

Avian İnfluenza “Kuş Gribi”

AVIAN INFLUENZA “BIRD FLU”

Dr. Neş'e GÖL^a

^aMikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Kuş Gribi Nedir?

E sas olarak kuşları enfekte eden influenza virüslerine “avian influenza virüsleri” denilir. Bu, tip A influenza virüsleri sıklıkla insanları enfekte eden influenza virüslerinden genetik olarak ayrılabilir. İnfluenza A virüslerinin H7 ve H5'i de içeren birçok alt tipleri vardır. Avian influenza virüsleri “düşük patojen” ve “yüksek patojen” olarak virüsün genetik özellikleri ve sebep oldukları hastalığın ciddiyetine bağlı olarak sınıflandırılabilir. Hafif formda hayvanlarda tüy dökme ve yumurtlamada azalma gibi bulgular görünürken, ağır seyirli tipte ise hayvanlar arasında süratle yayılan virüs iç organlarda yaygın hastalığa neden olarak, genellikle 48 saat içinde %100'e yaklaşan oranlarda ölümle sonuçlanır. Hafif hastalık yapan virüs kanatlı hayvan topluluğu içine girdikten sonraki birkaç ay içinde mutasyona uğrayarak ciddi hastalık yapan forma dönüşebilir.

Avian influenza virüsleri genellikle insanları enfekte etmemesine rağmen, son yıllarda çeşitli Güneydoğu Asya ülkelerinde görüldüğü üzere tür bariyerini geçerek, nadiren de olsa insan enfeksiyonları ve salgınları 1997'den beri bildirilmektedir.

İnfluenza A virüslerinin 16 H (hemaglütinin) ve 9 N (nöraminidaz) subtipi vardır.

Kuş Gribinin İnsan Sağlığı Açısından Önemi Nedir?

2003 yılı ortalarında Güneydoğu Asya'da başlayan ve ciddi hastalık yapan avian influenza virüs salgını şimdiye dek saptananlar içinde en yaygın ve en ciddi olanıdır. Etken olan H5N1 virüsü Güneydoğu Asya'daki pek çok ülkede endemik olarak yerleşmiş görülmektedir. 150 milyona yakın hayvanın salgın nedeniyle itlaf edildiği bu bölge ülkeleri Endonezya, Vietnam, Kamboçya, Çin, Taylan ve Laos'dur.

H5N1 virüsünün insanlar açısından başlıca iki önemli riski söz konusudur. Bunlardan birincisi halen insanlara nadiren de olsa bulaşan virüsün, bulaştığı kişilerde ağır pnömoni ve multiorgan yetmezliği sonucunda %50'yi aşan oranda mortaliteye yol açmasıdır. İkinci ve daha da önemli olan risk ise virüsün insandan insana kolay bulaşan bir forma değişmesi ve bu şekilde bir pandemiye yol açma olasılığıdır.

İnsanlara Hastalık Nasıl Bulaşır?

Enfekte kanatlı hayvanlarla veya bu hayvanların dışkısı ile bulaşık yüzeylerle direkt temas halen bilinen ana bulaşma yoludur. Şu ana kadar bildirilen insan olgularında kırsal kesimde yaşayan ve açıkta serbestçe dolaşan kümes hayvanlarıyla yakın temasta bulunma öyküsü mevcuttur. Ülkemizden de bildirilen olgularda da, hastalanmış hayvanlar ve bu hayvanların dışkılarının bulunduğu ortamlarla (kümes gibi) yoğun temas söz konusudur. Hastalığın Güneydoğu Asya ülkelerinde olduğu gibi, bizim ülkemizde de hastalanan hayvanların ya satılması veya yemek amacıyla kesilmesi ve bu sırada hastalıklı hayvanlarla yakın temas

sonucu virüsün insanlara bulaşması gerçekleşmektedir. Virüsle temasın en yüksek olasılıkla hayvanların kesimi, tüylerinin yolunması ve pişirme için hazırlanması sırasında olduğu kabul edilmektedir.

İnsandan İnsana Geçiş Olabilir mi?

