

## Atların Herpesvirus- 1 Enfeksiyonu

Zafer YAZICI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı,55139, Kurupelit-SAMSUN

### ÖZET

*Equine herpesvirus tip 1 atlarda epidemik ve sporadik solunum sistemi hastalıkları, atıklar ve ansefalitlerle karakterize enfeksiyon oluşturan önemli bir patojendir. Virus, at endüstrisi için ekonomik hasarların nedenidir. At populasyonlarında EHV-1 enfeksiyonunun yayılma riski yüksektir. Bu nedenden dolayı, epidemik EHV-1 enfeksiyonlarının yayılmasının sınırlandırılması ya da önlenmesi için araştırmacılar tarafından pratik ve etkili yollar geliştirilmektedir.*

**Anahtar sözcükler:** *Equine Herpesvirus 1, at, patojenite, latent, atık*

### Equine Herpesvirus 1 Infection

### SUMMARY

*Equine herpesvirus type 1 (EHV-1) is an important pathogen in horses characterized with epidemic and sporadic respiratory disease, abortion and encephalitis. Virus causes economic loss to the horse industry. The risk spread of EHV-1 infection for horse population is high. For this reason, practical and effective ways to limit or prevent spread of epidemic EHV-1 were improved by researcher*

**Key words:** *Equine Herpesvirus 1, horse, pathogenecity, latency, abortion*

### GİRİŞ

Equine herpesvirus tip 1 atlarda solunum sistemi enfeksiyonu, mieloansefalit gibi nörolojik bozukluklarla karakterize bir enfeksiyon meydana getiren, neden olduğu sporadik ve epidemik atıklar sonucu, ekonomik zararlar oluşturan çok önemli bir patojendir (5,10,11,12,20).Günümüzde yaşanan bir çok vakada hem abort oluşturan formu hem de paralitik formu ortak seyretmektedir (1).Özellikle etken, neden olduğu abortlar, nörolojik bozukluklar ve solunum enfeksiyonlarına bağlı şekillenen performans düşüklüğünden dolayı yarış atı yetiştiriciliğinde önemli ekonomik zararlar meydana getirir (5).

EHV-1 ilk olarak ABD' nin Kentucky eyaletinde kırsaklarda şekillenen abortların etkeni olarak tanımlanmıştır.İlerleyen yıllarda dünya genelinde yaygın bir enfeksiyon olarak görülmektedir (5,19).

Bu derlemede, virus ve neden olduğu enfeksiyonla ilgili etiyolojik, epidemiyolojik, klinik semptomlar, teşhis, tedavi ve korunma ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

### Etiyoloji

Enfeksiyon etkeni "*herpesviridae*" familyasının "*alphaherpesviridae*" alt grubunda yer alır ve onun karakteristik özelliklerini gösterir (14).Etken çift iplikçi DNA taşır. EHV-1 DNA' sının moleküler ağırlığı yaklaşık 140 kbp dir (9).EHV-1, ikosahedral simetri gösteren bir kapside sahiptir. Kapsid herpes simpleks virusun (HSV) homologu olan en az 12 farklı glikoprotein taşıyan lipid bir zarfla çevrilmiştir (9).Bu zarfın kolay parçalanabilir olması EHV-1'in çevre şartlarında canlılığını sınırlamakta ve dezenfektanlar karşısında inaktivasyonunu kolaylaştırmaktadır. Virus, hücre kültürlerinde sitopatik etki (CPE) gösteren üreme özelliğine sahiptir (9).Hücre kültürlerinde üretilmesinde

özellikle primer at akciğer böbrek ve testis hücre kültürleri kullanılabilir .Yapılan deneysel çalışmalarda etken sığır orijinli Madin Darby Bovine Kidney (MDBK) ve tavşan orijinli Rabbit Kidney (RK) hücre kültürlerinde de üretilmiştir.(6,13)

### Epidemiyoloji ve transmisyon

Etkene duyarlı türler arasında atlar (equus caballus) ve eşekler (equus asinus) ilk sırayı alır.Virusun duyarlı türlerde yayılması nasal akıntı, aerosol yolla, enfekte hayvan, enfekte yem ve kontamine ekipmanla temas sonucu olur. EHV- 1, vucuda girdikten sonra burun ve gırtlak epitelinde pasajlanır ve inkubasyon periyodu 5-7 gün sürer (15).Abort olmuş fötuslar büyük miktarda enfektif virus taşımaktadırlar.

