

Deniz Memelilerinde Morbillivirus Enfeksiyonları

Ayşe GENÇAY

Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

Özet: Deniz memelilerinin morbillivirus enfeksiyonları 1987 yılından beri tüm dünya deniz ve okyanusları boyunca bildirilmiştir. İlk kez 1988 de canine distemper virus (köpek gençlik hastalığı virusu, CDV) ile ilişkili bir morbillivirus Kuzey Avrupa kıyıları boyunca tahmini 23.000 liman foku (*Phoca vitulina*) ve gri fokunun (*Halichoerus grypus*) ölümüne sebep olan bir salgının sebebi olarak tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda genetik ve antijenik olarak yakın ilişkili distemper benzeri memeli virusları; dünyadaki çoğu pinniped (yüzgeç ayaklılar) ve cetacea (balinalar) popülasyonunda geniş oranda ölümlere sebep olmuşlardır. Bu derlemede; Akdeniz kıyılarına kadar etkili olan ve güncel olarak saha ve genetik çalışmaları devam eden deniz memeli morbillivirusları hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Deniz memelileri, fok, morbillivirus, yunus

Morbillivirus Infections in Marine Mammals

Summary: Since 1987, Morbillivirus infection of marine mammals has been documented all over the world's seas and oceans. A morbillivirus related to canine distemper virus (CDV) was first identified as the cause of an outbreak affecting approximately 23,000 harbour seals (*Phoca vitulina*) and grey seals (*Halichoerus grypus*) along the northern European coasts in 1988. In later years, genetically and antigenically related distemper-like viruses have caused mass mortality of several pinniped and cetacea populations around the world. In this review it is intended to give information about morbillivirus of marine mammals effective along Mediterranean coasts and for which field and genetic studies continue currently.

Key Words: Dolphin, marine mammals, morbillivirus, seal

Giriş

Morbilliviruslar dünyanın her yerindeki hayvan ve insan popülasyonlarında yaygın halde görülebilen, ekonomik kayıpları meydana getiren önemli enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Morbillivirus* genusu, *Mononegavirales* takımı altındaki *Paramyxoviridae* ailesinin *Paramyxovirinae* alt ailesinin üç alt üyesinden biridir (18, 34).

Morbillivirus virionları zarflı, küresel veya ipliksel tarzda olabilen pleomorfik bir yapıya sahip olup, nükleik asit olarak negatif tek iplikçikli bir RNA içermektedir (5, 20, 21). Virusun çapları 150-250 nm civarında değişmektedir ve nükleokapsit yapısı helikal simetridir. Bu virüsler; RNA genomunda nükleokapsid (N) proteini, fosfoprotein (P), RNA-bağımlı RNA polimeraz, large protein (L), lipid zarfın iç yüzeyinde matriks (M), dış yüzeyinde ise hemagglütinin (H) ve füzyon (F) proteini olarak adlandırılan 6 yapısal protein içerirler (20, 34, 36). Morbilliviruslar yapısal olmayan ve görevleri belirlenememiş C ve V olarak isimlendirilen iki protein daha içermektedir (4, 20). Nötralizasyon ile ilgili epitopların çoğunluğu H proteini üzerinde bulunur. F proteini de antikor aracılıklı viral savunma için kriter olan birkaç epitop taşıyıcıdır (21).

Tüm dünyada değişik canlı türlerinde enfeksiyon oluşturabilen morbilliviruslar 1988 yılına kadar; köpekler ve vahşi karnivorlarda canine distemper (köpek gençlik hastalığı) virusu (CDV), koyun ve keçilerde peste des petits ruminants (küçük ruminantların vebası) virusu (PPRV), sığırlar ve yabani ruminantlarda rinder pest (sığırlar vebası) virusu (RPV), insanlarda measles (kızamık) virusu (MV) olarak gruplandırılmıştır (15). Morbilliviruslar hakkında 1988 yılından sonra yapılan çalışmalarda virüslerin sadece bu türlerde sınırlı kalmadıkları at, kedi türleri ve birçok deniz memelisinde de enfeksiyon oluşturduğu bildirilmiştir.

Dünyadaki tüm deniz, okyanus ve tatlı sularında bulunan deniz memelileri; *Pinnipedia* (yüzgeç ayaklılar), *Cetacea* (balinalar) ve *Sirenia* (deniz inekleri) olmak üzere başlıca üç takımda sınıflandırılmıştır (48). *Pinnipedia* takımında *Phocidae* (fokgiller), *Odobenidae* (morlar) ve *Otariidae* (deniz aslanları) bulunmaktadır (32, 49). Türkiye'nin Ege ve Akdeniz kıyılarında gözlenen tek pinniped türü, dünyada nesli tükenme tehlikesinde 12 memeliden biri olan Akdeniz fokudur (*Monachus monachus*) (12, 32). *Cetacea* takımı; sistematikte dişli balinalar (Altakım: *Odontoceti*) ve dişsiz balinalar (Altakım: *Mysticeti*) olarak ikiye ayrılmaktadır. Dişli balinalar; aralarında *Delphinidae* (yunusgiller), *Phocoenidae* (domuz balıkları) ve bazı küçük balinalarının bulunduğu pek çok türü

içermektedir (47). Tüm cetacealar yaklaşık 78 balina ve yunus türünden oluşmaktadır. Türkiye denizlerinde ise bazıları nadir de olsa toplam 10 tür cetacea gözlenmektedir (Tablo 1) (12).