Kuş gribi (H5N1 avian influenza) salgını insanlar arasında ilk kez 1997 yılında Hong Kong'da görüldü. Bu tarihten itibaren, virüsün insandan insana geçişini saptamaya yönelik bir dizi çalışma yapıldı. Oldukça nadir olmakla birlikte kümes hayvanlarında görülen epidemiler sırasında kuş gribi etkeni olan virüslerin (H5N1 ve diğer tip kuş gribi virüsleri de dahil) insandan insana bulaşabildiği gösterilmiştir. İnsandan insana bulaşı gösteren bir çalışma, Vietnam'da 2004 salgınından sonra bildirildi.¹ Bu çalışmada indeks olgu, evlerinde besledikleri tavuklar öldükten sonra, onlarla temas etmiş ve 3-4 gün sonra hastalamıştı. Olgunun annesi ona bakmak üzere uzak bir şehirden gelmiş ve kızına 16-18 saat kadar korunmasız bakım verdikten sonra pnömoniden ölmüştü. Annenin kümes hayvanlarıyla temas öyküsü saptanmamıştı. İndeks olgunun teyzesi de korunmasız bakım yapmış ve annenin ateşinin yükselmesinden 5 gün sonra ateşi yükselmiş ve 7 gün sonra pnömoni gelişmişti. Annenin otopsi materyali ve teyzenin nazofarengial ve boğaz sürüntülerinde RT-PCR tekniği ile influenza A (H5N1) saptandı. Viral gen sekansları Tayland'da daha önce saptanan H5N1 sekansları ile uyumlu bulundu. Sonuç olarak, indeks olgunun anne ve teyzesinde hastalığın saptanması, **korunmasız hasta bakımı sonucunda** insandan insana virüsün bulaştığını göstermekteydi. Dünya Sağlık Örgütü bu olguların incelenmeleri sonrası kısıtlı insandan insana bulaşın olabileceğini kabul etmekle birlikte insanlara kümeden bulaşın tamamen ekarte edilemeyeceğini de bildirmektedir. Bu olgular dışında da gösterilen insandan insana bulaşma durumlarında virüs indeks olguyla birincil olarak temas edenler dışındakilere bulaşmamıştır. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada, insandan insana bulaş riskini kestirebilmek için, H5N1 olgularına bakım veren sağlık çalışanlarıyla, bu olgularla teması olmayan sağlık çalışanlarının serumlarında H5N1 antikorlarına bakıldı.² Hastalarla temas edenlerin %3.7 (217'de 8)'si ve temas etmeyenlerin %2 (309'da 2)'si seropozitif bulundu, fark anlamlıydı. Bu çalışma, H5N1 virüsünün insandan insana bulaşabileceğini gösteren ilk çalışmaydı. Buna karşılık, Vietnam'da hasta teması olan sağlık çalışanlarında antijen ve antikor pozitifliği saptanmadı.³ Vietnam'da, 2004 yılında, 4 kanıtlanmış ve 1 olası tanı alan 5 H5N1 olgusu ve bu olguların klinik materyallerine temas eden sağlık çalışanlarında H5N1 antikorları arandı. Çalışmaya dahil edilen 87 kişiden hiçbirinde antikor saptanmadı. Bu çalışma insandan insana geçişin olmayacağı yönünde veri sunsa da, yazarlar, sağlık çalışanlarının gerekli her türlü önlemi almaları yolunda uyarılarını yaptılar. İki hastanın bakımıyla ilgilenen sağlık çalışanlarının burun sürüntülerinde RT-PCR ile H5 geni tarandı, serumlarında ELISA ile influenza A'nın nükleoproteinlerine karşı immünglobulin G arandı ve mikronötralizasyon yöntemi ile H5-özgül antikorlar bakıldı. Kontrol önlemlerinin yetersizliğine rağmen sağlık çalışanlarına H5N1 geçişi saptanmadı ve yukarıda sunulan çalışmaya benzer şekilde insandan insana geçişinin zayıf olabileceği vurgulandı. Ancak, yazarlar kuş gribinin insan gribi ile birleşmesinin (reassortment) yaratacağı tehlikeli durumu hatırlatarak, yine de sağlık çalışanlarının her türlü gerekli önlemi almaları gerektiğini vurguladılar.

Dolayısıyla şu anda kuş gribinin, hasta ile "çok yakın temasta bulunanlar dışında" insanlar arasında yayılabilmesi söz konusu değildir. Doğu Beyazıt'ta olduğu gibi aile bireyleri arasında görülen kuş gribi olgularında, hastaların enfeksiyon kaynağı olan enfekte hayvan veya bunların dışkı ve salgılarıyla temas etmiş olma olasılıkları en önemli bulaş nedeni olarak kabul edilmektedir.

