

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK VİRAL AJANLARYavuz UYAR¹Alper AKÇALI¹**ÖZET**

Birçok virüs, CDC tarafından olası biyolojik silah ajanı olarak sınıflandırılmıştır. Çiçek, viral ensefalit ve viral kanamalı ateş etkeni olan virüsler, üretimlerinin kolay ve bulaştırıcılıklarının yüksek olması nedeniyle kaygı yaratmaktadırlar. Bu derlemede biyolojik silah olarak kullanılması muhtemel virüslerin genel özellikleri, tanı yöntemleri, tedavileri ve bu ajanlara karşı alınması gereken koruyucu önlemler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Virüs, biyolojik silah, çiçek, ensefalit, hemorajik ateş

VIRAL AGENTS AS BIOLOGICAL WEAPONS**SUMMARY**

Various viral agents have been classified by the CDC as probable biological weapon agent. Viruses such as smallpox virus, viral encephalitis and viral hemorrhagic fever viruses are of concern, since they are highly infectious and relatively easy to produce. In this review, general characteristics, diagnosis, therapy and protective measurements for viruses those can be used as biological weapon has been summarized.

Key Words: Virus, biological weapon, smallpox, encephalitis, hemorrhagic fever

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'ne 11 Eylül 2001'de yapılan terörist saldırı ve akabinde deri ve solunum yolu anthrax (şarbon) vakalarının görülmesinde terörist grupların rol oynadığı ortaya konmuş ve bu tarihten itibaren biyolojik silahlar yeniden dünyanın gündemine gelmiştir (1). Biyolojik silah; saldırı amaçlı kullanılan, insan, hayvan veya bitkilerde çoğalma yeteneğine bağlı olarak hastalık veya ölüme yol açması planlanmış canlı organizmalar veya onlardan elde edilmiş enfeksiyöz materyal olarak tanımlanırken, bu olguya ise biyoterörizm adı verilir (2).

Biyolojik ajanlar savaşlarda ve terörist amaçlı saldırılarda tarih boyunca kullanılmıştır. Bu ajanların kullanımı, Güney Amerika Yerlilerinin zehirli okları gibi çok ilkel dönemlere kadar dayanmaktadır. Ordular ölümlerini, atıklarını, hayvan leşlerini silah olarak kullanmayı denemişler, bunlarla düşmanlarının su ve gıda kaynaklarını kirletmeye çalışmışlardır. XV. yüzyılda Avrupalı

askerler çiçek virüsü ile kontamine edilmiş battaniye ve giysileri, Güney Amerika Yerlilerine vererek bu virüsü biyolojik silah olarak kullanmışlardır. 1757-1767 Fransız-Yerli Savaşı'nda da İngiliz askerleri çiçek virüsü ile kontamine battaniyeleri kullanarak Amerikan Yerlileri arasında çiçek hastalığı salgını çıkartmışlardır. Körfez krizi ile birlikte Irak'ın *Bacillus anthracis*, rotavirus, deveçeçığı virusu, aflatoksin, botulinum toksini, mikotoksinler ve buğday pas hastalığı üzerinde çalıştığı ortaya çıkmıştır (3,4).

Biyolojik savaş araçları, bakteri, protozoa, riketsia, virus ve mantar vb. yaşayan mikroorganizmaları içerdiği gibi bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilen toksinleri de kapsar. Bazı yazarlar toksinleri kimyasal madde olarak kabul ederken, çoğunluğu 1972 yılındaki Biyolojik Silahlar Konvansiyonu'nda belirtildiği gibi biyolojik ajan olarak kabul etmektedir (5).

¹Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Laboratuvar Şefliği, Sıhhiye - Ankara
Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Yavuz UYAR, R.S.Hıfzıssıhha Merk.Bşk. Viroloji Lab.Şef., Sıhhiye - Ankara
Tel: +90 (312) 458 20 00 / 2452 e-posta: yuyar@hotmail.com

ABD'deki Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından biyolojik ajanlar üç kategoriye ayrılmıştır:

Kategori A : Kişiden kişiye bulaşın oldukça kolay olduğu, ölüm oranı yüksek, halk sağlığını tehdit eden, panik ve sosyal kaosa yol açabilecek nitelikteki biyolojik ajanları kapsamaktadır.

Kategori B : Yayılımı, morbidite ve ölüm oranı daha düşük olan ajanları içerir.

Kategori C : Üretimi ve yayılımı kolay, morbidite ve ölüm oranı yüksek olan ajanları kapsamaktadır.

Variola virüsü, viral hemorajik ateş etkeni olan Filovirüsler (Ebola, Marburg virüsleri) ve Arenavirüsler (Lassa, Junin virüsleri) kategori A'da; viral ensefalit virüsleri, Alfavirüsler (Venezuela, doğu, batı at ensefaliti virüsleri) kategori B'de; Nipah virüsü, Tickborne (kene kaynaklı) ensefalit virüsü, Tickborne hemorajik ateş virüsleri ve Hanta virüs gibi yeni ortaya çıkan viral ajanlar ise kategori C'de sınıflandırılmışlardır (1,6).

Hayvanlar ve toprak ürünleri hedef alınarak yapılacak saldırılar ise agroterörizm olarak adlandırılmaktadır. Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu (Office International des Epizooties-OIE) olası agroterörizm ajanlarını iki kategoriye ayırmıştır:

Kategori A : Ulusal sınır tanımadan, sosyoekonomik veya halk sağlığı sorunu oluşturabilecek, uluslararası hayvan ve hayvansal ürün ticareti için büyük önemi olacak tehlikeli ve hızlı yayılan bulaşıcı hastalıkları kapsar.

Kategori B : Sosyoekonomik, halk sağlığı, hayvan ve hayvansal ürünlerin uluslararası ticaretinde önem taşıyacak bulaşıcı hastalıkları içermektedir.