Yapılan çalışmalarda bilinen morbilliviruslarla yakın ilişkili fakat ayrı sınıflandırmada yer alan deniz memeli morbillivirusları tespit edilmiş; fokgillerde phocid distemper virus (PDV), yunuslarda dolphin morbillivirus (DMV), domuz balıklarında porpoise morbillivirus (PMV) olarak üç ailede isimlendirilmiştir (38, 45). Akdeniz foklarından izole edilen monk seal morbillivirus (MSMV) ve pilot balinalardan izole edilen pilot whale morbillivirus (PWMV) da geçici süre sınıflandırmaya katılmıştır (9, 41). Virus genetiği üzerine yapılan son çalışmalarla, uluslar arası virus taksonomi komitesi tarafından DMV, PMV ve PWMV alt türlerinden oluşan yeni bir cetacean morbillivirus (CeMV) türü tanımlanmıştır. Böylece morbillivirus generusu; CDV, PPRV, RPV, MV, PDV ve CeMV olarak yeniden sınıflandırılmıştır. Morbillivirusların N, F, H sekanslarına göre komşuluk ilişkileri Şekil 1.'de gösterilmiştir (9). Deniz memelilerinin tüm alt gruplarında morbillivirus enfeksiyonları bildirilmemiştir veya çok az değinilmiştir. Türkiye denizlerinde memeli morbillivirüsü bildirilmemiş fakat aynı türlerinin dünya denizlerinde yaşayan populasyonlarında morbillivirus enfeksiyonları tespit edilmiştir (13, 23, 31, 37, 39, 40, 44, 46) (Tablo 1). Deniz memelilerinde morbillivi-

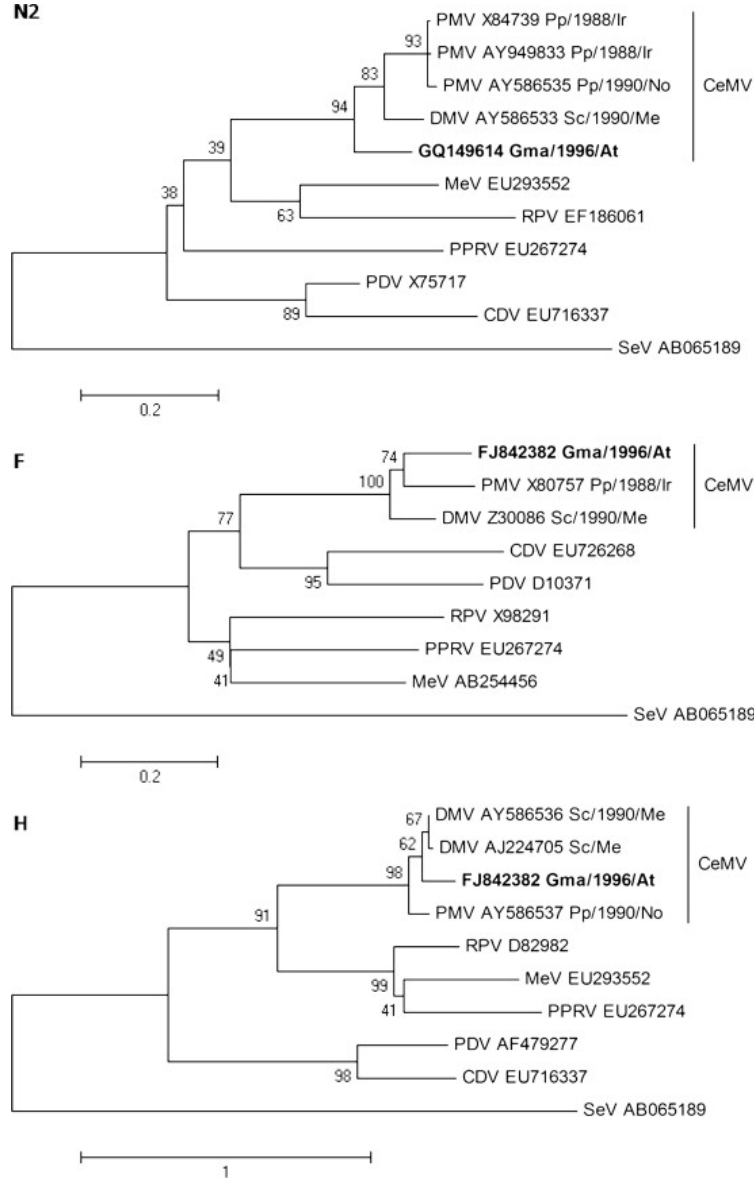
rus epidemileri soyları tükenmekte olan Akdeniz foku (*Monachus monachus*) ve tırtak (*Delphinus delphis*) gibi deniz memelileri açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Deniz inekleri (18) ile buzul bölgelerde yaşayan ve deniz memelisi olarak kabul edilen kutup ayıları üzerine yapılan çalışmalarda serolojik olarak morbillivirus varlığı saptanmıştır (16).

Deniz memelilerinde morbillivirus epidemileri

Son 23 yıl boyunca pinniped türlerinde 1988 ve 2002 yıllarında meydana gelen iki ayrı epidemide sırasıyla tahmini 23.000 ve 30.000 fokun öldüğü düşünülmektedir (22). Cetacea türlerinde ise yine ilki 1987 yılında başlayan en az 14 morbillivirus epidemisi rapor edilmiştir (3). Her iki takımda az sayıda populasyonun karaya vurduğu dönemsel salgınlar sıklıkla bildirilmiştir. Morbillivirusların Kuzey Avrupa ve Sibiryadaki pinniped türleri arasında ölümle seyreden salgınlarının bir sebebi olarak kabul edilmesi ve salgının Akdeniz deniz memelilerini de kitlesel olarak etkilemesi yeni bir çalışma sahası oluşturmuştur (4). Foklarda 1988 salgını sırasındaki distemper enfeksiyonunun orijini ile ilgili pek çok görüş ileri sürülmüştür. Antartika bölgesinde, 1955 yılında kızak köpeklerinde distemper virusu salgını ile aynı zamanda görülen benzer bir olay crabeater foklarında (*Lobondon carcinophagus*) kitlesel ölümlerle seyretmiştir. Bu yüzden

