

## Atların İnfluenza Virus İnfeksiyonu (At Gribi)

Veysel Soydal ATASEVEN \* 

\* Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Hatay - TÜRKİYE

Yayın Kodu (Article Code): 2008/84-D

### Özet

Atların influenza virusu, duyarlı at populasyonlarındaki solunum sistemi infeksiyonlarının etiolojisinde önemli rolü olan ve yüksek bulaşma özelliğine sahip viral etkenlerdendir. İnfluenza salgınları, at yetiştiriciliği ve at yarışı endüstrisinde ağır ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu makale, atların influenza virusunun etiyolojik özellikleri, infeksiyonun epidemiyolojisi, klinik görünümü, immunoloji, patogenez ve patolojisi, tanı, kontrol ve mücadele metotları hakkındaki güncel bilgileri içermektedir.

**Anahtar sözcükler:** *At, İnfluenza, Epidemiyoloji, Korunma*

## Equine Influenza Virus Infection (Equine Flu, Pferdegrippe)

### Summary

Equine influenza virus is highly contagious viral agent that causes the respiratory infections of susceptible horse population. Equine influenza outbreaks cause a serious economic impact in horse breeding and racing industry. This article is embraced the recent data about etiological characterization, epidemiology, transmission, clinical signs, pathogenesis, immunology, rapid diagnostic methods, prevention and control of equine influenza infection.

**Keywords:** *Epidemiology, Equine, İnfluenza, Prevention*

### GİRİŞ


Atların influenza'sı yüksek ateş, burun akıntısı ve şiddetli öksürük ile karakterize, sekonder bakteriyel etkenler ile komplike olmadığı sürece prognozu iyi olan, tek tırnaklıların önemli akut solunum yolu infeksiyonlarından <sup>1,2</sup>. Virus, ilk kez 1956 yılında Doğu Avrupa'da atlarda solunum sistemi infeksiyonunda tanımlanmıştır <sup>3</sup>. Hastalık, duyarlı at populasyonlarında solunum sistemi infeksiyonu bulguları ile aniden ortaya çıkmakta, salgınlar tarzında hızla yayılmakta, özellikle damızlık at yetiştiriciliği ve yarış endüstrisinde ağır ekonomik kayıplarla sonuçlanmaktadır <sup>4,6</sup>.

### ETİYOLOJİ

*Orthomyxoviridae* familyasında yer alan influenza viruslar genom yapılarındaki farklılıklara bağlı olarak, *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* ve

*Influenzavirus C* olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır. *Influenzavirus A* insanlar, tektırnaklılar, domuzlar, kanatlılar ve deniz memelilerinde, *Influenzavirus B* insanlar ve foklarda, *Influenzavirus C* ise insan ve domuzlarda infeksiyonlara yol açmaktadır. Atların influenza virusları, *Influenzavirus A* alt grubunda yer alan, zarlı, 80-120 nm çapında, helikal simetrik bir yapı gösteren, negatif polariteli ve 8 segmentten oluşan RNA genomuna sahip virüslerdir. Zarlı virus olmaları nedeniyle konak dışında güneş ışığı ve dezenfektanlarla hızla inaktif olarak infeksiyözitelerini kaybederler. Viral genomu oluşturan 8 gen segmenti 11 virion proteinini (HA, NA, NP, M1, M2, NS1, NEP/NS2, PA, PB1, PB1-F2, PB2) kodlamaktadır. Virus zarı üzerindeki hemaglütinin (HA) ve nöyroaminidaz (NA) yüzey glikoproteinleri virusun alt tipini belirlemektedir <sup>1,7,8</sup>. Tektırnaklıları infekte eden

 İletişim (Correspondence)

 +90 326 2455845/1516

 soydalata@hotmail.com

influenza virusların alt tipleri H7N7 ve H3N8 olarak karakterize edilmiştir <sup>2</sup>. 1980'li yılların ortalarına doğru, H3N8 alt tipinin HA gen sekansının analizleri neticesinde, Avrupa ve Amerika olmak üzere 2 farklı hatta ayrıldığı bildirilmiştir <sup>9,10</sup>. Amerikan hattı, Kentucky/94 ve Newmarket/1/93; Avrupa hattı ise Suffolk/89, Newmarket/2/93 ve Borlange/91 suşlarını içermektedir. Her iki hatta ait suşlar Amerika ve Avrupa kıtasındaki birçok ülkede tespit edilmesine karşın <sup>9</sup>, hatların coğrafi bölgelerde farklılık göstermesi aşı geliştirme çalışmalarında problemlere yol açmaktadır <sup>10</sup>.

