daha çok "kontamine dışkı-su-ağız yolu" şeklinde gerçekleşmektedir. Bu bulaşma şeklinde suyun kimyasal (pH, tuz oranı gibi) ve fiziksel (ısı derecesi gibi) özellikleri oldukça önemlidir.
4. Bir hayvan aynı anda birden fazla AI virüs alt tipini barındırabilmektedir. Kanatlı bağırsağı, alt tipler arasında genetik madde aktarımına uygun bir ortam oluşturarak,

yeni alt tiplerin ortaya çıkmasına olanak vermektedir. Diğer yandan yabancı bir kanatlı hayvana ait alt tip memeli veya evcil kanatlı hayvana başarılı bir şekilde adapte olabilmektedir. Her iki durum, özellikle hayvan yoğunluğunun fazla olduğu populasyonlarda daha fazla görülmektedir.

5. Yapılan filogenetik çalışmalar, Asian HPAI H5N1 virüsün dahil memelilerden izole edilen tüm AI virüslerinin kanatlı izolatlarından orijin aldıklarını göstermiştir.

6. İnfluenza virüslerin yüzeyinde bulunan HA molekülü, konak hücre yüzeyindeki sialik asit yapılarına bağlanarak virüsün hücrelere girişini sağlamaktadır. İnsan influenza virüsleri α 2,6 (NeuAc2,6Gal) zinciri ile

galaktoza bağlı sialik asit rezidülerine bağlanırken, kanatlı orijinli izolatlar galaktoza α 2,3 (NeuAc2,3Gal) zinciri ile bağlı sialik asit yapısına bağlanmaktadır. Domuzlar ise, özellikle solunum yolu epitel hücrelerinde her iki sialik asit rezidülerini birlikte taşımaktadır. Bu nedenle domuzlar, hem insan hem de kanatlı orijinli suşlara duyarlıdır (10, 40). Domuz influenza virüsleri çoğunlukla H1N1 alt tipindedir. Bu hayvanlar, domuz influenza virüslerinin yanı sıra kanatlı ve insan influenza virüsleri ile de enfekte olabilmektedir. Kanatlı, domuz ve insanlar arasında bulaşma eğilimi gösteren grip virüsleri; geçmişte olduğu gibi günümüzde de pandemilere sebep olmaktadır. Gelecekte de bu virüslerden kaynaklanan benzer salgınlar olabilecektir.

Kaynaklar

1. 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: 676-683.
2. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species: Proceedings of the ESVV symposium on animal influenza viruses, Gent 1999. *Vet Microbiol* 2000; 74: 3-13.
3. Douglas KO, Saurez DL, Lavoie MC. Influenza A virus surveillance of migratory waterfowl in Barbados, West Indies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1081: 169-170.
4. Olsen B, Munster VJ, Wallensten A, et al. Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science* 2006; 312: 384-388.
5. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 3-8.
6. Wong SSY, Yuen K. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006; 129: 156-168.
7. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992; 56: 152-179.
8. Fouchier RAM, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-2822.
9. Hars J, Ruelle S, Benmergui M, et al. The epidemiology of the highly pathogenic H5N1 avian influenza in mute swan (*Cygnus olor*) and other *Anatidae* in the Dombes region (France), 2006. *J Wild Dis* 2008; 44: 811-823.
10. Zarkov I. Ecological features of influenza A virus infection in wild birds. *BJVM* 2008; 11: 13-20.
11. Capua I, Alexander DJ. Avian influenza infectious in birds-a moving target. *Influenza Other Respi Viruses* 2007; 1: 11-18.
12. Stallknecht DE, Shane SM. Host range of avian influenza virus in freeliving birds. *Vet Res Commun* 1988; 12: 125-141.
13. Şanlıdağ T, Akçalı S, Akduman E. Avian influenza. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006; 36: 229-240.
14. Okazaki K, Takada A, Ito T, et al. Precursor genes of future pandemic influenza viruses are perpetuated in ducks nesting in Siberia. *Arch Virol* 2000; 145: 885-893.
15. Latorre-Margalef N, Gunnarsson G, Munster VJ, et al. Effect of influenza A virus infection on migrating mallard ducks. *Proc R Soc* 2009; 276: 1029-1036.
16. Munster VJ, Wallensten A, Baas C, et al. Mallards and highly pathogenic avian influenza ancestral viruses, Northern Europe. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1545-1551.
17. Hanson BA, Stallknecht DE, Swayne DE, Lewis LA, Sene DA. Avian influenza viruses in Minnesota ducks during 1998-2000. *Avian Dis* 2003; 47: 867-871.
18. De Marco MA, Foni E, Campitelli L, et al. Long-term monitoring for avian influenza viruses in wild bird species in Italy. *Vet Res Commun* 2003; 27: 107-114.
19. Runstadler JA, Happ GM, Slemons RD, et al. 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.
20. Halvorson DA, Kelleher CJ, Senne DA. Epizootiology of avian influenza: Effect of season on incidence in sentinel ducks and domestic turkeys in Minnesota. *Appl Environ Microbiol* 1985; 49: 914-919.
21. Krauss S, Walker D, Pryor SP, et al. Influenza A viruses of migrating wild aquatic birds in North America. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004; 4: 177-189.
22. Spackman E, Stallknecht DE, Slemons RD, et al. Phylogenetic analyses of type A influenza genes in natural reservoir species in North America reveals genetic variation. *Virus Res* 2005; 114: 89-100.
23. Gaidet N, Dodman T, Caron A, et al. Avian influenza viruses in water birds, Africa. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 626-629.
24. Cardona CJ, Xing Z, Sandrock CE, Davis CE. Avian influenza in birds and mammals. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 2009; 32: 255-273.