Tablo 1. Türkiye denizlerinde bulunan deniz memelileri (12)

Deniz Memelileri	Türler
Pinnipedia (Yüzgeç ayaklılar)	<i>Monachus monachus</i> (Akdeniz Foku)(31)
	<i>Physeter catodon</i> (Kaşalot)
	<i>Ziphius cavirostris</i> (Küvier balinası) (37)
	<i>Globicephala melas</i> (Siyah yunus) (39)
	<i>Pseudorca crassidens</i> (Yalancı katil balina)
Cetacea	<i>Grampus griseus</i> (Grampus) (44)
Odontoceti	<i>Tursiops truncatus</i> (Afalina) (40)
(Dişli balinalar)	<i>Stenella coeruleoalba</i> (Çizgili yunus)(13)
	<i>Delphinus delphis</i> (Tırtak)
	<i>Phocoena phocoena</i> (Mudur) (46)
Cetacea	
Mysticeti	<i>Balaenoptera physalus</i> (Uzun balina)(23)
(Dişsiz balinalar)	



Şekil 1. Morbillivirusların nükleoprotein (N2), füzyon proteini (F), hemaglutinin (H) sekanslarının komşuluk ilişkilerini gösteren filogramlar. Sırayla: virus ismi, GenBank giriş numarası, enfekte cetacean türü, salgın yılı, salgın coğrafi bölgesi. DMV, dolphin morbillivirus; CeMV, cetacean morbillivirus; PMV, porpoise morbillivirus; PWMV(Gma), pilot whale morbillivirus; PPRV, peste-des-petits-ruminants virus; RPV, rinderpest virus; CDV, canine distemper virus; PDV, phocine distemper virus; MeV, measles virus; SeV, sendai virus; At, Atlantik Okyanusu; Me, Akdeniz; No, Kuzey Denizi; Ir, Danimarka; Sc, *Stenella coeruleoalba*; Pp, *Phocoena phocoena*; Gma, *Globicephala macrorhynchus* (9).

Grönland Adasındaki kızak köpeklerindeki CDV enfeksiyonunun crabeater foklarında salgını başlatmış olabileceği, orijininin de bölgedeki kızak köpeklerinin aşılmasında kullanılan CDV aşı suşu olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda CDV'ye identik antikorların tespit edilmesi bu tahminleri bir ölçüde doğrulamıştır (38). Salgınlar sırasında izole edilen viruslar üzerinde yapılan virolojik, patolojik, serolojik ve genetik çalışmalarda etkenlerin benzer yakınlıkta morbilliviruslar olduğunu gösterilmiştir (3, 9).

Yüzgeç ayaklılarda (*Pinnipedia*) morbillivirus enfeksiyonları

Foklarda ilk morbillivirus enfeksiyonları; 1988 yılında Danimarka'nın Kattegat bölgesindeki liman fokları (*Phoca vitulina*) ve gri fokları (*Halichoerus grypus*) arasında nedeni bilinmeyen ciddi salgınlar şeklinde başlamıştır (24). Ölüm oranları %80'leri bulan salgınlar kısa zamanda Kuzey denizi, Wadden denizi ve Baltık denizine doğru yayılarak o zaman için tahmini olarak 17.000-23.000 fokun ölümüne neden olmuştur (22, 25). Populasyondaki mortalite oranının %22 ve %60 olduğu 2002 salgınında toplam 30.000 civarında fokun öldüğü tahmin edilmektedir (28). Yapılan çalışmalarda 1988 epidemisinde örneklenen fok serumlarında nötralizasyon bazlı peroksidaz (PLA) testi ile CDV'ye karşı yüksek titrede antikor varlığı saptanmıştır (26). Foklardan izole edilen virus üzerinde yapılan antijenik ve genetik çalışmalar hastalık etkeninin CDV benzeri bir morbillivirus olduğunu göstermiş ve etken PDV olarak isimlendirilmiştir (21, 29).

Nesli tükenmekte olan 300 bireylik Akdeniz fokunda 1997 yılında populasyonun yaklaşık %50'sini öldüren morbillivirus epidemisi ortaya çıkmıştır. Ölü Akdeniz foklarından izole edilen bu yeni virusun şaşırtıcı olarak CDV ve PDV'den farklı, ancak DMV ile yakın antijenik ilişkili olduğu bulunmuş ve MSMV olarak isimlendirilmiştir (30, 41). MSMV'nin cetacea ve pinnipedler arasında türler arası morbillivirus geçişi olduğunu gösteren bir kanıt olduğu ileri sürülmüştür (41). Bir yüzgeç ayaklı türü olan morslarda morbillivirus seropozitifliği saptanmış, deniz aslanlarında da CDV izole edilmiştir (7).