HA ve NA yüzey glikoproteinlerinin bazı bölgelerindeki kısmi aminoasit değişimleri (antijenik drift) lokal influenza epidemilerine yol açmaktadır <sup>8</sup>. Salgınlar arasındaki periyotlarda uygulanan aşılamalar bu değişimlerin oluşumunu hızlandırabilmektedir <sup>11</sup>. H3N8 alt tipinde meydana gelen kısmi aminoasit değişimlerinin, H7N7 alt tipine nazaran daha sık olduğu bildirilmiştir <sup>12</sup>. İki farklı türe ait farklı yapıdaki influenza viruslarının aynı anda aynı konağı infekte etmesiyle meydana gelebilecek genetik materyal değişimleri (reassortmantlar) değişik rekombinasyonlar (antijenik shift) ortaya çıkarabilir. Yeni şekillenen virus, influenza pandemilerine yol açabilmektedir <sup>1,8</sup>. HA ve NA genlerindeki değişimler rekombinasyonların temelini oluşturmasına rağmen, atlarda bu güne kadar bu olguya ilişkin bir bulguya rastlanmamıştır <sup>11</sup>.

## EPİZOOTİOLOJİ

İnfluenza benzeri salgınların tarihi 10. yüzyıla kadar uzamaktadır. Atların influenza virusunun, H7N7 (A/equine/Prag/1/56, Alt tip-1) alt tipi 1956 yılında Doğu Avrupa'da <sup>3</sup>, H3N8 alt tipi (A/equine/Miami/1/63, Alt tip-2) ise 1963 yılında Amerika'da bir salgında izole edilmiştir <sup>13</sup>. Son araştırmalarda H7N7 alt tipinin varlığına ilişkin serolojik veriler olmasına rağmen, en son izolasyonları 1980 ve 1989 yıllarındaki salgınlarda gerçekleştirilmiştir <sup>14,15</sup>. Bu nedenle H7N7 virusunun, subklinik formda sirküle olduğu ileri sürülmektedir. H3N8 virusunun neden olduğu büyük salgınlar, İzlanda ve Yeni Zelanda dışında tüm dünyada bildirilmiştir <sup>10,16-20</sup>. H3N8 virusu, 1986-1987 yıllarında Güney Afrika ve Hindistan'da başta eşekler olmak üzere tüm tektırnaklılarda ölümlere yol açmasına karşın <sup>21</sup>, 1989 yılından sonra Avrupa ve Amerika'da aşılanmış hayvanların da içinde olduğu populasyonlarda sporadik olgular şeklinde bildirilmiştir <sup>10</sup>.

Tüm influenza viruslar, alt ve üst solunum yolu epitelinin infekte etmektedir <sup>8</sup>. Virus, hasta hayvanlarla direkt temas, aerosol yol, rüzgar, virusla kontamine ekipman, yem, su kapları ve bakıcılarla nakledilmektedir. Atların influenza virus enfeksiyonunun epidemiyolojisi mevsim, yaş, cinsiyet, ırk, virusun suşu, hayvanın immun sistemi ve populasyonun yapısı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Günümüzde at hareketlerinde havayollarının kullanılması enfeksiyonun dünyanın farklı bölgelerine yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Soğuk mevsimlerde kapalı ortamlarda barındırılan hayvanlarda yakın temasın artması nedeniyle hastalık daha sık görülmektedir <sup>2</sup>. Ayrıca, subklinik veya klinik infekte atların karantina uygulanmaksızın duyarlı bir populasyona girişi akut solunum sistemi enfeksiyonu salgınlarına neden olmaktadır <sup>4</sup>.

İnfluenza virusların bir konakçı türünden farklı bir türe nakli, bu virusların epidemiyolojisi ve ekolojisinin önemli bir özelliğidir <sup>8,22</sup>. Filogenetik çalışmalar ve 1989 yılında Çin'de atlarda ortaya çıkan ağır solunum sistemi enfeksiyonunda izole edilen H3N8 virusunun (Jilin/89) genetik dizilim açısından kanatlı influenza virusu ile benzerliğinin tespit edilmesi, at kökenli H3 geninin uzun bir süre önce kanatlılardan atlara adapte olduğu ve varlığını günümüze kadar sürdürdüğünü göstermektedir <sup>11,19</sup>. At influenza viruslarının gen analizleri neticesinde atlar ve diğer türler arasında virus nakli ispatlanmasına karşın, gen değişimlerinin daha sınırlı olduğunu bildirilmektedir <sup>8,22</sup>. Atların influenza virus enfeksiyonuna ilişkin insanlarda bildirilen tek vakadan izole edilen virus tiplenendirilmemiştir <sup>23</sup>.