Agroterörizm ajanlarından kategori A'da yer alan viral etkenler; şap virüsü, mavidil virüsü, Newcastle hastalığı virüsü, klasik domuz ateşi virüsü, kanatlı influenza virüsüdür. Kategori B'de yer alan viral etkenlere kuduz, deli dana hastalığı, sığır lökozu, scrapie, maedi-visna, at çiçeği, sazan yaz viremisi, ördek enterit virüsü örnek verilebilir. Agroterörizm ajanlarının üretimi ve kullanımını sırasında saldırganların etkilenme olasılığı bulunmadığından bu tür saldırılar daha kolay gerçekleştirilebilecektir. Ayrıca bu tip saldırılarda,

etkenin doğal kaynaklı olmadığı ayırt edilmesi daha güçtür (7).

CDC biyolojik ajanlar ile ilgili uzun bir liste yayınlamasına rağmen; Ferguson (8) bu listeyi sınırlayarak biyolojik silah olarak kullanılabilir olası ajanları Tablo 1'de verildiği şekilde listelemiştir.

Tablo 1. Sınırlı sayıda viral biyolojik ajanları kapsayan CDC listesi

Viral Biyolojik Ajanlar (Sınırlanmış liste-CDC)
At Morbilivirüsü
Doğu At Ensefalit Virüsü
Ebola Virüs
Güney Amerika Hemorajik Ateş Virüsü grubu
Hanta virus (Pulmoner sendrom oluşturan)
Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü
Lassa Ateşi Virüsü
Marburg Virüsü
Rift Valley Virüsü
Sarıhumma Virüsü
Tick-Borne Ensefaliti (TBE) kompleksi
Variola Major Virüsü
Venezuela At Ensefaliti Virüsü

Peruski (9) potansiyel viral biyolojik ajanları ve bu ajanların tanısında kullanılması önerilen tanı yöntemlerini Tablo 2'deki şekilde özetlemiştir.

Tablo 2. Potansiyel viral biyolojik ajanlar ve tanı yöntemleri

Virüsler	Standard	HHA	ELISA	TRF	PCR
Dengue	Kültür, KF, IFA	X	X		X
Ebola	Kültür, EM, IFA	X		X	
Rift Valley Virüsü	Kültür, IFA		X		X
SARS	Kültür ?		X		X
Variola major	Kültür, EM	X	X		X
West Nile Virüsü	Kültür, Seroloji		X		X
Sarıhumma Virüsü	Kültür, KF, IFA		X		X

KF : Kompleman Fiksasyon,
 IFA : İmmüfloresan Assay,
 EM : Elektron Mikroskopi,
 HHA : Hand-held Assay,
 ELISA : Enzim İmmünsorbent Assay,
 TRF : Time-resolved floresan assay,
 PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu.

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK KULLANILABİLECEK VİRÜSLER

A- ÇİÇEK

A-1. Çiçek Virüsü (Variola Virüsü):

Çiçek virüsü, Orthopoks virüs genusu üyesi, kompleks yapıda çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Orthopoksvirüsler, virüsler içinde en büyük ve kompleks yapıya olanlardır. Maymunçiçeği, vaccinia ve inekçiçeği virüsü de insanları enfekte edebilmektedir, ancak sadece variola virüs insandan insana kolayca bulaşabilmektedir. Zoonotik bir hastalık olan maymunçiçeği, orta ve batı Afrika'da tropikal yağmur ormanlarında saptanmış ancak insanlar arasında kolayca geçtiği gözlenmemiştir. Vaccinia ve inekçiçeği nadiren insandan insana yayılabilir. Variola virüsün bilinen bir hayvan veya insekt rezervuarı veya vektörü yoktur (10).

Çiçek virüsünün vaka-ölüm oranı aşısız toplumlarda %30 veya üzerinde olduğundan, biyolojik silah ajanı olarak kullanımı toplum için tehlikeli bir tehdit oluşturmaktadır (10,11). Somali'de 1977'deki son çiçek (smallpox) vakasının görülmesinden sonra, 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından çiçek hastalığının eradike olduğu ilan edilmiştir. Eradikasyondan sonra DSÖ tarafından, yalnızca CDC ve NPO (Bilimsel ve Üretimsel Birlik-Novosibirsk-Rusya) Laboratuvarlarında virüs stoklarının saklanması için izin verilmiştir (12). 1999 yılında toplanan Dünya Sağlık Asamblesi 2002 yılında bunların da imha edilmesi kararını almıştır. Bununla birlikte, gizli Variola virus stoklarının biyolojik savaş silahı olarak veya biyoterörist amaçlar için kullanılması olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle bütün hekimlerin çiçek hastalığının klinik, epidemiyolojik özelliklerini ve ayırıcı tanı kriterlerini biliyor olması önem kazanmaktadır (13).

Variola enfeksiyonu, variola major ve minör olmak üzere iki farklı klinik oluşturmaktadır. Variola majorde vaka ölüm oranı %30'lara ulaşabilirken, alastrim olarak da adlandırılan variola minörde bu oran %1'in altındadır (2,10). Doğal enfeksiyon virüsün orofaringeal veya respiratuvar mukozaya yerleşmesi ile gerçekleşir. Enfektif dozu 10-100 mikroorganizma gibi çok

düşük olduğu için bulaştırıcılık çok yüksektir. Bulaşma solunum yolundan veya lezyon teması ile gerçekleşir. Bulaşma sonrası ilk dört günde aşılama ile mortalite/morbidite düşürülebilir. Virüsün kuluçka süresi bir-iki haftadır. Virüsün bölgesel lenf nodlarına hareketi ve orada çoğalmasından sonra üçüncü veya dördüncü günde asemptomatik bir viremi gerçekleşir. En yüksek bulaştırıcılık inkübasyon dönemi ile ateşli dönemdedir ve orofarinks ana odaktır. Virüs dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında çoğalır (10,12).