Yapılan virolojik çalışmalar EHV-1'in özellikle kış aylarda yaygın respiratorik sistem epidemilerine yol açtığını ortaya koymuştur (19).Serolojik çalışmalar sırasında elde edilen kanıtlar, dünya genelinde yaygın bir enfeksiyon oluşturduğunu göstermektedir. Gerek tek başına EHV-1, gerekse de EHV-4 ile ortak olarak oluşturduğu enfeksiyonlar bu güne kadar Avustralya, İngiltere, Japonya, Yeni Zelanda, ABD, Çin ve Kanada başta olmak üzere bir çok ülkede tespit edilmiştir (18).

### Patogenez ve patoloji

Solunum sistemi EHV-1 için doğal giriş yoludur.Virus replikasyonu, solunum sistemi mukozası epitel hücrelerinde olur.Virus, deneysel enfeksiyonlarda 24 saat içinde nasal sekresyonlarda tespit edilebilir. Daha sonra lenfositleri enfekte ederek lokal lenf nodullerine yayılır. Bu durum enfeksiyonun başlamasından sonra 4-6 gün içinde hücrelerle ortak bir viremi gelişmesine neden olur (14).Enfekte atlar, virusu viremi esnasında respiratorik sekresyonlar yoluyla sağlar. Bu dönem enfeksiyöz periyottur ve ortalama 7 gün sürer.Sinir yolu ile merkezi sinir sistemi (SSS) içinde yayılma gösteren ve insan *herpes simplex virus* (HSV), sığırların *bovine*

*herpesvirus 1* (BHV-1), kedilerin *felin herpesvirus 1* (FHV-1) içine alan *alphaherpesvirus* familyasındaki viruslardan farklı olarak EHV-1, MSS içinde hücre ile ortak viremi göstererek yayılır (6). Yine diğer alphaherpesvirusların nöronlarda ölümlere neden olması ve nörotropizmi açık olarak göstermesinin aksine, EHV-1 oldukça yüksek oranda endotelyotropik bir virustur ve vaskulit, tromboz ve nöroparanşimal dokularda sekonder yaralanmaların nedenidir (6,17). Etken, mononükleer hücreler aracılığı ile SSS endotelinde de yayılır (17). Tüm bu farklılıklara rağmen, EHV-1 enfekte atlarda sinirsel yayılımını tamamladıktan sonra trigeminal gangliona yerleşir ve *alphaherpesvirus* gibi latent kalma özelliğini gösterir (12). Latent enfeksiyon siklusu ve aralıklı virus saçılmaları, at popülasyonlarında herpesvirusların sirkülasyon halinde olduğunu ortaya koymaktadır. Taşıyıcı atlarda, aralıklı saçılma duyarlı at popülasyonlarında respiratorik ve nörolojik hastalıkların geliştiğini düşündürmektedir. Taşıyıcı konumda olan atların virüsü saçabilirler ancak bunlarda hem respiratorik hem de nörolojik semptomların görüldüğüne dair bir veri yoktur.

Atlarda yapılan deneysel EHV-1 enfeksiyonlarında nasal, farengial, trakeal epitel ile farengial ve bronşiyal lenf nodullerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri, nekroz ve yangısel değişiklikler dikkati çeker (16). Bu çalışmalar, enfeksiyonun başlangıcında sınırlı bir bronşiolit, interstiyal ödem ve terminal bronşiyollerde nötrofilik infiltrasyon varken, enfeksiyonun ileri evrelerinde mononükleer hücrelerin perivasküler ve peribronşiyal toplanmaları şekillendiği göstermiştir (16).

#### **Klinik**

EHV-1 nedenli enfeksiyonun rhinopnömoni formu genellikle taylarda ve genç atlarda sonbahar ve kış mevsimlerinde üst solunum yolu enfeksiyonu epidemilerine neden olmaktadır. Genel olarak enfeksiyonun inkübasyon periyodu 1 ile 2 gün arasındadır fakat bazen bu süre 10 güne kadar uzanabilir (16).