Kuş Gribi İçin Önerilen Önlemler

Son 10 gün içinde endemik bölgeye gitmiş ve ciddi ateşli hastalık geçiren kişilerde Ciddi Akut Solunum Sendromu (SARS) için önerilen önlemler geçerlidir.

A. Korunma Önlemleri

İnsan influenza virüsünün esas olarak solunum damlacıkları yoluyla olduğu kabul edilir. Standart önlemlere ek olarak Damlacık önlemleri hasta bakımı sunulurken birlikte alınmalıdır. Avian influenza virüsünün insanlar arasında bulaşının hangi yollarla olduğu tam olarak kesinleşmemiş olduğundan kesin veya şüpheli tanı ile takip edilen hastalarda sağlık hizmeti sunumunda **prudent**. İnsan İnfluenza virüsü olan hasta takibine ek olarak aşağıdaki önlemler avian influenza tanılı hastanın takibinde alınmalıdır:

- Hastalığın ciddiyeti ve riskleri insan influenza virüsünden fazla olabilir.
- Her bir insan enfeksiyonu avian influenzaya dönüşüm konusunda risk taşımaktadır.
- Çok nadir olmasına rağmen insandan insana bulaş pandemi riskini birlikte taşımaktadır.

Standart önlemler

Eller her fırsatta yıkanmalıdır. Ama özellikle;

1. Hasta ile temas etmeden önce ve ettikten sonra,
2. Hastanın solunum salgılarıyla bulaş olasılığı taşıyan yüzeylerle temas edilmişse.

Temas önlemleri

1. Hasta ile temastan önce eldiven ve uzun önlük giyilmelidir,
2. Hastalar için mümkünse ayrı tıbbi cihazlar (steteskop, termometre vs.) kullanılmalıdır.

Gözlerin korunması

1. Hastaya 1 metre mesafe içinde mutlaka gözlük veya siperlik kullanılmalıdır.

Hava yolu önlemleri

1. Hasta hava yolu izolasyon odasına alınarak izole edilmelidir. Bu odalar, koridora göre negatif basınçlı olmalı, içerideki hava saatte 6-12 kez değiştirilebilmeli ve HEPA filtresinden geçirilerek dışarı atılmalıdır.
2. Odaya girenler SARS ve tüberkülozda kullanılan N-95 maskesi kullanmalıdırlar.

Bu önlemler, hastalığın belirtileri başladıktan sonra 14 gün boyunca ya da farklı bir tanı konuluncaya kadar veya tanısız testlerde influenza A ile enfekte olmadığı gösterilene kadar sürdürülmelidir. Taburcu edilen hastaların evde takip sürelerinde SARS hastalarının ev izolasyon kurallarına uyulmalıdır.

B. Aşılma

Kuş gribi ile temas olasılığı taşıyan sağlık çalışanlarına grip aşısı yapılmalıdır. Bu aşılama ile varolan grip virüsünden korunmanın yanı sıra, insan ve kuş griplerinin bir araya gelerek pandemik suşun ortaya çıkmamasının sağlanması hedeflenir.^{1,2} Bir üçüncü basamak bakım kurumunda yapılan çalışmada çalışanların influenza aşısı ile bağışıklanma oranları ve yıllık nozokomiyal influenza sıklığı 1987-2000 yılları arasında 12 influenza sezonu boyunca izlenmiştir. Bu sürede çalışanların bağışıklanma oranları 1987-1988'de %4 iken 1999-2000'de %67'ye kadar arttırılmıştır ($p < 0.0001$). Bunu takiben sağlık çalışanlarının laboratuvar olarak kanıtlanmış influenza olgularının oranı aynı dönemlerde %42'den %9'a düşmüştür. Yatan hastalarda da nozokomiyal olguların oranı %32'den 0'a düşürülebilmektedir.⁴

C. Hastalık Olasılığı Varsa

1. Tüm bu önlemlere rağmen ateşi yükselen veya kendini iyi hissetmeyen sağlık çalışanları hastalara bakmamalı ve bir an önce tanı konulması için gerekli işlemler yapılmalıdır. Alternatif bir tanı konulmadıkça, influenza enfeksiyonu varsayılarak oseltamivir başlanmalıdır.