Klinik hastalık 12-14 günlük bir kuluçka dönemi sonrası gerçekleşir. Yüksek ateş, kırılganlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, bazen ağır karın ağrısı veya konfüzyon ile karakterize prodromal dönem görülür. Hastalar bu kuluçka ve prodromal dönemlerde bulaştırıcı değildir. 3-4 gün süren prodromal dönem ardından, orofaringeal mukoza, yüz ve ön kollarda makülopapüler döküntü izlenir. Ağız ve faringeal bölgedeki lezyonlar ülsere olduğundan tükürük sıvısına çok miktarda virüs bulaşı gerçekleşir ve üç haftalık bulaştırıcılık dönemi başlar. Çiçek döküntüsü hızla gövde ve bacaklara yayılır. Lezyonların hepsi aynı seyri gösterir. Döküntü başlangıçta veziküler (hastalığın 3-4.günü), takibinde püstüller (7-9.günler), kurutlanmayı takiben (12-13. günler) kabuklanma şeklindedir. Çiçek vezikülleri dokunulduğunda sert olarak hissedilir. Püstüller tipik olarak halka şeklinde, sert, ağrısız ve deri dokusuna yapıştırlar. Çiçek döküntüleri sentrifugal yayılımı olup, yüz, el ve kollarda yaygındır. El ayası ve ayak tabanında da lezyonlar gözlenebilir. Hastalıkta son kabuğun düşmesi ile bulaştırıcılık dönemi sona ermektedir (3,10).

Ayırıcı tanıda varicella, dissemine herpes zoster, impetigo, eritema multiforme, büllöz pemfigoid, insekt sokması, sekonder sifiliz ve el-ayak-ağız hastalığı akla gelmelidir. En çok benzerlik gösteren suçiçeği (varicella) ile bazı özellikleriyle ayrılır: Suçiçeğinde yeni lezyonlar her birkaç günde bir meydana gelir, farklı gelişim dönemlerindeki döküntüler birarada gözlenir, ayrıca lezyonlar daha yüzeyel olup hiçbir zaman el ayası ve ayak tabanında görülmezler (10).

Çiçek vakalarının %90'ı klinik olarak karakteristik ve endemik alanlarda rahatça tanınabilirse de, hemorajik ve malign formlarının tanınması güç olabilir. Hemorajik formda eritem, takibinde peteşi, deri ve müköz membranlarda kanama ve döküntüden beş veya altı gün sonra ölüm görülür. Çoğunlukla ölümcül olan malign formda ise döküntüler püstüller forma dönüşmez, yumuşak, yüzeysel, ellemeyle kadife hissi veren şekil alır. Eğer hasta yaşarsa lezyonlar kabuklanmadan kaybolurlar, bazı ağır vakalarda ise dermis tabakası soyulur (3,10).

Bir salgın sırasında çiçek hastalığının laboratuvar tanısının konması önemlidir. Biyolojik silah olarak aerosolle kullanımı sonucu oluşan enfeksiyonda kitle taraması için boğaz sürüntüsü ve lezyon örneği alınmalıdır. Ateşli dönemde oluşan antikorlar virüsü kandan elimine eder; bu arada virüs dokularda, özellikle epidermiste depolanmıştır (10).

Hasta numuneleri önceden veya aynı gün aşılanmış, eldiven ve maske takan bir sağlık personeli tarafından toplanmalıdır. Bistirünün kör ucu ile veziküler veya püstüller lezyonlar açılır, içindeki sıvı pamuklu eküvyon çubuğuyla toplanır. Kabuklar penset ile alınabilir. Örnekler ağız kapalı bir tüpe alınır ve kırılmayacak biçimde iç içe yerleşebilen iki kutuya yerleştirilir ve sağlık otoritesinin belirlediği referans laboratuvara önceden haber verilerek gönderilir. Referans laboratuvarında salgının variola virus ile kaynaklandığı kanıtlanırsa, klinikleri uyan diğer vakaların laboratuvar doğrulamasına gerek kalmayabilir (10).

A-2. Laboratuvar Tanısı:

Sağlık Bakanlığı çiçek hastalığının tanısında aşağıdaki laboratuvar bulgularından en az birinin saptanmasını istemiştir (13):

- Klinik örneklerden (deri lezyonundan veziküler sıvı, karaciğer, dalak, akciğer, böbrek otopsi doku örnekleri) yapılan hücre kültürü ve/veya korioallontoik membran kültüründe virusun izolasyonu,
- Elektron mikroskopta virusun izolasyonu,
- Serolojik olarak akut ve konvelesan faz serum örneklerinde 4 kat antikor titre artışının

gösterilmesi (Laboratuvar tanısı yalnızca uluslar arası yetkilendirilmiş merkezlerde konur).

Kan veya deri lezyonlarından alınmış materyalin 12-14 günlük tavuk embriyo-yolarının koryoallontoik membrana inokülasyonu sonrası 2-3 gün içerisinde poks lezyonları görülebilir, lezyonun morfolojisi ile variola veya vaccinia ayrımı mümkündür. Variola virus birçok insan doku kültürü veya faklı hayvan hücrelerinde üretilir. Bu amaçla insan embriyonik hücre serileri veya maymun böbrek hücreleri en çok kullanılanlardır. 5-8 gün içerisinde sitopatik etki gözlenir, takibeden 48 saat içerisinde de eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar (Guarneri cisimleri) belirir (10,13).

Mikroskopik inceleme ile deri lezyonlarından alınmış materyallerden Giemsa boyalı yaymalarda Guarneri inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Elektron mikroskobu ile Orthopoxvirus morfolojisinde viral partiküller saptanabilir (1,10).

Kan, vezikül sıvısı, püstül sıvısı, kurut veya kabukların salin ekstraktları hastalığın farklı evrelerinde çözünür antijenler içerir. Bu antijenler kompleman fiksasyon, immunofloresans ve Ouchterlony teknikleri ile gösterilebilir. Serolojik tanı kompleman fiksasyon veya hemaglutinasyon önleyici antikorlardaki dört kat titre artışının gösterilmesi ile konulabilir. Serolojik cevap immün düzeyleri farklı olan, döküntüsüz seyreden, variola sine eruptione kliniği gösteren hastalarda değişkenlik gösterebilir (10,13).

Çiçek hastalığının hızlı tanısı için virusun PCR ile gösterilmesi mümkündür (10,13).