Enfeksiyon esnasında 38 °C 'ye kadar ulaşan yüksek ateş, burun ve gözyaşı akıntısı, konjunktivit, iştahsızlık, öksürük, kilo kaybı, depresyon gibi semptomlar dikkati çeker. EHV-1 nedenli solunum sistemi bozuklarının görüldüğü taylarda, şiddetli akciğer bozuklukları ile birlikte ender olarak üveyit ve koryoretinit gibi oküler sistem semptomları görülebilir. Çok şiddetli vakalarda ise retinanın tahrip olması sonucu körlük şekillenebilir. Solunum sistemi enfeksiyonlarına bir çok vakada miyeloensefalit, ataksi, parezi ve paraliz gibi nörolojik semptomlarda eşlik eder (16).

EHV-1 enfeksiyonu geçiren gebe kısıraklarda abortlar görülebilir. Gebe kısıraklarda EHV-1 enfeksiyonu sonucu oluşan atıklar genel olarak gebelik döneminin son dört ayında olur (4,16). Eğer yavru intrauterin yaşamda EHV-1 ile enfekte ise, doğduğu zaman zayıf, depresif ve vucut ısısı yüksek olabilir ve birkaç saat içinde ölür (16).

#### **Teşhis**

Laboratuvar tanısında başarılı olmak için şüpheli hayvanlardan materyal toplama tekniklerine, taşıma, saklama ve alınan materyalin işlenmesine özen

gösterilmesi gereklidir. Enfeksiyonun başlamasından sonra 48 saat içinde alınan nasal örneklerde izolasyon şansı oldukça yüksektir. Solunum sistemi sekresyonları mutlaka svapla alınmalı ve alındıktan sonra antibiyotikli transport vasatı içeren kaplara konulmalı ve soğuk zincirle nakledilmelidir. Kan örnekleri en az 10 ml olarak alınmalı soğuk zincirle nakledilmeli ve kesinlikle dondurulmamalıdır. Bu şartlar altında alınan numunelerden hücre kültürlerinde 4-10 gün arasında virus izole edilebilmektedir. Etkenin izolasyonu equine endotel hücre kültürü (EEC), equine testis fibroblast hücre kültürü (ETF), equine embriyonik akciğer ve böbrek hücre kültürleri (EEL ve EEK) gibi primer kültürlerde daha kolaydır; ancak tavşan böbrek (RK) ile sığır böbrek (MDBK) gibi permanent hücre kültürlerinde başarı ile kullanılmaktadır (6,13)

EHV-1 enfeksiyonunun tanısında çeşitli teşhis metotları kullanılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta EHV-4 ile meydana gelecek olan çapraz reaksiyonlardır. EHV-4 ile oluşan yaygın antijenik çapraz reaksiyondan dolayı, EHV-1 ve EHV-4 enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesi konvensiyonel serolojik testlerle zordur (19). Bunun için tip spesifik teşhis metotları kullanılmalıdır. Bunlar içinde en duyarlı olan polimeraz zincir reaksiyonudur (PZR) (13,18). Bunun dışında hücre kültüründe virus izolasyonu, immunfloresans testi, antikor tespiti için serum nötralizasyon, komplement fiksasyon ve tip spesifik ELISA gibi serolojik testler kullanılabilir (3,18, 9). Güvenilebilir bir serolojik sonuç için çift serum numunesi ile çalışmak esastır. Bu amaçla enfeksiyon başladıktan sonra 2-3 gün içinde 1. serum numunesi, yaklaşık 3 hafta sonrada 2. serum numunesi alınmalıdır. Bu serum numunelerinden elde edilecek pozitif sonuçlar akut devrede ve nekroz devresindeki virus spesifik antikorların 4 katı ya da daha fazla orandadır. Serolojik çalışmalarda aşılama yapılmışsa mutlaka aşı bilgileri göz önünde bulundurulmalıdır (1)

Postmortem EHV-1 teşhisi virus izolasyonu, immunohistokimya, PZR ya da histopatolojik olarak otopsi esnasında toplanan akciğer, karaciğer, dalak ve yeni doğan taylar ile atık fotusların timuslarından ve nörolojik semptomlarla seyreden vakalar beyin dokularından yapılabilir (1).