## KLİNİK GÖRÜNÜM

Atların influenza virus enfeksiyonunda, tüm duyarlı tektırnaklılarda 1-3 günlük inkubasyon periyodunun ardından, şiddetli kuru öksürük, yüksek ateş (39.4-41.1°C), başlangıçta seröz, ilerleyen dönemlerde mukopurulent nazal akıntı ile karakterize klinik bulgular birkaç saatten birkaç güne kadar devam edebilir. At, tay ve eşeklerde sekonder bakteriyel komplikasyonlar sonucu şekillenen intersitisyel bronkopnömoniler yüksek düzeyde ölümlere yol açmaktadır <sup>1,6,24</sup>. Klinik olarak, H3N8 alt tipinin neden olduğu enfeksiyonlar H7N7'ye göre şiddetli ve pnömotrop karakterdedir <sup>25</sup>. Submandibular lenf yumrularında büyüme, depresyon, ayak ödemleri, myositis, myokarditis nadiren

bildirilen klinik bulgulardır. Aşılı hayvanlarda bulgular daha hafif olarak ortaya çıkmaktadır <sup>13,26</sup>.

### PATOGENEZ ve PATOLOJİ

Virus aerosol yolla organizmaya girdikten sonra, üst ve alt solunum yolları mukozasını infekte etmektedir. İnfeksiyonun 4-6. gününde geniş desiliyasyon alanları ortaya çıkmaktadır. İnfekte hücrelerden tomurcuklanma yoluyla saçılan projeni virus partikülleri, siliyer hareketlerle mukoza üzerine dağılır ve diğer hücreleri infekte eder <sup>1</sup>. Ağır olgularda, solunum yolu mukoza ve siliyalarının rejenerasyonu 32 günü bulabilir <sup>2</sup>. Atların influenza virus infeksiyonunda viremi nadirdir ancak virus solunum yolu epiteli bazal membranını geçerek sirkülasyona girerse myositis, myokarditis, dudak ödemleri ve ensefalitise neden olmaktadır <sup>2,27</sup>.

### İMMUNOLOJİ

Atların influenza virusunun primer replikasyon bölgelerinin nazofarinks, trakea ve alt solunum yolu olması nedeniyle, infeksiyona maruz kalmış hayvanlarda hücresel immun yanıt ve lokal antikor yanıtının değerlendirilmesi gereklidir <sup>26,28</sup>. Humoral ve hücresel immun yanıt, üst solunum yolları mukozasındaki özelleşmiş folikülle ilişkili epitelyum (Follicle associated epithelium-FAE) ve nazal mukoza ile ilişkili lenfoid doku (Nasal mucosa associated lymphoid tissue- NALT) tarafından başlatılır <sup>6</sup>. Humoral immun yanıt, B lenfositler tarafından HA ve NA glikoproteinlerine karşı şekillendirilmiş alt tip spesifik antikorlar tarafından sergilenir. HA glikoproteinine karşı oluşan nötralizan antikorlar, aynı virus suşuyla reinfeksiyona karşı bağışıklıkta önemli role sahiptir <sup>28,29</sup>.

### TEŞHİS VE AYIRICI TEŞHİS

Tektırnaklılarda solunum sistemi infeksiyonlarına neden olan infeksiyöz etkenler arasında atların herpesvirus, rhinovirus, adenovirus ve arteritis virusları, *Streptococcus equi*, *Streptococcus zooepidemicus* ve *Streptococcus pneumoniae* yer almaktadır <sup>1</sup>. İnfluenza virus infeksiyonunun hızlı yayılma ve kuru-derin öksürük özelliği diğer etkenlerin neden olduğu solunum yolu infeksiyonlarından ayırıcı en önemli klinik bulgudur <sup>25</sup>. Aşılı hayvanlarda subklinik infeksiyonlar nedeniyle bu bulguları tespit etmek zordur <sup>13,26</sup>. Atların influenza virus infeksiyonunda virus saçılımının klinik bulguların ortaya

çıkışından 4-5. güne kadar sürmesi nedeniyle, bu süreçte alınan örneklerin hızlı, transport medyum içerisinde ve soğuk zincirde laboratuvara gönderilmesi gerekmektedir <sup>6,25</sup>.

Virus izolasyonu, yeni virus suşlarının belirlenmesi ve aşı içeriklerine eklenmesine yardımcı olması nedeniyle önemlidir. Virus izolasyonu amacıyla 9-12 günlük embriyolu tavuk yumurtası (ETY) ve Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) hücre kültürleri kullanılmaktadır <sup>10,30</sup>. Atların influenza virusunun üretilmesinde ETY hücre kültürlerine nazaran daha fazla tercih edilmesine rağmen, Amerikan hattı izolatların hücre kültürlerinde çoğalmaya daha duyarlı olduğu bildirilmektedir <sup>10</sup>. Alternatif bir yöntem olarak, influenza A virusların nükleoproteinlerindeki benzerlik nedeniyle insan hekimliğinde kullanılan ticari Flu-A enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti atların influenza virus infeksiyonlarının sahadaki teşhisinde kullanılabilir <sup>31</sup>. Bu kit, popülasyondaki infeksiyonun yaygınlığının hızlı bir şekilde belirlenmesi ve yarış atlarında kısa egzersizlere başlama kararının verilmesine katkı sağlamaktadır. Saha kullanımına elverişli olmasına rağmen, antijenik bilgi sağlanmasına olanak tanınamaması ve düşük düzeylerdeki virüsü tespit etmemesi nedeniyle laboratuvar teşhis için uygun değildir <sup>30</sup>. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi viral nükleik asit tespit metotları yüksek duyarlılıkları ve hızlı sonuç veren yöntemler olmaları nedeniyle laboratuvar teşhisinde tercih edilmektedir <sup>5,10,30</sup>.