A-3. Tedavi, Aşı ve Korunma :

Çiçek tanısı alan ve şüphelenilen tüm vakalar acilen karantinaya alınmalı, ev içi veya yüz yüze temas etmiş herkes aşılanmalı ve izleme alınmalıdır. Aerosol yol ile bulaş hızlı olduğundan tanımlanmış vakaların hastaneye yatırılması, nozokomiyal salgına yol açabileceğinden önerilmemektedir.

Çiçek hastalarının virüs partikülü taşıyan materyalleri (kurumuş sıvılar ve kabuklar) oda sıcaklığında bir yıla kadar bulaştırıcılığını koruyabilir. Bulaştırıcılık, +4°C' de birkaç ay, -20°C ile -70°C arasında yıllarca sürebilir. Hastaların

elbiseleri, yatak takımları ve eşyaları dekontamine edilmelidir. İnaktivasyon kloroform veya quaterner amonyum bileşikleriyle sağlanabilir. 10 dakika 60°C'de ısıtma veya otoklavlamada virüsün canlılığını yok eder (14).

Hastalar için destekleyici tedavi dışında çok fazla yapılabilecek bir şey olmadığından evde bakımları yeterlidir. Enfekte hastalara destekleyici tedavi yanısıra nadiren sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Temas sonrasında tercihen ilk 24 saat içinde başlanarak, 3 gün boyunca 0,6 ml/kg IM yolla "vaccinia immunglobulin" verilmesi koruyucu olabilmektedir (10,15).

DNA polimeraz inhibitörü olan cidofovir'in temastan 1-2 gün sonra kullanılması ile çiçek enfeksiyonu önleyebileceği deneysel çalışmalarda gözlenmiştir (16). Ancak bu tedavinin erken dönemdeki aşılardan daha etkin olduğunu gösteren bir bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca intravenöz yoldan verilmesi ağır böbrek hasarı oluşturabilir (10).

Laboratuvar tanısı ile doğrulanmış bir çiçek vakası uluslararası öneme sahiptir ve sağlık otoritesine hızla bildirilmelidir. İndeks vaka ile teması olan ve özellikle aşılanmamış kişiler 17 gün solunum izolasyonu olan karantinaya alınmalıdır. Çiçek vakası ile temas eden veya biyolojik silah olarak maruz kalan herkes hemen aşılanmalıdır (17).

Aşılamada, canlı attenüe virus intradermal yoldan yapılmaktadır. Standart aşı üretimi vaccinia virüsün hayvan derisinde çoğaltılmasıyla gerçekleştirilmektedir. 1970'lerin başlarında tavuk koryoallontoik membran veya primat hücre kültürlerine virüsün ekimi ile modern aşı üretim çalışmaları başlamıştır. Pürifiye çözünür antijenleri içeren bir aşı da mevcuttur. Standart aşı ile koruyucu bağışıklık, aşılama sonrası 7-10 günde başlar. Eğer temas sonrası 3-4 gün içerisinde aşılamaya yapılırsa korunma sağlanabilir. Temastan sonraki 5. günde aşı hastalığı hafifletebilir. Koruyucu bağışıklık 3-7 yıl kadar sürer. Her üç yılda bir aşılamaya yapılırsa kesintisiz bağışıklama sağlanır. Başarılı bir aşılamadan sonraki birinci yılda hafif seyirli çiçek vakaları gözleendiğinden, temas hikayesi olanların yeniden aşılanması

önerilmektedir. Temas riski olan sağlık çalışanlarının her yıl aşılanmaları önerilmektedir. Standart aşı ile aşılamaya güvenli sayılırsa da bazı komplikasyonları bildirilmiştir. Bağışıklık yeterliliği veya ekzamalı hastalarda deri komplikasyonları (eczema vaccinatum) görülebilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar, aşılamaya bölgesinde allerjik reaksiyonlar, vaccinia gangrenosa, aşılamaya bölgesinden virüsün yayılımı ile göz enfeksiyonları, postvaccinal ensefalit ve intrauterin vacciniadır (3,17,18).

Aşılamaya nedeni ile tedavi gerektirmeyen cilt komplikasyonları milyonda 700 kişide gözlenmekte, ağır komplikasyonlar ise ilk aşılamada milyonda 40 kişiden daha azında saptanmaktadır. Her bir milyon doz aşılamada gözlenen ölüm bir kişidir. Aşılamaya hamilelerde, ekzama gibi akut veya kronik deri şikayetleri olanlarda, immünsüpresif kişilerde ve aşı komponentlerine allerjisi olanlarda kontrendikedir(18).

B- ENSEFALİT ETKENLERİ

B-1. Alfa Virüsler

Sivrisinekler ile bulaşan pozitif polariteli RNA virüsleridir. Togaviridae ailesinde yer alırlar. Bulaşma döngüsünde kuşlar, memeliler ve sivrisinekler vardır. Alfa virüsler antijen yapılarına göre altı gruba ayrılmışlardır. En önemlileri Doğu At Ensefaliti (EEE), Batı At Ensefaliti (WEE) ve Venezuela At Ensefaliti (VEE) virüsleridir (19).

İnsandan insana geçişleri nadir gözlenirse de, VEE düşük infektif dozu, kolay üretimi ve aerosolizasyon veya enfekte sivrisineklerle salınımının mümkün olması nedeniyle etkili bir biyolojik silah olarak üzerinde çalışılmıştır. Ayrıca bazı formları olfaktör sinir aracılığıyla merkezi sinir sistemine kolayca yayılabilmesi biyolojik silah olarak etkinliği daha da arttırmaktadır (3).

Bu virüslerle Orta Amerika, Meksika ve nadiren de ABD'de vakalar gözlenir. Tek tırnaklılar çoğalmaları için konaktır ve sivrisinekler de enfeksiyonlar için kaynak teşkil ederler. WEE veya EEE enfeksiyonları klinik olarak VEE enfeksiyonlarından ayrılamazlar. İnsan enfeksiyonları zaman zaman salgın atakları şeklinde tekrarlar, en son 1995 yılında Venezu-

ella ve Kolombiya'da 100.000 kişinin enfekte olduğu bir atak görülmüştür. VEE at popülasyonunda kayıplara yol açabilir. Atlardaki doğal enfeksiyon %30-90 mortalite ile sonuçlanabilir (3,20).