2. Herhangibir şekilde enfekte aerosoller, vücut salgı ve sıvıları ile teması olan sağlık çalışanlarına oseltamivir önerilir (7-10 gün boyunca 75 mg/gün).
3. Aerosol saçma açısından yüksek risk taşıyan işlemler yapacak olan sağlık çalışanlarına temas öncesi profilaksi önerilir.

İnsanda Kuş Gribi Enfeksiyonunun Belirtileri Nelerdir?

Patogenez: 1997’de Hong Kong’da ilk klinik H5N1 izolatlarında yapılan çalışmalar bu suşun replikasyonu arttıran polimeraz baz proteini 2’de bir yer değiştirme ile interferonlar ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerin inhibisyonuna direnci arttıran yapısal olmayan protein 1’de yer değiştirme gösterir. Bu suşlar farelerde artmış patojenite gösterirler. Değişmiş reseptör bağlantılarında daha başka mutasyonlar da olabilir. Diyare gözlenmesi virüsün gastrointestinal replikasyonu olduğunu düşündürür ve bir otopsi çalışması bu bulguyu desteklemiştir. Virüs aynı zamanda kan, beyin omurilik sıvısı, dışkıda gösterilmiştir.⁵ Hastalığın kuluçka dönemi ortalama 2-5 gün olup, bu süre 8-17 güne kadar da uzayabilmektedir. Çoğu hastada başlangıç bulguları 38°C’yi aşan vücut ısısı ve alt solunum yolu semptomlarıdır (öksürük, nefes darlığı gibi). Üst solunum yoluna ilişkin bulgular seyrek olarak görülür. H5N1 ile enfekte hastalarda konjonktivit nadir rastlanan bir bulgudur. Bazı hastalarda, hastalığın erken döneminde ishal, karın ağrısı, kusma, plöretik göğüs ağrısı, burun ve diş eti kanamaları bildirilmiştir. Sulu diare solunum belirtilerinin ortaya çıkmasından 1 hafta kadar önce başlayabilir. Nadiren solunum yolu belirtileri görülmeden ensefalopati ve ishalle seyreden olgular da bildirilmiştir. Hastaların tamamına yakınında pnömoni gelişir. Radyolojik olarak difüz, multifokal, yama tarzında, interstisyel, segmental veya subsegmental infiltrasyonlar gibi hemen her türde görüntüyü taklit eden bulgular saptanır. Plöral efüzyon nadirdir. Tablo hızla ilerleyerek akut respiratuar distress sendromu (ARDS) haline dönüşür. Pnömoni başlangıcından ARDS gelişimine kadar geçen median süre 6 gün (4-13 gün arası) olarak bildirilmiştir. Renal yetmezlik, kardiyak dilatasyon ve aritmi şeklinde kalp tutulumu ile birlikte multiorgan yetmezliği sıktır. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü de 18.01.2006 tarihli genelgesinde klinik tanımlamayı “Başka herhangi bir nedenle açıklanamayan, ani başlangıçlı, koltuk altından ölçülmüş 38°C üzerinde ateş ve aşağıdaki klinik bulgulardan en az birinin olması: Boğaz ağrısı, öksürük, yaygın kas ağrıları, solunum zorluğu” olarak bildirmiştir. Olgu sınıflaması ise olası olgu, kuvvetle olası olgu ve kesin olgu olarak yapılmıştır.

Kuş Gribine Bağlı İnsanlarda Görülen Mortalite Ne Sıklıktadır?

Kuş gribi hastaneye yatırılan hastaların %50’sinden fazlasında ölüme yol açmaktadır. 1997 yılında Hong Kong’ta görülen salgındakinin aksine (bu salgında ölenler 13 yaş ve sonrasındaki kişilerdi), günümüzde ölenlerin arasında 15 yaşından küçük sağlıklı çocukların oranı fazladır. Ölüm genellikle hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından 9-10 gün (6-30 günler arası) sonra gelişmekte, ölenlerin büyük çoğunluğunda ise neden progresif solunum yetmezliği olmaktadır.

Sağlık Çalışanlarının İzlenmesi Nasıl Olmalıdır?