İnfeksiyonunun serolojik teşhisi ve seroepidemiolojik çalışmalarda, hemagglütinasyon inhibisyon ve single radial hemoliz testleri kullanılmaktadır. Enfeksiyonun teşhisinde antikor tespitine dayalı testler, aşılama ve infeksiyon sonucu oluşan antikorların ayırt edilememesi, 15 gün arayla iki serum örneği alınmasını gerektirmesi ve aşılı hayvanların infeksiyonundan sonra 4 katlı antikor artışının tespit edilememesi nedeniyle yetersiz kalmaktadır <sup>25</sup>. Aşılı hayvanlarda bu ayırımı yapılabilmesi amacıyla, virusun yapısal olmayan NS1 proteinine karşı oluşan antikorların tespitine yönelik bir ELISA kiti geliştirilmiştir. Kit, inaktif aşı uygulanmış hayvanlarda bu proteine karşı antikor yanıtı şekillenmediği için aşılı ve aşılanmamış hayvanları ayırt etmede kolaylık sağlamasına karşın, atenüye canlı aşı ile aşılanan hayvanlarda NS1 proteinine karşı antikor yanıtı oluştuğundan teşhiste yetersiz kalmaktadır <sup>32</sup>.

### MÜCADELE ve KORUNMA

İnfluenza A virus infeksiyonlarının tedavisinde

kullanılan antiviral ilaçlar rimantadin, amantadin, zanamivir ve oseltamivir gibi etken maddeleri içermektedir <sup>2,33</sup>. Antiviral tedavinin etkili olması için virus çoğalmasının erken dönemlerinde tedaviye başlanması gerekmektedir. Buna karşın merkezi sinir sistemindeki yan etkileri, ilaç dirençliliği, sınırlı uygulama alanı, yüksek geliştirme maliyetleri ve düşük finansal dönüşüm gibi dezavantajları nedeniyle henüz sadece veteriner kullanım için lisans almış antiviral maddeler bulunmamaktadır <sup>1,2,33</sup>.

Atların influenza virusu infeksiyonuna karşı virus aşılılarıyla 1960'larda tanışılmış, 1981 yılından itibaren de damızlık ve yarış atı sektörlerinde mecburi aşılama uygulamaya konulmuştur <sup>34</sup>. Günümüzde kullanılan influenza aşılılarıyla aşılanan hayvanlarda infeksiyonun şekillenmesi ve virus saçılımının tespit edilmesi nedeniyle tam bir koruyuculuktan bahsedilmesi mümkün olmamaktadır <sup>6</sup>. Bu nedenle aşılamalarda başlıca hedef, klinik bulguların hafifletilmesi ve saçılan virus miktarının azaltılmasıdır <sup>9</sup>. İnfluenza aşılama programları ülkelerin atçılık dinamikleri, aşı tipi ve üretici firmanın talimatlarına göre farklılık göstermektedir. Günümüzde at influenza aşılama seçenekleri; inaktif virus aşılıları, subünit aşılılar, DNA aşılıları, atenüye canlı virus ve rekombinant vektör aşılılarını kapsamaktadır <sup>6,35</sup>.

Konvansiyonel inaktif aşılılarla oluşturulan korunma, HA glikoproteinine karşı oluşmuş sistemik antikorların düzeyleri ile güçlü bağlantı göstermektedir. Bu aşılılar, mukozal IgA yanıtını ve hücreyel immun yanıtı yeterli düzeyde uyarmamaktadır. İnaktif aşılıların koruma etkinliği, HA antijenine karşı oluşan sistemik IgGa ve IgGb antikor düzeylerine bağlıdır <sup>35,36</sup>. Bu düzey, aşının içerdiği antijenin hazırlanışı, antijenik kütle, adjuvantın niteliği, önceki aşılama veya infeksiyonun zamanı, aşının son dozundan itibaren geçen süre, aşılama zamanındaki antikor titresi, yaş ve maternal antikor varlığı gibi bir çok faktörden etkilenmektedir <sup>37,38</sup>. En önemli faktör ise, aşı suşu ile sahada sirküle olan suş arasındaki genetik benzerlik veya farklılığın ölçüsüdür <sup>9,34</sup>. İnaktif aşılılardaki kısmi korunma 4 hafta ile 7 ay arasında olmaktadır <sup>9,38,39</sup>. Subünit aşılılar, purifiye HA ve NA glikoproteinlerini içermektedir. Bu membran proteinleri adjuvant olarak Quillaja saponin (Quil A) ile hazırlanmakta veya immunstimulan komplekslere (ISCOM) entegre edilmektedir. Ticari olarak mevcut atların influenza virus-ISCOM aşılıları 3. uygulamadan sonra en az 15 ay iyi korunma sağlamaktadır <sup>35,40</sup>.