Alfavirüs genusundaki bu üç virüsün nöroin-vazyonu bazen epidemik boyutlarda gözlenirse de, enfeksiyonların çoğunluğu sistemik, viral febril sendromlar olarak ortaya çıkar. Vakalarda ateş, baş ve kas ağrıları görülür. Bu sebeple, muhtemel bir biyolojik silah saldırısında, nörolojik hastalık yanısıra febril hastalıkların ayırıcı tanısında alfavirüsle aklı getirilmelidir. Etkene göre değişmekle birlikte alfavirüs ensefaliti; ateş, baş ağrısı, konfüzyon, disfazi, kasılma nöbetleri, parezi, ataksi, myoklonus ve/veya kranial sinir tutulumu ile karakterizedir (3,17).

B-1. a) Venezüella At Ensefaliti (Venezuelan Equine Encephalitis=VEE) Virüsü

VEE, bir biyolojik silah olarak kullanıldığında tüm insan enfeksiyonları semptomatik olacaktır. Hastalık çok kısa süren kuluçka dönemi sonrası şiddetli ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma ile kendisini gösterir. Fotofobi, boğaz ağrısı, kas ağrısı, kusma da sık gözlenen semptomlardandır. Birkaç gün içerisinde ateş düşer fakat baş ağrısı ve halsizlik bir süre daha devam eder. Olguların yaklaşık %7'sinde ensefalit gelişir ve nörolojik semptomlar görülür. Ensefalit olgularında mortalite oranı yaklaşık % 20'dir (19).

EEE ve WEE'de de benzer klinik gözlenir. Erişkinler nörolojik hastalığın belirmesinden önce 11 gün kadar süren febril sendrom gösterebilirler. Semptomlar sıklıkla bitkinlik, baş ağrısı, ateş ve takibinde bulantı, kusmadır. Viremi febril prodrom döneminde tespit edilebilir. Takip eden birkaç gün içinde, uyku hali veya deliryuma kadar ilerleyen semptomlar koma ile sonlanabilir. Her üç virus ile enfekte hastalarda, febril dönemin başlangıcında lökopeni gözlenirken, daha sonrasında lökositoz görülür. VEE enfeksiyonlarında serum aspartat aminotransferaz seviyeleri sıklıkla yükselir. Santral sinir sistemi tutulumu olan vakalarda, beyin omurilik sıvısında (BOS) $500 \times 10^6/L$ hücre sayısına kadar lenfositik

pleositoz gözlenir. EEE ile enfekte hastalarda lomber ponksiyon açılış basıncı yüksektir ve BOS pleositozu $2 \times 10^6/L$ hücreye ulaşır (20).

B-1. b) Doğu At Ensefaliti (Eastern Equine Encephalitis=EEE) Virüsü

EEE virüsü 1933 yılında atlarda görülen enfeksiyonlardan izole edilmiştir. ABD ve Kanada'da saptanan bu enfeksiyon oldukça nadir görülür. Kuşlar arasında *Culiseta melanura* sivrisineği tarafından bulaştırılmaktadır. Diğer sivrisinekler tarafından kuşlardan alınan virüs, at ve insan gibi son konaklara taşınır (19).

Arbovirüs ensefalitlerinde en ağır olanı EEE enfeksiyonlarında yüksek mortalite ve ağır nörolojik sekel görülür. Vaka ölüm oranları %50-75 civarındadır, ancak asemptomatik veya hafif klinikli hastaların bildirilmeyebileceği de unutulmamalıdır. Sağ kalanların %30 kadarında, kasılma nöbetleri, spastik paralizi, kranyal nöropati gibi nörolojik sekeller kalır (21).

Yaşlılar, bebekler, batakıklar civarında yaşayanlar ve veterinerler risk altındadır. Mayıs ve ekim ayları arasında görülür. Viseral ve pulmoner konjesyon, pnömoni ve beyinde ödem vardır. Yaklaşık bir haftalık kuluçka süresinden sonra, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, fotofobi ve halsizlik saptanır. Bazı hastalarda bu semptomlar birkaç gün sürer ve hastalar iyileşebilir. Bazı hastalarda ise ateş $39^\circ C$ 'ye kadar çıkar, meninks irritasyon bulguları ve beyin ödemi ortaya çıkar (19).

B-1. c) Batı At Ensefaliti (Western Equine Encephalitis=WEE) Virüsü

VEE'de olduğu gibi WEE erişkin insanlarda, atlara ve çocuklara nazaran daha az virulandır, ölüm oranları ve nörolojik sekel daha azdır. EEE'de olduğu gibi, bebekler; yaşlılar WEE enfeksiyonuna daha duyarlıdır ve ağır klinik enfeksiyona ve nörolojik sekel gelişimine bağlı olarak vaka ölüm oranı %10'ları bulabilir. Bazı hastalarda kalıcı motor zayıflık, beyinsel beceri kayıpları, kasılma nöbetleri gözlenebilir, çocuklarda yaş küçüldükçe nörolojik sekel sıklığı da artmaktadır (19,20).

ABD, Kanada, Meksika, Brezilya, Arjantin ve Uruguay'da enfeksiyonlar görülmektedir. Yaşlılar,

yenidoğanlar ve tarımsal alanlarda yaşayanlar risk altındadır. Sivrisineğin uzun uçuş mesafesi olması nedeniyle kentlerde yaşayanlar da enfekte olabilirler. Çok kısa bir kuluçka döneminden sonra baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, kas ağrısı ve halsizlik görülür. Bu semptomlar bir haftadan fazla devam eder. Yenidoğanlarda klinik tablo daha hızlı ve ağır seyreder (19).