Klinik ve patogenezi: Salgınlar sırasında foklarda görülen klinik bulgular CDV enfeksiyonu ile yakın benzerlik göstermekte ve sık sık diğer viral ve bakteriyel sekonder enfeksiyonlarla birlikte seyretmektedir. Karaya vuran foklarda yapılan incelemelerde enfeksiyonun solunum, sindirim ve sinir sistemi hasarları, paranzimal organ ve deride lezyonlar ve abortlarla karakterize olduğu gözlenmiştir. (10, 29, 38). Klinik olarak fokların çoğunda solunum güçlü-

ğü, öksürük, akut pnömoni, mukopurulent okulonal akıntı ve konjuktival konjesyon yaygındır (24). Akciğerlerde şiddetli amfizem ve pnömoni oluşmuştur. Mediastinum ve deri altındaki dokular da ödemli ve amfizemiktir. Bu amfizemden dolayı hayvanlar denize dalamaz, akıntıya kapılıp sürüklenirler ve yeterince beslenemezler (10, 24, 41). Ayrıca enfeksiyon gebelik sezonunda yüksek abort oranlarına sebep olmaktadır. Histopatolojik olarak akciğerlerde bronko-intersitisyel pnömoni, alveoler duvarlarda ödem, konjesyon ve dev hücre oluşumu, alveoler lumenlerde serofibrinöz eksudat, lökosit, makrofaj birikimi, alveoler hemoraji gözlenir. Beyindeki değişiklikler non-supuratif ensefalitis, demiyelinizasyon, serebral korteks nöronlarında dejenerasyon ve nekroz ile karakterizedir. İntrasitoplazmik ve intranükleer asidofilik inklüzyon cisimcikleri yaygın olarak görülür (24). Lenfatik dokularda karakteristik lezyonlar gözlenmekte, T ve B hücreleri virusun lenfositik etkisine maruz kalmaktadır. Bazı vakalarda timus korteksi olgunlaşmamıştır (10).

Teşhis: Enfeksiyonun teşhisi için yapılan ilk serolojik testlerde genelde CDV'ye karşı spesifik antikor taraması yapılmış, bu amaçla nötralizan immüno Floresan (NIF) ve ELISA (29), peroksidaz (PLA) (26), virus nötralizasyon testi (VNT) kullanılmıştır. Virusun izolasyonu için MDCK, Vero, köpek akciğer, makrofaj ve periferik kan mononükleer hücreleri (29) ile fok böbrek hücre kültürleri kullanılabilir (10, 25). Kontras elektron mikroskopi ve direkt IF testleri, reverz transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) (41), nükleik asit hibridizasyon (10, 29) testleri virusun direkt teşhisinde kullanılan diğer metotlardır.

İmmunoloji: Foklarda nötralizan antikorların varlığı enfeksiyonun tekrar oluşmasını engellemek ve virus saçılımının sınırlandırılmasını sağlamak açısından önemlidir. Virusun H ve F glikoproteinleri nötralizan antikorların oluşmasında önemli unsurlardır. H glikoproteinine karşı oluşan immün yanıt türlere spesifiklik gösterirken, F glikoproteini üzerindeki epitoplara karşı oluşan antikorlar farklı morbillivirus türleri arasında geniş çapraz reaksiyonlar göstermektedir (20, 45).

Korunma: Foklarda bağışıklık sağlamak amacıyla canlı CDV aşıları ile yapılan deneysel çalışmalarda aşılanan foklarda respiratorik hastalıklar ve mukopurulent nazal akıntı ile seyreden ve iki hafta içinde ölümlerle sonuçlanan enfeksiyonlar şekillenmiştir. Viral antijenlerin organ dokularında teşhisi sonucu CDV canlı aşılarının foklar için patojen olduğu bulunmuştur. PDV'ye karşı yapılan ilk inaktive aşı çalışmalarından birisi ISCOM (immunsistemi uya-

ran kompleks) ve CDV alt ünitesiyle hazırlanmış aşılarda liman foklarına uygulanmasıdır. Fakat bu aşılarda parenteral repeat doz şeklinde uygulanması sahada kullanımını sınırlandırmıştır. Bununla beraber enfekte olmamış foklarda oral immunizasyon daha tercih edilmiştir. Bu yöntem fokların kuduz karşı immunizasyonu içinde kullanılmıştır. İnaktive CDV aşılı foklarla aşılanan foklarda PDV enfeksiyonuna karşı korunma saptanmıştır (29). ISCOM temel alınarak hazırlanan alt ünite aşılı, virion H ve F membran glikoproteinlerine benzer sentetik peptid aşılarda foklarda denenmiştir (20).

Deniz memelilerini morbillivirus enfeksiyonlarına karşı korumak için rekombinant aşı geliştirme çalışmaları da yapılmaktadır. Foklarda koruyucu bağışıklık oluşturduğu saptanan CDV'nin F geni ve vaccinia virusunun timidin kinaz geninin birleştirildiği rekombinant aşı denemeleri yapılmıştır. Bu foklarda yeterli bağışıklık oluştuğu fakat yan etki olarak ağız boşluğu mukozalarında çiçek nodüllerinin görüldüğü bildirilmiştir (13).

Dişli balinalarda (Mysticeti) morbillivirus enfeksiyonları

Yunuslarda kitlesel karaya vurma ve yüksek ölümle seyreden ilk salgınlar 1987 yılında Atlantik kıyılarındaki şişburunlu yunuslar arasında (38), 1988 ve 1990 yılları arasında Akdeniz'de liman yunusları (*Phocoena phocoena*) arasında ortaya çıkmış ve tahmini 2.500 yunusun ölümüne neden olmuştur. Hollanda sahillerinde 1990 yılında karaya vurmuş olan beyaz gagalı yunusların akciğerlerinde morbillivirus antijenlerinin tespiti ile salgınlardan morbillivirüsün sorumlu olduğu kesin olarak ispatlanmıştır. Yine 1990'lı yıllarda İrlanda sahillerinde ölen domuz balıklarının organlarında morbillivirüs rastlanılmıştır (1). Daha sonra 1991 yılında İtalya'nın güney sahilleri ve Akdeniz'in batı sahilleri boyunca yer alan çizgili yunuslarda (*Stenella coeruleoalba*) geniş kitlesel ölümler gözlenmiş, çok sayıda yunus karaya vurmuştur. Doğu yönünde genişleyen salgın 1992'de Yunan sularından Türkiye sahillerine doğru uzanmıştır (42). Yapılan çalışmalarda bu salgınlardan elde edilen yunus ve domuzbalığı morbillivirüsleri PDV ve CDV'den farklı fakat RPV ve PPRV ile daha yakın ilişkili olduğu bulunmuş (6, 38), enfeksiyon yunuslarda; DMV, domuz balıklarında; PMV olarak isimlendirilmiştir (1, 38). İspanya kıyılarındaki 2006-2007 yılları arasında başlayan epizootide de çok sayıda dişli balina türü ölmüştür.