DNA aşılıları ise, influenza A nükleoproteinini gibi bir immunojeni kodlayan virus genleri eklenmiş plazmid DNA'sı çok küçük miktarlarda kas veya deri içi injekte edilmesiyle uygulanır <sup>6,41</sup>. Aşılama sonrasında T ve B hücrelerini içeren hem koruyucu hem de uzun süreli bir immun yanıt ortaya çıkar. DNA aşılıları, IFN-γ sentezine paralel olarak IgGa, IgGb antikorları ve lenfoproliferatif yanıtı uyarmaktadır. Doğal influenza infeksiyonunun aksine, aşılama sonrasında koruyucu mukozal IgA yanıtı tespit edilememiştir <sup>41</sup>. DNA aşılılarının koruyucu antikor yanıtının mukozal uygulama ile artırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir <sup>42</sup>. DNA aşılılarının, çok az miktarlarda uygulanma gibi avantajları olmasına karşın <sup>43</sup>, uygulama metodlarındaki zorluklar, yabancı bir antijenin devamlı düşük düzeyli ekspresyonu sonucu ortaya çıkabilecek otoimmünite, immuntolerans, anafilaksi ve onkogeneze yol açma gibi olumsuz etkileri kullanım alanlarını kısıtlamaktadır <sup>6,43</sup>.

Atenüye canlı aşılılar genellikle intranasal yolla uygulanmaktadır <sup>35,44</sup>. Atenüye canlı aşı uygulaması ile oluşan bağışıklık doğal infeksiyon sonrasında oluşan bağışıklığa benzerlik göstermektedir <sup>10</sup>. Atenüye canlı aşılılar uzun süreli bağışıklık oluşturmakta ve reinfeksiyonlarda virus saçılımı ve klinik bulguların oluşumunu engellemektedirler. Ancak virusun yüksek mutasyon oranı ve genetik materyal değişimleri sonucunda yeni suşların çok hızlı ortaya çıkışı ve bunlara ilişkin yeterli güvenlik verilerinin sağlanamaması gibi nedenler atenüye aşılıların kullanımlarını sınırlamaktadır <sup>6</sup>. Atlardaki aşı çalışmalarını, spontan nakil olasılığının düşük olması nedeniyle ısı duyarlı ya da soğuğa adapte canlı virus aşılıları üzerinde yoğunlaşmıştır. Soğuğa adapte viruslar düşük ısılarda doku kültüründe üretilen viruslar kullanılarak hazırlanmaktadır. Ticari preparat olarak kullanımda olan soğuğa adapte influenza virus aşılıları soğuk çevre şartlarında lokal ve sistemik immun yanıtı uyarak üst solunum yollarında yüksek etkinlik göstermektedir <sup>6,35,44</sup>. Vaccinia veya kanarya çiçeği virusu ile at influenza virusu rekombinant vektör aşılıları atlarda test edilmiş ve infeksiyona karşı korunmada olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir <sup>45,46</sup>. Ticari preparat olarak kullanılan rekombinant influenza aşılıları seronegatif atlarda ve maternal antikorlara sahip taylarda hücre aracılı immun yanıtı etkili şekilde uyarmaktadır <sup>35,46</sup>.

Günümüzde influenza aşı çalışmalarında, ilk virus infeksiyonunun şekillendiği bölgedeki immun yanıtın uyarımına yönelik immunprofilaktik



ajanların dizaynı akılcı bir yaklaşım olarak görülmektedir<sup>6</sup>. Virusun HA ve NA yüzey glikoproteinlerindeki kısmi aminoasit değişimleri, aşılama ya da primer infeksiyon neticesinde oluşmuş antikörlerin yeni suşla reinfeksiyona karşı koruma etkinliğini engellemektedir. Bu nedenle aşı firmaları tarafından influenza aşılarının formülasyonları surveyans çalışmalarına dayanarak düzenli aralıklarla gözden geçirilmektedir<sup>9,35,37</sup>.