1. Kuş gribi ile enfekte hastalarla temastan sonra 1 hafta boyunca ateş, solunum ve/veya konjonktivit semptomları açısından izlenmelidir.
2. Grip olan sağlık çalışanları ateş kaybolduktan 1 gün sonrasına kadar başka bir tanı konulmamışsa veya tanısal testler influenza A için negatif değilse evlerinde kalmalıdır. Evde oldukları sürede bu kişilerin iyi solunum hijyeni sağlanmalıdır.^{3,6}

Laboratuvar Bulguları

Sık rastlanan laboratuvar bulguları arasında lökopeni, özellikle lenfopeni, hafif ya da orta şiddette trombositopeni, hafifçe yükselmiş transaminaz düzeyleri sayılabilir. Steroid kullanımına bağlı olabilecek ciddi hiperglisemi ve serum kreatinin düzeylerinde yükselme de rapor edilmiştir. Tanı viral izolasyon, faringeal örneklerde veya serolojik çalışmalarda H5 özgül RNA saptanması ile konulur.⁵

Virolojik tanı

Ölüm öncesi tanı virüsün izolasyonu ve/veya H5-özgül RNA'nın (RT-PCR testi ile) saptanması ile doğrulanır. İnsan influenza A virüsü enfeksiyonunun aksine H5N1 enfeksiyonunda virüs nazal örneklerden çok faringeal örneklerde saptanmaktadır. Hastalığın başlangıcından itibaren boğaz sürüntüsünde viral RNA saptanmasına kadar geçen ortalama süre 2-15 (median 5.5) gündür. Ticari olarak mevcut hızlı antijen testlerinin güvenilirliği düşüktür. 3 Şubat 2006'da "Food and Drug Administration (FDA)" influenza A/H5 (Asya tip) virüsünün RT-PCR primer ve prob setini ve inaktive virüsü in vitro kalitatif saptanması için pozitif RNA kontrol olarak saflaştırdığını bildirdi. İnfluenza A/H5 virüslerinin iki genetik serisi bulunur: Avrasya (Asya) ve Kuzey Amerika tipi. CDC tarafından geliştirilen setler, yüksek patojen influenza A/H5 Asya tipi virüsleri saptamak üzere planlanmıştır ve doğu Asya'da en son olarak da Türkiye ve Irak'ta tanı koydurucu olmuştur. FDA tarafından saflaştırılan testler virüsle enfekte kişiler diğer testleri de birlikte uygulayarak tarama çalışmaları ve epidemiyolojik araştırmaların yürütülebileceği şekilde planlanmıştır. Test aynı zamanda laboratuvarda üretilmiş serilerin tanımlanmasına da yardımcıdır.

Tedavi

Hastaların çoğu başvurduktan sonraki 48 saat ventilatör desteğine ihtiyaç duyar ve yoğun bakım koşullarında çoklu organ desteği gerekmektedir. Rutin tedavide geniş spektrumlu antibiyotikler, antiviral ajanlar ve sıklıkla kortikosteroidler gerekir. Oseltamivir verilen 25 hastada mortalite %75, ilacı almayan 12 hastada mortalite %76 idi. Kortikosteroidlere yanıt konusunda bilgi yoktur.⁵ H5N1 şüphesi olan hastalara süratle bir nöraminidaz inhibitörü ilaç (oseltamivir-Tamiflu® veya zanamivir-Relenza®) başlanmalıdır. Oseltamivir başlanan ve sağ kalan hastalarda virüs çoğunlukla tedavi sonrasında 2-3 gün içinde kaybolur. Öte yandan tedaviye rağmen ölen hastalarda, hastalığın ilaca rağmen ilerlediği ve virüsün salgılarda sebat ettiği gösterilmiştir.

Kümes Hayvanları ve Ürünlerini Yemek Güvenli mi?

Kuş gribi pişmiş gıdalarla bulaşmaz. Gerekli önlemlerin alınması koşuluyla tavuk ve diğer evcil kanatlı hayvanların ve bunların yumurtalarının tüketilmesinde sakınca yoktur. H5N1 virüsü ısıya duyarlı bir virüsdür. Kümes hayvanlarının eti yeterince pişirildiği (et içinde pembe kısım kalmayacak biçimde) ve yumurtalar katı pişirilmiş olarak tüketildiği takdirde herhangi bir risk söz konusu değildir. Taze kesilmiş hayvanların etleri pişirmek üzere hazırlanırken, bu etlerin veya sıvılarının, pişirilmeden yenecek başka besinlerle (salata) karışmamasına özellikle dikkat edilmelidir. Pişmemiş kanatlı hayvan veya ürünleri ile temas sonrasında eller ve bunların değdiği yüzeyler sıcak su ve sabunla yıkanarak temizlenmelidir.