B-2. Laboratuvar Tanısı:

Alfavirus ensefalitlerinde spesifik tanı virüs izolasyonu veya serolojik testlerle mümkündür. VEE ve WEE'de virüs izolasyonu akut hastanın boğaz çalkantı sularından gerçekleştirilebilir. Ensefalit semptomları gelişen hastada viremi nadiren saptanabilir. Bu hastalarda, hemagglütinasyon inhibisyon, ELISA veya plak redüksiyon nötralizasyon antikoru hastalığın ikinci haftasında sıklıkla saptanabilir. Akut faz serumlarında IgM antikoru saptanır. Konvalesan serum örneklerinde dört kat titre artımı veya virüs izolasyonu tanı için yeterli ise de diğer alfaviruslerle serolojik çapraz reaksiyonlar nedeniyle nötralizasyon testleri tercih edilmelidir. VEE izolatlarının alt tip ayrımı, çapraz nötralizasyon testleri veya nükleotid dizilim analizi ile yapılabilir. Virüs ensefalit vakalarında BOS'da nadiren izole edilebilirken, postmortem beyin dokusunda sıklıkla saptanabilir (17,20).

Virus ilk 3 gün içinde kandan izole edilebilir. İlerleyen günlerde bu şans azalarak devam eder. PCR akut dönemde elde edilen serum örneklerinde yararlıdır (19).

B-3. Tedavi, Aşı ve Korunma:

Flavivirus enfeksiyonlarından korunmak için vektör mücadelesi şarttır. Hastalığın yayılımını önlemek için sivrisinek kontrolü, çoğalmalarını sağlayan olumsuz koşulların düzeltilmesi, larvasitlerin ve yetişkin sivrisineklere etkili olan ilaçların uygulanması önemlidir. Kişilerin sivrisineklerin yoğun olduğu bölgelerde kapalı giysiler, açık kalan kısımları için ise repellent kullanmaları (permethrin, dietilbetilbezamid vb.) önerilmektedir (19).

Alfavirus ensefalitleri için spesifik tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi, antikon-

vülzan ilaçlar veya havayolunun korunması gibi spesifik semptomlara yönelik olacaktır. WEE ile enfekte hastalarda özellikle önemli bir problem olan yüksek ateş için ateş düşürücü kullanılmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. İnsan ve hayvanlarda yapılan gözlemler, virus nötralizasyon edici antiserum tedavisinin, eğer beyin enfeksiyonu gelişmiş vakalarda, hastalığın ilerlemesini durdurmakta etkili olmadığını göstermiştir. VEE enfekte farelerde IFN- α ile tedavide sağ kalımın artabildiği bildirilmiştir (3,22).

VEE ile enfeksiyon sonrası homolog serotip immünite ömür boyu olsa da, farklı serotipler için çapraz immünite zayıf ya da hiç yoktur ve yeterli immünizasyonun sağlanması için polivalan aşılarının uygulanması gerekmektedir. Hayvanlar için kullanılan canlı TC-83 aşısı vardır. Gerek TC-83 ve gerekse ölü TC-84 aşıları ile deneysel insan çalışmaları yapılmış ve başarılı bulunmuştur (19). TC-83 ile aşılama sonrası %20 kişide ateş, kırgınlık, baş ağrısı gözlenmekte ve bunların yarısında 1-2 gün yatak istirahatini gerektirecek kadar ağır olmaktadır. Deneysel olarak formalin ile inaktive edilmiş VEE, WEE, EEE aşıları bulunmakla birlikte, bunların çoklu enjeksiyon gerektirmesi ve immünojenitesinin zayıf olması dezavantajlarıdır (3,17). Canlı attenüe ve VEE yapısal gen bölgesini kodlayan rekombinant aşılar üzerinde de çalışılmaktadır (23)

C- HEMORAJİK ATEŞ ETKENLERİ

C-1. Arenavirüsler, Bunyavirüsler, Flavivirüsler, Filovirüsler

Lipid zarflı RNA virüsleridir, hayvan veya insekt konak rezervuara gerek duyarlar. Coğrafik olarak özel bölgelere kısıtlıdır ve zoonotik enfeksiyonlara yol açarlar. İnsan hastalıkları nadirdir ve enfekte hayvanların kontamine salya, idrar veya dışkılarına kazara teması veya böcek ısırmasıyla bulaşır. İnsandan insana kontamine doku veya vücut sıvıları ile bulaşları da söz konusudur (3,19,24).

Viral hemorajik ateş (VHA) etkenleri; *filovirüsler* (Ebola ve Marburg virusları), *arenavirüsler* [Lassa ateşi, Güney Amerika hemorajik ateş virüsü (GAHA)], *bunyavirüsler* [Hantavirusler, Rift vadisi ateşi ve Kırım-Kongo

hemorajik ateş virüsü (KKHA)], *flavivirüsler* [Dengue hemorajik ateşi virüs (DHA), kene kaynaklı ensefalit, sarı humma virüsü] olarak sayılabilirler. Rift vadisi ateşi ve sarı hummanın insandan insana geçişi gözlenmemiştir (3,24). Borio ve ark. (24) Biyolojik silah olarak kullanılacak viral hemorajik ateş etkeni virüsleri Tablo 3'te özetlemiştir.

VHA virüslerinin farklı vektör ve rezervuarları vardır. DHA için *Aedes* sivrisinekleri vektör, maymunlar rezervuar görevi görürler, Ebola virüs için kesin bir bilgi yoktur, Marburg virüsünün maymunlarda görüldüğü bildirilmiştir. KKHA için *Hyalomma* keneleri vektör, vahşi hayvanlar rezervuardır. Rift vadisi ateşi için sivrisinekler vektör, koyunlar rezervuar görevi görürler (24).

VHA ajanı ile doğal enfeksiyon belirli coğrafik alan ile sınırlıdır ve insanlara enfeksiyon sıklıkla sivrisinek, kene ısırması veya enfekte hayvanlarla direkt temas veya kontamine aerosoller yoluyla bulaşır. Kontamine tıbbi cihazlarla temas sonrası,

insanlara Ebola virüs bulaşı bildirilmiştir. Ebola/Marburg, KKHA, Lassa ateşi ve Junin virüsünün de insandan insana bulaştığı bilinmektedir (24).