### TAYLARIN ve GEBE KISRAKLARIN AŞILANMASI

Taylarda, doğumu takiben tüm patojenlere karşı ilk savunma mekanizmaları yaşamlarının ilk saatlerinde annelerinden kolostrum ile aldıkları maternal antikörler tarafından oluşturulmaktadır. Maternal antikörler yaşamlarının ilk dönemlerinde önemli bir savunma faktörü olmasına karşın, birçok araştırmacı<sup>37,47</sup> maternal antikörlerin organizmada kalış sürelerini 3-9 ay arasında olduğunu bildirmektedir. Uzun süreli korunma aşılama ile gerçekleşmektedir. Maternal antikörlere sahip taylar, söz konusu antikörler sirkülasyondan uzaklaşana kadar aşılanmamalıdır. Taylarda ilk aşılama zamanı aşı tipine göre de değişiklikler göstermektedir. İnaktif aşılarla ilk aşılanmanın en az 6 aylık, tercihan 9 aylık taylarda uygulanması gerektiği belirtilmektedir. İntranazal yolla uygulanan atenüye canlı aşıların 2 aylık taylarda güvenli olduğu bildirilmesine karşın, aşılamada 11 aylık ve daha ileri yaşlardaki tayların tercih edilmesi önerilmektedir<sup>2</sup>. Bu aşıların 11 aylıktan küçük taylara uygulanması durumunda, ikinci dozun 11. ayda yapılması gerektiği vurgulanmaktadır<sup>2,35</sup>. Kanarya çiçeği-at influenza virus rekombinant vektör aşıları ise maternal antikör varlığına diğer aşı tiplerine nazaran daha az duyarlıdır<sup>6,46</sup>. Dünya hayvan sağlık örgütü (World Organisation for Animal Health=OIE), maternal antikör bulundurmeyen hayvanların ilk aşılamalarının 0, 1 ve 6. aylarda, tekrarlarının da (booster) yılda bir defa yapılmasını önermektedir<sup>5,10</sup>.

Gebe kısıraklarda doğumdan 4-8 hafta önce yapılan aşılamalar, yüksek düzeyde influenza spesifik antikörlerin oluşmasına ve kolostrumla yavruya nakledilecek antikör miktarının artışına neden olduğu için önem arz etmektedir<sup>2,6</sup>.

### TÜRKİYE'DE ATLARIN İNFLUENZA VİRUS İNFEKSİYONU

Türkiye'de atların influenza infeksiyonuna yö-

nelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Türkiye'de atların influenza virus infeksiyonunun ilk verileri, Yılmaz ve ark.<sup>48</sup> tarafından yarış atlarında görülen solunum sistemi infeksiyonu salgınında virusun H3N8 alt tipinin izolasyonu ile ortaya konmuştur. Ataseven ve Daly'nin, Türkiye'nin değişik bölgelerindeki tektırnaklı hayvanlarda yaptıkları seroepidemiolojik çalışmada ise; %31.1 oranında (%4.7'sinde H7N7, %30.8'inde ise H3N8 alt tip spesifik antikörler) seropozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada, türlere göre seropozitiflik oranları at, katır ve eşeklerde sırasıyla %41.8, %12.8 ve %9.4 olarak bildirilmiştir<sup>49</sup>.

### SONUÇ

Günümüzde gelişmiş hayvancığa sahip ülkelerde damızlık at yetiştiriciliği ve at yarışları sektörel faaliyetler olarak değerlendirilmektedir. Bu sektörü etkileyen unsurların başında influenza virusunun da dahil olduğu solunum sistemi infeksiyonları gelmektedir. Damızlık at yetiştiriciliği ve kıtalararası yarış faaliyetleri nedeniyle hızla artan uluslararası at hareketleri, atların influenza infeksiyonunun kontrolünü de karmaşık hale getirmektedir<sup>4</sup>. Global anlamda infeksiyonun kontrolünde başarı sağlanabilmesi; hastalığın epidemiyolojisinin araştırılması, hızlı tanı tekniklerinin kullanılması, korunma ve mücadele prensipleri hakkında bilgi sahibi olunması ile mümkündür. Bu amaçla, iyi planlanmış epidemiyolojik araştırmalar ile ülkemizde infeksiyona ilişkin verilerin ortaya konulması ve infeksiyona yönelik kontrol programlarının belirlenmesi gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. **Newton JR, Mumford JA:** Equine Influenza. **In,** Coetzer JAW, Tustin RC (Eds): Infectious Diseases of Livestocks., 766-774. Oxford University Press, Cape Town, Southern Africa, 2004.
2. **Myers C, Wilson WD:** Equine Influenza. *Clin Tech Eq Prac*, 5, 187-196, 2006.
3. **Sovinova O, Tumova B, Poutska F, Nemeč J:** Isolation of a virus causing respiratory disease in horses. *Acta Virol*, 2, 52-61, 1958.
4. **Mumford JA:** Control of influenza from an international perspective. **In,** Wernery U, Wade JF, Mumford JA, Kaaden O-R (Eds): Proceedings of 8th International Conference on Equine Infectious Diseases, 11-24. R&W Publications Ltd., Newmarket, United Kingdom, 1999.
5. **OIE:** Equine Influenza. Ch.2.5.5: 686-696, 2004.
6. **Paillet R, Hannant D, Kydd JH, Daly JM:** Vaccination against equine influenza: Quid novi?. *Vaccine*, 24, 4047-4061, 2006.
7. **Bouvier NM, Palese P:** The biology of influenza viruses. *Vaccine*, 26, D49-D53, 2008.
8. **Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y:** Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev*, 56,152-179, 1992.