25. Chen H, Smith GJD, Zhang SY, et al. H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature* 2005; 436: 191-192.
26. Ellis TM, Bousfield RB, Bissett LA, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathol* 2004; 33: 492-505.
27. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, et al. Re-emerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J Virol* 2004; 78: 4892-4901.
28. Pantin-Jackwood MJ, Swayne DE. Pathobiology of Asian highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infections in ducks. *Avian Dis* 2007; 51: 250-259.
29. Normile D. Evidence points to migratory birds in H5N1 spread. *Science* 2006; 311: 1225.
30. Akpınar E, Saatçi E. Avian influenza in Turkey-will it influence health in all Europe? *Croat Med J* 2006; 47: 7-15.
31. Zohari S, Gyarmati P, Thoren P, et al. Genetic characterization of the *ns* gene indicates co-circulation of two sub-lineages of highly pathogenic avian influenza virus of H5N1 subtype in Northern Europe in 2006. *Virus Genes* 2008; 36: 117-125.
32. Boynukara B, Aksakal A, Gülhan T, et al. Determination of avian influenza A viruses in some avian species in Van Lake basin by RT-PCR, their isolation and sub-typing (Third presenting of data). 3rd Epizone Annual Meeting, Crossing Borders, Antalya, Turkey. 2009; p: 116.
33. Anonim. "Türkiye'nin Kuş Cennetleri". Çevre Bakanlığı, Çevre Koruma Genel Müdürlüğü, Ankara: Yeşil seri: 5. 1995.
34. Durmuş A, Adızel Ö. A Study on eco-ornithofauna of the Balık Gölü and its surrounding (Doğu Beyazıt, Ağrı, Turkey). 2st Int. Eurasian Ornithology Congress, Antalya, Turkey. 2007; p: 53.
35. Adızel Ö, Durmuş A, Öđün E. Türkiye'nin ve Van Gölü Havzasının göçmen kuşların taşıdığı hastalıklar bakımından değerlendirilmesi. VIII. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi (Uluslararası katılımı), Van, Türkiye. 2008; s: 254-255.
36. Adızel Ö. Van Gölü Havzası Ornitofaunası Üzerine Araştırmalar. Doktora Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1998.
37. Çöven F. The situation of highly pathogenic avian influenza (HPAI) outbreaks in Turkey. *J Vet Med B* 2006; 53: 34.
38. Öncül O, Turhan V, Çavuşlu S. H5N1 avian influenza: The Turkish dimension. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 186-187.
39. Çöven F. "Avian influenza surveylans çalışması". <http://bornova.vet.gov.tr/pdfveri/avian/surveylanscalisma.pdf>. / 27.01.2009.
40. Kida H, Ito T, Yasuda J, et al. Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol* 1994; 75: 2183-2188.