Klinik ve patogenezi: Karaya vurma, suya dalmama en önemli klinik belirtidir. Çizgili yunuslar üzerinde yapılan patolojik gözlemlerde akut, suba-

kut, kronik enteritis, subakut ve kronik nonpurulent intersitisel hepatitise rastlanılmıştır. Enteritisin kataral, hemorajik veya fibronektik yangıyla karakteristik olduğu bulunmuştur. PMV tespit edilen yunuslarda morbilliviral pnömoni, amfizem, viral ensefalitis, histopatolojik olarak şiddetli subakut ve kronik bronko-intersitisel pnömoni, bronşioler, alveolar ve intersitisel makrofaj infiltrasyonları, nodüller ve diffuz mikrogliozis, merkezi nöroplaji, nöron hücrelerinde inklüzyon cisimciklerine rastlanmıştır (13, 14).

Teşhis: Serolojide yunuslarda morbillivirüsler karşı spesifik antikorların tespiti için indirekt ELISA kullanılmıştır (42, 43). DMV pozitif bulunan yunus serumlarının PPRV'e karşı hazırlanmış indirekt ELISA ile yüksek duyarlılıkta çapraz reaksiyon göstermesi ruminant ve deniz memelisi virüsleri arasındaki benzer antijenik ilişkiyi göstermiştir (43). Virus izolasyonu için Vero, MDCK, MDBK, BHK-21 ve fetal sığır akciğeri (BFL) hücre kültürleri kullanılmaktadır (14). Son yapılan çalışmalarda konak reseptörü olan SLAM genini açığıklayan Vero-SLAM hücre kültürleri kullanılarak morbillivirüslerin izolasyon şansı artırılmıştır (3, 18). Enfekte yunuslarda morbillivirüs antijenlerinin varlığının saptanmasında direkt immunfloresan, ELISA (46), immunperoksidaz, virus nötralizasyon testi kullanılmıştır (43). Morbillivirüslerin sınıflandırılmaları F ve P genlerinin lokalizasyon analizlerinin temel alındığı filogenetik çalışmalarla belirlenmiştir. PMV ve DMV virüslerini saptamak için RT-PCR testi kullanılmış (6, 35) fakat bu iki virüsün hızlı ve ayırıcı tespiti için son çalışmalarda real time RT-PCR tekniği geliştirilmiştir (18).

Dişsiz balinalarda (Odontoceti) morbillivirus enfeksiyonları

Dişsiz balinalarda yapılan morbillivirüs araştırmaları oldukça sınırlıdır. Balinaların genelde 20'li veya daha az gruplar halinde gezmeleri ve diğer memeli türleriyle ilişkilerinin az olması nedeniyle enfeksiyöz hastalıklarının popülasyonda oldukça yavaş yayıldığı düşünülmektedir (23). İlk olarak 1995 yılında Akdeniz'de yetişkin bir winke balinasında (*Balaenoptera acutorostrata*) CDV'ye karşı antikorlar tespit edilmiştir (14). İzlanda sularında 1996 yılında iki fin balinasında DMV'ye karşı spesifik nötralizan antikorlarının bulunması dişsiz balinalarda cetacean morbillivirüslerin varlığını gösteren ilk serolojik çalışmadır (11). Virolojik olarak ortaya konulan ilk kanıtlar ise karaya vurmuş genel besi durumu kötü olan yaklaşık bir yaşlarında iki fin balinasında yapılan incelemelerle ortaya çıkmıştır. CDV ve PDV'ye karşı oluşturulmuş monoklonal

antikorlarla gerçekleştirilen immunoperoksidaz testinde balinaların lenf dokularında spesifik pozitif reaksiyonlar saptanmıştır (23).

Klinik ve patogenezi: Karaya vurma, suya dalmama en önemli klinik belirtidir. Ölü balinalar üzerinde yapılan çalışmalarda sırt yağ tabakası kalınlığının normalin altında olduğu, dorsal kasların solgun, anemik, derialtı dokunun ise ödemli olduğu bulunmuştur. Histopatolojik incelemelerde mezenter ve meme lenf yumrularında geniş eosinofilik inklüzyon cisimcikleri içeren çok çekirdekli dev hücre yapılarına rastlanmıştır (23).

Deniz memelileri morbillivirus enfeksiyonlarını etkileyen iç ve dış faktörler

Morbilliviruslar uzun zamandır foklarda ve diğer deniz memelilerinde ciddi salgınlar meydana getirmektedir. Birçok tür arasında bu salgınlar yüksek mortalitede seyrederek. Salgınlar sırasında farklı fok ve yunus popülasyonlarında ölüm oranlarında farklılıklar göstermesinde viral atenuasyonun, epidemiyolojik faktörlerin ve virusa karşı konak genetik direnç faktörlerinin potansiyel rolleri olduğu düşünülmüştür (19). Yeni yapılan bir çalışmada farklı fok popülasyonlarında mortaliteyi etkilediği düşünülen morbillivirus konak reseptörlerini kodlayan genler arasında yapılan SNP analizinde; sanılan aksine türler arasında gen çeşitliliği ve dirençlilikte önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur (28).