C-1. a) Filoviridae: Ebola ve Marburg Virüsleri

Filovirus ailesi içinde yüksek mortalite ile seyreden kanamalı ateşe neden olan Ebola ve Marburg virüsleri bulunur. Negatif polariteli tek iplikçikli RNA virüsleridir. Ebola virüsünün dört subtipi bulunmaktadır: Zaire, Sudan, Ivory Coast ve Reston. Marburg virüsünün subtipi bulunmamaktadır. Yüksek virulansa sahip olan Filoviruslar oda ısısına oldukça dayanıklı olup 60°C'de 30 dakikada inaktive olurlar (19,24).

Marburg virüsü ilk defa 1967 yılında Almanya (Marburg) ve Yugoslavya (Belgrad)'da maymun böbrek hücre kültürü ile çalışanlarda meydana gelen kanamalı ateş olgularından izole edilmiştir. Bu salgında 31 olgu bildirilmiş ve yedisi hayatını

Tablo 3. Viral Hemorajik Ateş (VHA) Etkenleri

Aile	Genus	Virus	Hastalık	Doğal vektör	Coğrafik dağılım
Filoviridae	<i>Filovirüs</i>	Ebola *	Ebola kanamalı ateşi	Bilinmiyor	Afrika
		Marburg *	Marburg kanamalı ateşi	Bilinmiyor	Afrika
Arenaviridae	<i>Arenavirüs</i>	Lassa *	Lassa ateşi	Rodent	Batı Afrika
		New World Arenaviridae **,*	Yeni dünya kanamalı ateşi	Rodent	Amerika kıtası
Bunyaviridae	<i>Nairovirüs</i>	Crimean-Congo Hemorrhagic Fever	Kırım Kongo kanamalı Ateşi	Kene	Afrika, Orta Asya, Doğu Avrupa, Orta Doğu
	<i>Phlebovirüs</i>	Rift Valley Fever *	Rift Vadisi Ateşi	Sivrisinek	Africa, Arabistan, Yemen
	<i>Hantavirüs</i>	Renal sendromlu hemorajik ateş ajanı	Renal sendromlu kanamalı ateş	Rodent	Asya, Balkanlar, Avrupa
Flaviviridae	<i>Flavivirüs</i>	Dengue	Dengue ateşi, Dengue kanamalı ateşi, Dengue şok sendromu	Sivrisinek	Asya, Afrika, Pasifikler, Amerika
		Yellow fever *	Sarıhumma	Sivrisinek	Afrika, Tropikal Amerika
		Omsk Hemorrhagic Fever *	Omsk kanamalı ateşi	Kene	Orta Asya
		Kyasanur Forest disease *	Kyasanur orman hastalığı	Kene	Hindistan

* Olası biyolojik silah ajanı olabilecek hemorajik ateş etkeni virüsler.

** New World Arenaviridae genusu: Machupo, Junin, Guanarito ve Sabia türlerini içerir.

kaybetmiştir. Marburg ve Ebola virüsü ile bugüne kadar 18 salgın ve yaklaşık 1500 vakanın olduğu bildirilmiştir. Vakalar daha çok Afrika'da saptanmıştır (24).

Marburg enfeksiyonu 1975 yılında Güney Afrika'da üç olgu, 1980 yılında Kenya'da iki olgu olarak tekrar görülmüştür. 1987 yılında ise bu bölgeye giden bir turistte enfeksiyon saptanmış ve turist ölmüştür (19).

1976 yılında Zaire (şimdiki adıyla Kongo Demokratik Cumhuriyeti)'de kontamine şırınga iğnesi yaralanmasıyla 318 kişide Ebola virüs enfeksiyonu oluşmuş ve 85 (%26.7)'i ölmüştür. Perkütan yaralanma ile mortalite oranı çok yüksektir. Filovirüsler mukozal temas ile de bulaşabilmektedir (24). Virüs ismini Zaire'deki küçük bir nehirde almaktadır. İnsanlar arasında yakın temas ve cinsel ilişki yanısıra iğne ve şırıngaların tekrar kullanılmasının hastalığın geçişinde önemli rolü olduğu gözlenmiştir. Ebola virüsü 1977 yılında Zaire, 1979 yılında Sudan'da tekrar görülmüş, 1995 yılında Kikwit (Kongo Demokratik Cumhuriyeti) salgınında 315 hasta tespit edilmiş, bunlardan 244'ü hayatını kaybetmiştir. İnsan derisi ve ter bezlerinde virüs kopya sayısının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastaları takip eden üç sağlık personeli ve fiziki temas olmadan hastaları ziyaret eden beş kişinin de enfekte olduğu belirlenmiştir (19,24). 2000 yılında Uganda'da 224 kişi Ebola salgınında ölmüştür. Kırk sağlık personelinden 22'sine izolasyon önlemleri ve enfeksiyon kontrol kriterleri (uzun koruyucu önlük, eldiven, cerrahi maske, galoş ve gözlük) uygulanmasına rağmen hastalık bulaşmıştır (24).

Marburg ve Ebola virüsleri doğrudan veya damlacık yoluyla geçiş göstermektedir. Filovirüs enfeksiyonlarında sağlık çalışanları her zaman risk altındadır. Ebola virüsünün epidemiler sırasında sağlık personeline geçiş hızının %81 gibi çok yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Aile bireyleri arasında enfeksiyon %5-16 arasında görülmektedir (19).

C-1. b) Arenaviridae: Lassa Virüsü ve New World Arenaviridae Genusu

Lassa ateşi etkeni olan Lassa virüsü ilk olarak

Sirra Leone'de bir kemirici (rodent) cinsi olan Mastomy'den izole edilmiştir. İnsanlarda enfeksiyon, kemiriciler ile yakın temas sonucu ortaya çıkmaktadır. Diğer arena virüslerden farkı insandan insana bulaşabilmesidir. Hastaların vücut sıvıları ile temas eden sağlık personeli arasında nozokomiyal salgınlar görülebilir. Nijerya'da 1969 yılında indeks vakadan nozokomiyal yolla bulaşan ve ciddi pulmoner hastalık gelişen 16 ikincil vaka bildirilmiştir. Bu salgına damlacık yoluyla bulaşın neden olduğuna inanılmaktadır (19,24).