9. **Cullinane AA:** Updating equine influenza strains in a combined equine influenza and herpesvirus vaccine. *Vet J*, 167, 118-120, 2004.
10. **Daly J, Newton JR, Mumford JA:** Current perspectives on control of equine influenza. *Vet Res*, 35, 411-423, 2004.
11. **Daly JM, Lai AC, Binns MM, Chamber TM, Barradeguy M, Mumford JA:** Antigenic and genetic evolution of equine H3N8 influenza A viruses. *J Gen Virol*, 77, 661-671, 1996.
12. **Van Oirschot JT, Masurel N, Huffels ADNH, Anker WJJ:** Equine influenza in the Netherlands during the winter of 1978-1979: Antigenic drift of the A-equi 2 virus. *Vet Q*, 3, 81-84, 1981.
13. **Gerber H:** Clinical features, sequelae and epidemiology of equine influenza. In, Bryans JT (Ed): Proceedings of the Second International Conference on Equine Infectious Diseases., 51-59. Kentucky University Press, Lexington, 1970.
14. **Ismail TM, Sami AM, Youssef HM, Abou Zaid AA:** An outbreak of equine influenza type 1 in Egypt in 1989. *Vet Med J Giza*, 38, 195-206, 1990.
15. **Madic J, Martinovic S, Naglic T, Hajsig D, Cvetnic S:** Serological evidence for the presence of A/equine-1 influenza virus in unvaccinated horses in Croatia. *Vet Rec*, 138, 68, 1996.
16. **Abd El-Rahim JH, Hussein M:** An epizootic of equine influenza in Upper Egypt in 2000. *Rev Sci Tech*, 23, 921-930, 2004.
17. **Borchers K, Daly J, Stiens G, Kreling K, Kreling I, Ludwig H:** Characterisation of three equine influenza A H3N8 viruses from Germany (2000 and 2002): Evidence for frozen evolution. *Vet Microbiol*, 107, 13-21, 2005.
18. **Goto H, Shimizu K, Abe T, Kanamitsu M:** Sero-epidemiological study on equine influenza in Japan. *J Clin Microbiol*, 2, 89-93, 1975.
19. **Guo Y, Wang M, Zheng GS, Li WK, Kawaoka Y, Webster RG:** Seroepidemiological and molecular evidence for the presence of two H3N8 equine influenza viruses in China in 1993-94. *J Gen Virol*, 76, 2009-2014, 1995.
20. **Animal Health Trust:** Equine disease surveillance, April to June 2008. *Vet Rec*, 27, 377-380, 2008.
21. **Uppal PK, Yadav MP, Oberoi MS:** Isolation of A/Equi-2 virus during 1987 equine influenza epidemic in India. *Eq Vet J*, 21, 364-366, 1989.
22. **Crawford PC, Dubovi EJ, Castleman WL, Stephenson I, Gibbs EPJ, Chen L, Smith C, Hill RC, Ferro P, Pompey J, Bright RA, Medina MJ, Influenza Genomics Group:** Transmission of equine influenza virus to dogs. *Science*, 310, 482-485, 2005.
23. **Etchegaray PB:** Influenza equina en Chile (1963-1992). Un posible caso en un ser humano. *Rev Chil Infect*, 22, 47-50, 2005.
24. **Britton AP, Robinson JH:** Isolation of influenza A virus from a 7-day-old foal with bronchointerstitial pneumonia. *Can Vet J*, 43, 55-56, 2002.
25. **Daly JM, Mumford JA:** Influenza infections. In, Lekeux P (Ed): Equine respiratory diseases, [http://www.ivis.org/special\\_books/Lekeux/daly/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/daly/chapter_frm.asp?LA=1), 2001. Accessed: 15.01.2008
26. **Hannant D, Mumford JA, Jessett DM:** Duration of circulating antibody and immunity following infection with equine influenza virus. *Vet Rec*, 122, 125-128, 1988.
27. **Patterson-Kane JC, Carrick JB, Axon JE, Wilkie I, Begg AP:** The pathology of bronchointerstitial pneumonia in young foals associated with the first outbreak of equine influenza in Australia. *Eq Vet J*, 40, 1-5, 2008.
28. **Hannant D:** Immune responses to common respiratory pathogens: problems and perspectives in equine immunology. In, Rosedale PD, Arnold AF, Holmes MA, (Eds): Equine Immunology. *Eq Vet J*, 12, 10-18, 1991.
29. **Ada G, Jones PD:** The immune response to influenza infection. *Curr Top Microbiol Immunol*, 128, 1-54, 1986.
30. **Quinlivan M, Cullinane A, Nelly M, Van Maanen K, Heldens J, Arkins S:** Comparison of sensitivities of virus isolation, antigen detection and nucleic acid amplification for detection of equine influenza virus. *J Clin Microbiol*, 42, 759-763, 2004.