Epidemiyolojik modelleme çalışmalarında cinsiyet, yaş, kondisyon düşüklüğü, mevsim ve coğrafi bölge gibi faktörlerdeki değişikliklerin enfeksiyonun boyutlarını ve mortalitesini etkilediği görülmüştür (27). Yunuslarda 1990 yılında geniş ölümlere sebep olan salgının en virulent fazında yunusların beslenme durumları incelendiğinde lipid rezervuarlarının %60 oranında azaldığı görülmüştür. İklim durumundaki muhtemel değişiklikler, popülasyondaki yoğunluk, yiyecek stokları ve göç modelini içeren diğer ikincil faktörler enfeksiyonu hazırlayıcı faktörler arasındadır (29, 38).

Deniz memelilerinde sıklıkla bulunabilen virus, bakteri ve parazit (14, 33, 37) gibi sekonder enfeksiyonlarında morbillivirus enfeksiyonlarını tetikleyebileceği düşünülmüştür. Yeni yapılan çalışmalarda geçmiş yunus salgınlarının bir kısmında enfeksiyonların herpes virus ile miks seyrettiği bildirilmiş (2, 37), fakat ölümlere katkılarının olmadığı belirlenmiştir (8). Sekonder olarak başka hastalık etkenlerinin de saptandığı salgınlar üzerine yapılan araştırmalarda tüm Koch postulatlarını yerine getirmesi bakımından hastalığın primer sebebinin morbillivirus olduğu doğrulanmıştır (30).

Laboratuvar hayvanlarındaki çalışmalarda çevresel kontaminantlarla enfeksiyöz ajanların kesin ilişkileri ortaya çıkarılmıştır. Memelilerin immun sistemi, yiyecek zincirlerinde birikebilen organoklorinler gibi kalıcı kimyasallar için duyarlı bir hedef olarak kabul edilmiştir (10, 38). Endüstriyel bölgelerdeki sahil sularında yaşayan fok ve yunuslarda ksenobiyotikler yüksek oranda birikerek iskelet deformasyonları, üreme sisteminde toksikasyon ve hormonal değişiklikler, immunsupresyon gibi fizyolojik anormalliklere neden olmaktadır (4, 38). Ksenobiyotikler; morbillivirus enfeksiyonlarına karşı bağışıklıkta önemli rol oynayan T lenfositlerinin cevabında azalma ve NK hücre aktivitesinde düşüşe neden olmaktadır (21). Ksenobiyotiklerin yüksek oranda bulunduğu morbillivirus salgınlarında şiddet ve kapsamında arttığı bilinmektedir (29).

Sonuç olarak deniz memelilerinin morbillivirus enfeksiyonlarının yeni teknolojik gelişmeler doğrultusunda incelenmesine ve sınıflandırılmasına devam edilmektedir. Yunus ve pilot balinalarında 2006-2007 yılları arasında çıkan salgında izole edilen morbillivirusların H genlerinin karşılaştırmalı komple sekans analizlerinde genlerin %100 birbirlerine identik olduğu gösterilmiştir. N geninde ise kısmi yapılabilen sekans analizleri bu morbillivirusların oldukça korunmuş bir proteine sahip olabileceğini göstermiş ve bu açıdan CeMV olarak sınıflandırılmıştır (3). Fok distemper virus ve diğer CeMV'ler vahşi hayat epidemiyolojisi, konak çeşitliliği, tür bariyerini atlama ve viral evrim konularında önemli bir model oluşturmaktadır (28).