Ayırıcı teşhis açısından EHV-1, EHV-4, atların viral arteritisi, adenovirus, rhinovirus ve influenzavirus enfeksiyonlarından ayırtedilmelidir.

#### **Tedavi ve Korunma**

Enfeksiyonun tedavisi yoktur. Enfekte atlarda semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanır (17). Yüksek ateş görülen hayvanlarda antipiretiklerin uygulanması, sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla herhangi bir komplikasyonun önüne geçmek için antibiyotik uygulanması ve iştahsızlık ile yetersiz beslenmenin görüldüğü hayvanlarda sıvı ve elektrolit tedavisi yapılması gerekir. EHV-4 nedenli ortak vaskulitlerde ve solunum sistemi hastalıkları ile öteki yumuşak doku yaralanmalarında nonsteroidal

antienflamatuvarların ,özellikle dekzametazon, prednizolon tipi kortokosteroidlerin kullanımının endike olduğu savunulmaktadır ancak bu tür ilaçlarının uygulanmasının virüsü tekrar reaktif hale getirip enfeksiyonu indüklemeye riski her zaman mevcuttur (1,17).Asiklik nükleozid türevleri ile antiviral kemoterapi perinatal EHV-1 enfeksiyonlarında mortalite oranını düşürmede faydalıdır(1).Dimetil sülfoksit (DMSO) ve kortikostereoid verilmesi EHV-1 nedeni paralizlerde standart bir uygulamadır.

Enfekte olan atlarda kullanılan ekipmanlar diğerleri için kullanılırken mutlaka etkili dezenfektanlar kullanılarak dezenfekte edilmelidir.

Bir çok türde enfeksiyon oluşturan herpesviruslara karşı etkili bir aşı geliştirmeye çalışılmaktadır.EHV-1 enfeksiyonlarından korunmak içinde aşı uygulamaları vardır (2,7,8).Bu amaçla etkene karşı inaktif edilmiş ve attenüye edilmiş canlı herpesvirus aşılı kullanılmaktadır (2,7).Doğal EHV-1 enfeksiyonları yaşam siklusunun ilk 18 ayında oluşur ve etken bu süre zarfında immun sistemi hazırlayarak trigeminal ganglionlarda yerleşen viral latentlik oluşturur (5,12).Doğal enfeksiyon esnasında komplemanı bağlayan antikorlar (KBA) ile virus nötralizan antikorlar (VNA) yüksek titrelere ulaşır (18). Bunlardan KBA' lar VNA' lara nazaran daha kısa süre etkilidir ( < 3 ay).VNA lar ise daha uzun süreli (> 1 yıl ) kalır (18).İnaktif edilmiş virus aşılarının kullanılması sirkulayonda KBA ve VNA' ların miktarını arttırır. Ancak bu aşılama ile EHV-1 nedeni respiratorik enfeksiyonları önlenemez; kısa süreli immunizasyon sağlanır ve EHV-1 nedeni respiratorik semptomların şiddetini azalır (2,7,20).Aşılması sonrası yavru atma ihtimali olsa bile,bu risk azaltılmıştır. EHV-1 enfeksiyonunda başarılı bir immunizasyon için enfeksiyon mukozal yüzeylerden başlamasından dolayı sitotoksik T-lenfositler, mukozal ve sistemik antikorların kombinasyonundan oluşan bir immun yanıtı ihtiyaç duyulur. Bu nedenle ilk veya tekrar edecek bir EHV-1 enfeksiyonundan korunmada çok daha etkili aşılardan geliştirilmesi şarttır (7).

#### KAYNAKLAR

**1- Allen, GP (2002):**Epidemic disease caused by equine herpesvirus 1:recommendations for prevention and control. Equine Vet.Educ., 14:136-42

**2 Allen GP (2003 ):** Respiratory infections by equine herpesvirus types 1 and 4. In Equine Respiratory Diseases, Lekeux P.International Veterinary Information Service ([www.ivia.org](http://www.ivia.org)),

**3- Daly P, Doyle S (2003):** The development of competitive PCR-ELISA for the detection of equine herpesvirus 1.J.Virol.Methods, 107:237-344

**4- Fenner F (1987):** Herpesviridae.In Veterinary Virology, Academic Press ,London ,359-373

**5- Gilkerson RJ, Whalley, MJ, Drummer , EH; Studdert, JM; Love ,ND (1999):**Epidemiological studies of equine herpesvirus 1(EHV-1) in thoroughbred foals:a review of studies conducted in the Hunter Valley of New