31. **Morley PS, Bogdan JR, Townsend HGG, Haines DM:** Evaluation of Directigen Flu A assay for detection of influenza antigen in nasal secretions of horses. *Eq Vet J*, 27, 131-134, 1995.
32. **Ozaki H, Sugiura T, Sugita S, Imawaga H, Kida H:** Detection of antibodies to the non-structural protein (NS1) of influenza A virus allows distinction between vaccinated and infected horses. *Vet Microbiol*, 82, 111-119, 2001.
33. **Yamanaka T, Tsujimura K, Kondo T, Hobo S, Matsumura T:** Efficacy of oseltamivir phosphate to horses inoculated with equine influenza A virus. *J Vet Med Sci*, 68, 923-928, 2006.
34. **Park AW, Wood JLN, Newton JR, Daly J, Mumford JA, Grenfell BT:** Optimising vaccination strategies in equine influenza. *Vaccine*, 21, 2862-2870, 2003.
35. **Global Surveillance Network for Equine Influenza.** [www.equiflunet.org.uk](http://www.equiflunet.org.uk). 23.10.2008
36. **Nelson KM, Schram BR, McGregor MW, Sheoran AS, Olsen CW, Lunn DP:** Local and systemic isotype-specific antibody responses to equine influenza virus infection versus conventional vaccination. *Vaccine*, 16, 1306-1313, 1998.
37. **Cullinane AA, Weld J, Osborne M, Nelly M, McBride C, Walsh C:** Field studies on equine influenza vaccination regimes in throughbred foals and yearlings. *Vet J*, 161, 174-185, 2001.
38. **Newton JR, Lakhani KH, Wood JLN, Baker DJ:** Risk factors for equine influenza serum antibody titres in young Thoroughbred racehorses given an inactivated vaccine. *Prev Vet Med*, 46, 129-141, 2000.
39. **Mumford JA, Wilson H, Hannant D, Jessett DM:** Antigenicity and immunogenicity of equine influenza vaccines containing a carbomer adjuvant. *Epidemiol Infect*, 112, 421-437, 1994.
40. **Mumford JA, Jessett DM, Rollinson EA, Hannant D, Draper ME:** Duration of protective efficacy of equine influenza immunostimulating complex/tetanus vaccines. *Vet Rec*, 134, 158-162, 1994
41. **Soboll G, Horohov DW, Aldridge BM, Olsen CW, McGregor MW, Drape RJ, Macklin WF, Lunn DP:** Regional antibody and cellular immune responses to equine influenza virus infection, and particle mediated DNA vaccination. *Vet Immunol Immunopathol*, 94, 47-62, 2003.
42. **Lunn DP, Olsen CW, Soboll G, McGregor MW, Drape RJ, Macklin WF, Mc Cabe DE, Swain WF:** Development of practical DNA vaccination strategies for use in horses. In, Wernery U, Wade JF, Mumford JA, Kaaden O-R (Eds): Proceedings of 8th International Conference on Equine Infectious Diseases, 38-43. R&W Publications Ltd., Newmarket, United Kingdom, 1999.
43. **Arda M, Sareyyüpoğlu B:** Nükleik asit aşılı (DNA ve cDNA aşılı). In, Aşılı, Hazırlama Teknikleri, Avantaj ve Dezavantajları, 58-84. İnkansa Matbaacılık Ltd.Şti, Ankara, 2004.
44. **Whitaker-Dowling P, Youngner JS, Chambers TM, Heska Corporation Collaborative Group:** A new intranasal, modified-live virus vaccine for equine H3N8 influenza. *International Congress Series*, 1219, 961-964, 2001.
45. **Edlund Toulemonde C, Daly J, Sindle T, Guigal PM, Audonnet JC, Minke JM:** Efficacy of a recombinant equine influenza vaccine against challenge with an American lineage H3N8 influenza virus responsible for the 2003 outbreak in the United Kingdom. *Vet Rec*, 156, 367-371, 2005.
46. **Minke JM, Edlund Toulemonde C, Diniç S, Cozette V, Cullinane A, Audonnet JC:** Effective priming of foals born to immune dams against influenza by a canarypox-vectored recombinant influenza H3N8 vaccine. *J Comp Pathol*, 137, S76-S80, 2007.
47. **Van Oirschot JT, Bruin G, De Boer-Luytze E, Smolders G:** Maternal antibodies against equine influenza virus in foals and their interference with vaccination. *Zentralbl Veterinarmed B*, 38, 391-396, 1991.
48. **Yılmaz S, Karaman Z, Güler E:** Türkiye’de enflüenza equi enfeksiyonunun ilk defa çıkışı (the first outbreak of equine influenza in Turkey). *Etilik Vet Mikrobiyol Derg*, 5, 5-16, 1985.
49. **Ataseven VS, Daly JM:** Seroepidemiology of equine influenza virus infection in Turkey. *Turk J Vet Anim Sci*, 31, 199-202, 2007.