Türkiye'de daha önce CDV ve PPRV gibi diğer morbilliviruslarla ilgili çalışmalar yapılmasına rağmen (17, 31), deniz memeli morbillivirusları ile ilgili hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Ege ve Akdeniz kıyılarında 50-100 birey kaldığı tahmin edilen Akdeniz foku ile tırtak nesli tükenen canlılar listesindedir. Akdeniz'de tırtak, çizgili yunus, grampus türleri ile Karadeniz'de mutur, tırtak, afalina türleri ve Akdeniz fokları; balıkçı ağlarına takılma, beslenme problemleri ve kirliliğin etkisiyle hastalanmaktadır, dönem dönem bireysel veya toplu ölümler gözlenebilmektedir (12). Türkiye'de henüz bildirilmemesine rağmen, deniz memelilerinin karaya vurduğu bu gibi durumlarda muhtemel etkenin deniz memelileri morbillivirüsü olabileceği de göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Aguilar A, Raga JA. The striped dolphin epizootic in the Mediterranean Sea. *Ambio* 1993; 22: 524-8.
2. Arbelo M, Sierra E, Esperón F, Watanabe TTN, Bellière EN. Herpesvirus infection with severe lymphoid necrosis affecting a beaked whale stranded in the Canary Islands. *Dis Aquat Organ* 2010; 89: 261-4.
3. Banyard AC, Tiwari A, Barrett T. Morbillivirus infection in pilot whales: strict protein requirement drives genetic conservation. *Arch Virol* 2011; DOI: 10.1007/s00705-011-1042-8.
4. Barrett T, Blixenkrone-Møller M, Domingo M, Harder T, Have P, Liess B, Orvell C, Osterhaus AD, Plana J, Svansson V. Round table on morbilliviruses in marine mammals. *Vet Microbiol* 1992; 33: 287-95.
5. Barrett T, Crowther J, Osterhaus AD, Subbarao SM, Groen J, Haas L, Mamaev LV, Titenko AM, Visser IK, Bostock CJ. Molecular and serological studies on the recent seal virus epizootics in Europe and Siberia. *Sci Total Environ* 1992; 115: 117-32.
6. Barrett T, Visser IK, Mamaev L, Goatley L, van Bresse MF, Osterhaus AD. Dolphin and porpoise morbilliviruses are genetically distinct from phocine distemper virus. *Virology* 1993; 193:1010-2.
7. Barrett T, Wohlsein P, Bidewell CA, Rowell SF. Canine distemper virus in a Californian sea lion (*Zalophus californianus*). *Vet Rec* 2004; 154: 334-6.
8. Bellière EN, Esperón F, Arbelo M, Muñoz MJ, Fernández A. Presence of herpesvirus in striped dolphins stranded during the cetacean morbillivirus epizootic along the Mediterranean Spanish coast in 2007. *Arch Virol* 2010; 155: 1307-11.
9. Bellière EN, Esperón F, Fernández A, Arbelo M, Muñoz MJ, Sánchez-Vizcaíno JM. Phylogenetic analysis of a new Cetacean morbillivirus from a short-finned pilot whale stranded in the Canary Islands. *Res Vet Sci* 2011; 90(2): 324-8.
10. Bergman A, Järplid B, Svensson BM. Pathological findings indicative of distemper in European seals. *Vet Microbiol* 1990; 23: 331-41.
11. Blixenkrone-Møller M, Bolt G, Dannemann Jensen T, Harder TC, Svansson V. Comparative analysis of the attachment protein gene (H) of dolphin morbillivirus. *Virus Res* 1996; 40: 47-56.
12. Dede A, Arda M, Tonay M. 2011. Türkiye'nin Deniz Memelileri. Erişim adresi: http://www.tudav.org/index.php?option=com_content&view=article&id=84%3AAtuerkiyenin-deniz-memelileri&catid=36%3AAbalina-ve-yunus-aratmlar&Itemid=50&lang=tr. Erişim tarihi: 17.08.2011.
13. Di Guardo G, Agrimi U, Amadeo D, McAliskey M, Kennedy S. Morbillivirus infection in a striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) from the coast of Italy. *Vet Rec* 1992; 26: 579-80.
14. Di Guardo G, Agrimi U, Morelli L, Cardeti G, Terracciano G, Kennedy S. Post mortem investigations on cetaceans found stranded on the coasts of Italy between 1990 and 1993. *Vet Rec* 1995; 136: 439-42.
15. Di Guardo G, Marruchella G, Agrimi U, Kennedy S. Morbillivirus infections in aquatic mammals: a brief overview. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005; 52: 88-93.
16. Follmann EH, Garner GW, Evermann JF, McKeirnan AJ. Serological evidence of morbillivirus infection in polar bears (*Ursus maritimus*) from Alaska and Russia. *Vet Rec* 1996; 138(25): 615-8.
17. Gencay A, Oncel T, Karaoğlu T, Sancak AA, Demir AB, Ozkul A. Antibody prevalence to canine distemper virus (CDV) in Stray dogs in Turkey. *Rev Med Vet* 2004; 155(8-9): 432-4.
18. Grant RJ, Kelley KL, Maruniak JE, Garcia-Maruniak A, Barrett T, Manire CA, Romero CH. Expression from baculovirus and serological reactivity of the nucleocapsid protein of dolphin morbillivirus. *Vet Microbiol* 2010; 143(2-4): 384-8.
19. Hall AJ, Jepson PD, Goodman SJ, Harkonen T. Phocine distemper virus in the North and European seas—data and models, nature and nurture. *Biol Cons* 2006; 131: 221-9.
20. Harder TC. Herpesviruses and Morbilliviruses of aquatic and terrestrial carnivores. PhD thesis. Erasmus Univ. And Hannover Vet Sch. Institute of Virology. Virology Program, Hannover-Germany, 1992.