Türkiye'nin Doğusundaki Avian İnfluenza Olguları: Hava Faktörü

Türkiye'nin doğusundaki kuşların Kasım 2005 veya daha erken bir dönemde H5N1 ile enfekte oldukları belirgindir. İlk insan olgularının ise yeni yıldan daha önce neden görülmediği konusunda spekülasyonlar vardır. İlk açıklama olarak, insanların aniden çok fazla miktarda virüsle karşılaşmış oldukları yapılabilir. Çok soğuk havalarda insanların evcil hayvanların evlerine aldıklarına dair bilgiler mevcuttur. 20 Aralık 2005-16 Ocak 2006 tarihleri arasında hava durumu grafikleri incelendiğinde 0°C'den aniden -30°C'a kadar düşmeler görülmüştür. Dünya Meteoroloji Örgütü'nden bu bölgedeki şehirlerin 1961-1990 arasında

ortalama günlük sıcaklıkları alındığında -3.3°C ile -9.9°C arasında oldukları görülür. 2005 sonunda olan sıcaklıklar alışılmış dışı düşük seyretmiştir. İnsanlar evcil hayvanlarını evlerine aldıklarında da aniden, aylar önce enfekte olmuş kuşlardan insanlara bulaş başlamıştır. Bu açıklama neden aynı anda birden fazla şehirde salgının başladığının da yanıtıdır.

H5N1 Virüsü ile Olası Bir Pandemi Gelişme Riski Nedir?

Şu anda dünyada kuş gribi ile bir pandemi ortaya çıkma riski oldukça yüksek görülmektedir. H5N1 virüsünün önce Asya'da ve şimdi de ülkemizde ve diğer Doğu Avrupa ülkelerindeki hayvan topluluklarında görülmesi ve bu topluluklar içine endemik olarak yerleşmesi giderek artan sayıda insan olgularının görülebileceğine işaret etmektedir. Her yeni çıkan insan olgusu virüsün insandan insana bulaşabilmesi konusunda yeni fırsatlar yaratmakta ve bu nedenle pandemik bir türün gelişebilmesine zemin hazırlamaktadır. Virüsün yabancı kuşlarla taşıyıcı olması da pandemi riskini arttıran faktörler arasındadır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü olası bir pandeminin zamanı ve boyutları konusunda kesin bir tahmin yapılamayacağını, buna karşın pandemi görülme olasılığının giderek arttığını belirtmektedir.

Pandeminin Ortaya Çıkması İçin Gereken Koşullar Nelerdir?

H5N1 virüsünün pandemik bir suş haline gelebilmesi için gereken ön koşul, hemaglütinin geninde ortaya çıkacak bir mutasyonla viral hemaglütininin insan hücrelerindeki reseptörlere bağlanma yeteneğinin artması ve bu sayede virüsün hücre ile füzyonunun gerçekleşebilmesidir. Şimdiye dek bu türde bir mutasyon gösteren kuş gribi virüsü izole edilememiştir.

KAYNAKLAR

1. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005;352: 333-40.
2. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000;181:344-8.
3. Liem NT, Lim W; World Health Organization International Avian Influenza Investigation Team, Vietnam. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005;11:210-5.
4. Salgado CD, Giannetta ET, Hayden FG, Farr BM. Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:923-8.
5. Wong SS, Yuen KY. Avian influenza virus infections in humans. *Chest* 2006;129:156-68.
6. Schultsz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1158-9.

Önerilen Web Adresleri:

1. Current Concepts: Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5 N *Engl J Med* 2005;353:1374-85.
2. World Health Organization. Avian influenza frequently asked questions. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/print.html
3. www.who.int
4. <http://www.cdc.gov/flu/pandemic/>
5. <http://www.fda.gov>.
6. <http://www.eurosurveillance.org> J Giesecke (johan.giesecke@ecdc.eu.int), European Centre for Disease Prevention and Control, Solna, Sweden