South Wales between 1995 and 1997. Vet Microbiol., 68:15-25

**6- Hasebe R, Kimura T, Nakamura K; Okazaki K; Ochiai K; Wada R; Umemura T (2002):** Passage of equine herpesvirus 1 in suckling mouse brain enhances extraneural virus growth and subsequent hematogenous neuroinvasion.J.Vet.Med.Scie., 10:907-912

**7- Kondo T, Mc Gregor M, Chu Q, Chen D, Horimoto T, Kawaoka Y (2004):** A protective effect of epidermal powder immunization in mouse model of equine herpesvirus 1 infection. Virology, 318: 414-419

**8- Kydd JH, Watrang E, Hannant D (2003) :** Preinfection frequencies of equine herpesvirus 1 specific cytotoxic T lymphocytes correlate with protection against abortion following experimental infection of pregnant mares. Vet. Immunol & immunopathol., 96:207-217

**9- Roizman B (1996): Herpesviridae :** In Virology , 3<sup>rd</sup> Field NB:Eds Lippincott – Raven , 2221-2229

**10- Siedek ME, Whelan M, Edington N, Hamblin A (1999):** Equine herpes virus type 1 infects dendritic cells in vitro:stimulation of T lymphocyte proliferation and cytotoxicity by infected dendritic cells. Vet. Immunol&immunopathol., 67:17-32

**11- Sugara Y, Matsumura T, Kono Y, Honda E; Kida, H; Okazaki K (1997):** Adaptation of equine herpesvirus 1 to unnatural host led to mutation of the gC resulting increased susceptibility of the virus to heparin. Arch.Virol., 142:1849-56

**12- Taouji S, Collobert C, Gicquel B, Sailleau C, Brisseau N, Moussu C, Breuil FM, Pronost, S, Borchers K, Zientara S (2002):** Detection and isolation of equine herpesvirus 1 and 4 from horses in Normandy: an Autopsy study of tissue distribution in relation to vaccination status.J.Vet.Med.B., 49:394-399

**13- Tearle PJ, Smith CK, Platt A, Hannant D, Poynter JN, Mumford J (2003) :**In vitro characterisation of high and low virulence isolates of equine herpesvirus 1 and 4. Res.Vet.Scie., 75:83-86

**14- Van der Meulen MK, Nauwwyck JH, Buddaert W, Penseart, BM (2000):** Replication of equine herpesvirus type 1 freshly isolated equine peripheral blood mononuclear cells and changes in susceptibility following mitogen stimulation. J.Gen.Virol., 81:21-25

**15- Walker C, Packiarajah P, Gilkerson RJ, Love ND, Whalley MJ (1998) :** Primary and challenge infection of mice with equine herpesvirus 1, strain HSV25A. Virus Res., 57:151-162

**16- Walker C, Love ND, Whalley MJ (1999) :** Comparison of pathogenesis of acute equine herpesvirus 1 (EHV-1) infection in the horse and mouse model:a review. Vet Microbiol. , 68: 3-13

**17-Wilkins AP, Henninger R, Reed MS, Del Piero F (2003) :** Acyclovir as treatment for EHV-1 myeloencephalopathy.49 th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, New Orleans Louisiana , Am.Ass.Eq.Practitioners,

**18- Whalley MJ, Foote CE, Love ND; Gilkerson;RJ (2003):**Investigations of equine herpesvirus 1 cycle of infection in Foals.. A report for the Rural Industries Research Development Corporation RIRDC web publication No: W03/006, May 2003

**19- Yasunaga S, Maeda K, Matsumura T, Kai K, Iwata H, Inoue T (1998):**Diagnosis and sero-epizootology of equine herpesvirus type1 and type 4

infection in Japan using a type specific ELISA. J.Vet.Med.Sci., 10: 1133-1137

**20- Zhang Y; Smith MP, Tarbet BE, Osterrieder N, Jennings RS, O'Callaghan JD (1998):** Protective immunity against equine herpesvirus type 1(EHV-1) infection in mice induced by recombinant EHV-1 gD. Virus Res., 56:11-26.