21. Harder TC, Klusmeyer K, Frey HR, Orvell C, Liess B. Intertypic differentiation and detection of intratypic variants among canine and phocid morbillivirus isolates by kinetic neutralization using a novel immunoplaque assay. *J Virol Methods* 1993; 41: 77-92.
22. Härkönen T, Dietz R, Reijnders P, Teilmann J, Harding K, Hall A, Brasseur S, Siebert U, Goodman SJ, Jepson PD, Dau Rasmussen T, Thompson P. The 1988 and 2002 phocine distemper virus epidemics in European harbour seals. *Dis Aquat Organ* 2006; 68(2): 115-30.
23. Jauniaux T, Charlier G, Desmecht M, Haelters J, Jacques T, Losson B, Van Gompel J, Tavernier J, Coignoul F. Pathological findings in two fin whales (*Balaenoptera physalus*) with evidence of morbillivirus infection. *J Comp Pathol* 2000; 123: 198-201.
24. Kennedy S, Smyth JA, Cush PF, Duignan P, Platten M, McCullough SJ, Allan GM. Histopathologic and immunocytochemical studies of distemper in seals. *Vet Pathol* 1989; 26(2): 97-103.
25. Liess B, Frey HR, Zaghawa A. Morbillivirus in seals: isolation and some growth characteristics in cell cultures. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1989; 96: 180-2.
26. Liess B, Frey HR, Zaghawa A, Stede M. Morbillivirus infection of seals (*Phoca vitulina*) during the 1988 epidemic in the Bay of Heligoland. I. Mode, frequency and significance of cultural virus isolation and neutralizing antibody detection. *Zentralbl Veterinarmed B* 1989; 36: 601-8.
27. Lonergan M, Hall A, Thompson H, Thompson PM, Pomeroy P, Harwood J. Comparison of the 1988 and 2002 phocine distemper epizootics in British harbour seal *Phoca vitulina* populations. *Dis Aquat Organ* 2010; 88: 183-8.
28. McCarthy AJ, Shaw MA, Jepson PD, Brasseur SM, Reijnders PJ, Goodman SJ. Variation in European harbour seal immune response genes and susceptibility to phocine distemper virus (PDV). *Infect Genet Evol* 2011; DOI: 10.1016/j.meegid.2011.06.002.
29. Osterhaus AD, Groen J, Spijkers HE, Broeders HW, UytdeHaag FG, de Vries P, Teppema JS, Visser IK, van de Bildt MW, Vedder EJ. Mass mortality in seals caused by a newly discovered morbillivirus. *Vet Microbiol* 1990; 23: 343-50.
30. Osterhaus AD, Groen H, Niesters M, van de Bildt B, Martina L, Vedder J, Vos H, van Egmond B, Abou-Sidi M E, Barham. Morbillivirus in monk seal mass mortality. *Nature* 1997; 388: 838-9.
31. Ozkul A, Akca Y, Alkan F, Barrett T, Karaoglu T, Dagalp SB, Anderson J, Yesilbag K, Cokcaliskan C, Gencay A, Burgu I. Prevalence, distribution, and host range of Peste des petits ruminants virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(7):708-12.
32. Öztürk B. Akdeniz Foku. Anahtar Kitaplar Yayınevi. İstanbul: 1992; p.13- 30.
33. Pehlivanoğlu F, Yardımcı H. Deniz memelilerinin bakteriyel infeksiyonları. *Vet Hek Der* 2007; 78(3): 51-6.
34. Samal SK. Paramyxoviruses of animals. Mahy BWC. Regenmortel MHVV. eds. In: Desk Encyclopedia of Animal and Bacterial Virology. Oxford: Academic Press, 2010; pp. 175-83.
35. Schulman FY, Lipscomb TP, Moffett D, Krafft AE, Lichy JH, Tsai MM, Taubenberger JK, Kennedy S. Histologic, immunohistochemical, and polymerase chain reaction studies of bottlenose dolphins from the 1987-1988 United States Atlantic coast epizootic. *Vet Pathol* 1997; 34: 288-95.
36. Sharma B, Norrby E, Blixenkron-Möller M, Kövamees J. The nucleotide and deduced amino acid sequence of the M gene of phocid distemper virus (PDV). The most conserved protein of morbilliviruses shows a uniquely close relationship between PDV and canine distemper virus. *Virus Res* 1992; 23: 13-25.
37. Soto S, González B, Willoughby K, Maley M, Olvera A, Kennedy S, Marco A, Domingo M. Systemic herpesvirus and morbillivirus co-infection in a striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*). *J Comp Pathol* 2011; DOI: 10.1016/j.jcpa.2011.04.002.
38. Swart RL, Harder TC, Ross PS, Vos HW, Osterhaus AD. Morbilliviruses and morbillivirus diseases of marine mammals. *Infect Agents Dis* 1995; 4: 125-30.
39. Taubenberger JK, Tsai M, Atkin TJ, Fanning TG, Krafft AE, Moeller RB, Kodosi SE, Mense MG, Lipscomb TP. Molecular genetic evidence of a novel morbillivirus in a longfinned pilot whale (*Globicephalus melas*). *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 42-5.

40. Taubenberger JK, Tsai M, Krafft AE, Lichy JH, Reid AH, Schulman FY, Lipscomb TP. Two morbilliviruses implicated in bottlenose dolphin epizootics. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 213–6.
41. Van de Bildt MW, Vedder EJ, Martina BE, Sidi BA, Jiddou AB, Ould Barham ME, Androukaki E, Komnenou A, Niesters HG, Osterhaus AD. Morbilliviruses in Mediterranean monk seals. *Vet Microbiol* 1999; 69(1-2): 19-21.
42. Van Bresse MF, Visser IK, De Swart RL, Orvell C, Stanzani L, Androukaki E, Siakavara K, Osterhaus AD. Dolphin morbillivirus infection in different parts of the Mediterranean Sea. *Arch Virol* 1993; 129: 235-42.
43. Van Bresse MF, Waerebeek KV, Fleming M, Barrett T. Serological evidence of morbillivirus infection in small cetaceans from the Southeast Pacific. *Vet Microbiol* 1998; 59: 89-98.
44. Van Bresse M, Waerebeek KV, Jepson PD, Raga JA, Duignan PJ, Nielsen O, Di Benedetto AP, Siciliano S, Ramos R, Kant W, Peddemors V, Kinoshita R, Ross PS, Lopez-Fernandez A, Evans K, Crespo E, Barrett T. An insight into the epidemiology of dolphin morbillivirus worldwide. *Vet Microbiol* 2001; 81: 287–304.
45. Visser IK, Van Bresse MF, de Swart RL, van de Bildt MW, Vos HW, van der Heijden RW, Saliki JT, Orvell C, Kitching P, Kuiken T. Characterization of morbilliviruses isolated from dolphins and porpoises in Europe. *J Gen Virol* 1993; 74: 631-41.
46. Welsh MJ, Lyons C, Trudgett A, Rima BK, McCullough SJ, Orvell C. Characteristics of a cetacean morbillivirus isolated from a porpoise (*Phocoena phocoena*). *Arch Virol* 1992; 125: 305-11.
47. Wikipedia. Cetacea. Erişim adresi: <http://en.wikipedia.org/wiki/Cetacea>; Erişim tarihi: 15.07.2011.
48. Wikipedia. Marine mammal. Erişim adresi: http://en.wikipedia.org/wiki/Marine_mammal; Erişim tarihi: 15.07.2011.
49. Wikipedia. Pinniped. Erişim adresi: <http://en.wikipedia.org/wiki/Pinniped>; Erişim tarihi: 15.07.2011.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ayşe GENÇAY
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı, Melikgazi-KAYSERİ
E-mail: aysegencay@yahoo.com
Tel: +90 352 207 66 66/29955