New World Arenaviridae genusu; Machupo, Junin, Guanarito ve Sabia türlerini içerir (24). Arjantin kanamalı ateşi etkeni olan Junin virüsü 1958 yılında Arjantin'de tanımlanmıştır. Yetişkin erkeklerde sonbahar aylarında tarım alanında özellikle mısır tarlalarında çalışanlarda görülür. Kemiriciler rezervuardır, hastalık damlacık yoluyla, kontamine yiyeceklerle ve enfekte hayvanın kan ve dokusuyla temas sonucu bulaşır (19,24). Machupo virüsü Bolivya kanamalı ateşi, Guanarito virüsü Venezuela kanamalı ateşi etkenidir. Sabia virüsü ise Brezilya ve ABD'de laboratuvar çalışanlarında orta derecede kanamalı ateşe neden olmuştur (19).

C.1- c) Bunyaviridae: Rift Valley Virüsü, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü, Hantavirüs

Rift valley virüsü, bunyavirüs ailesinden Phlebovirus genusu üyesidir. Rift Vadisi ateşi enfekte sivrisineklerin ısırması, enfekte hayvan dokularıyla direkt temas veya enfekte hayvan artıklarından virüsün damlacık yoluyla geçişi ile bulaşmaktadır. Hasta materyallerinin damlacık yoluyla sağlık personeline geçişi de olasıdır(24).

Eğer Rift Valley virüsü, biyolojik silah olarak kullanılmış ise evcil çiftlik hayvanlarında (koyun, sığır, buffalo ve keçi) enfeksiyon görülebilir. 1977 yılında Mısır'da ve 2000 yılında Arap Yarımadası'nda viremili çiftlik hayvanlarından sivrisinek vektörlüğüyle geniş bir epizootik epidemi görülmüştür (24). Rift valley virüsünün vektörü olarak ABD'de sivrisineklerin *Aedes*, *Anopholes* ve *Culex* türlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (25).

Kısa bir kuluçka döneminden sonra ateş, kas ağrısı ve halsizlik görülür. Bu bulgular 2-5 gün içinde kendiliğinden iyileşir. Hastaların %10'unda

retinit ve vaskülit gelişir. %1'inde kanama ve sarılık görülebilir. %1'inde ise ensefalit tablosu gelişebilir (19).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virüsü (KKHA), Bünyavirüs ailesinden Nairovirus genusundadır. Afrika, Orta Asya, Doğu Avrupa ve Orta Doğu'da görülmektedir. Doğal vektörü kenelerdir. Hastalık ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı ile başlar. Semptomların ortaya çıkmasından 3-6 gün sonra hastalarda kısa bir iyileşme dönemi ardından kanama ortaya çıkar. Epistaksis, hematemez, melena ve hematüri görülür. Hepatorenal yetmezlik, şok, kanama ve koma gelişir. Mortalite %15-30 arasındadır (1,3,19).

KKHA Türkiye'nin de içinde olduğu yaklaşık 40 ülkeden rapor edilmiştir. Ülkemizde ilk olarak 2002-2003 yıllarında 19 şüpheli hastadan alınan 6 serum örneğini de KKHA virüsüne karşı oluşan IgM pozitif olarak bulunmuş ve iki örnekten virüs izole edilmiştir (26).

Hantavirüs enfeksiyonları, renal sendromlu hantaviral ateş (RSHA) veya hantaviral pulmoner sendrom (HPS) olmak üzere iki farklı klinik gösterirler. Hantavirüsler, fare, rat, tarla faresi gibi kemiricilerin parazitidirler ve arthropodlarla bulaşmazlar. ABD'de izole edilen Sin Nombre, Asya'da izole edilen hemorajik ateşe neden olan Seoul virüs, İskandinav bölgesinde izole edilen Puumala ve Kore, Çin ve Rusya'da ağır formda RSHA'ya neden olan Hantaan virüs gibi farklı türleri saptanmıştır. Epidemiyolojik veriler enfeksiyonların kemirici ısırması veya kemiriciyle yakın temas sonrası gelişebileceğini göstermektedir. İnsandan insana geçiş bildirilmişse de çok nadirdir (3,27).

Tüm dünyada bulunmaları ve laboratuvar şartlarında üretimleri için çok temel viroloji bilgisinin yeterli olması biyolojik silah olarak kullanılabilirliklerini düşündürmektedir. Popülasyonda immünitesinin az olması, farklı türlerinin bulunması, çapraz korunmanın nadir olması, kullanımda aşısının bulunmaması, bu ihtimali daha da arttırmaktadır. Sin Nombre virüsü aerosolize partiküllerle bulaşabildiğinden biyolojik saldırılarda kullanım şansı daha da yüksektir (3).

RSHA ve HPS'deki temel patofizyoloji vasküler disfonksiyondur. RSHA etken olan ajana

göre farklı bulgular gösterebilir. En ağır seyirli RSHA etkenleri Hantaan ve Dobrova virüstür. RSHA klinik bulguları ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, göz ağrısını takiben hipotansiyon, proteinüri ile birlikte oligürik renal yetmezlik ve yoğun hemorajidir. Hantaan veya Dobrova virüs ile mortalite %5-10 civarlarında iken Puumala ile %1'den azdır (3,26).

RSHA vakalarında ribavirin etkili bulunmuşken, HPS'de Sin Nombre virüsüne etkisizdir. RSHA'de ribavirin mortaliteyi, renal yetmezlikteki oligüriyi ve hemoraji riskini azaltmaktadır. HPS için yapılacak tek şey destek tedavisidir. Bulaşın önlenmesinde solunum filtrelerinin kullanımı önerilmektedir. RSHA'ya karşı Asya'da inaktif bir aşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Hantaan virüse karşı aşı çalışmaları bulunmaktadır (3,26).

C-1. d) Flaviviridae: Dengue Ateşi, Sarı Humma, Omsk Kanamalı Ateşi, Kysanur Ormanı Hastalığı

Bu virüs ailesinde Dengue ateşi, Sarıhumma ateşi, Omsk kanamalı ateşi ve Kysanur ormanı hastalığı etkeni virüsler yer almaktadır. Sarıhumma etkeni Yellow Fever virüsü sivrisinekler yoluyla, Omsk kanamalı ateşi ve Kysanur ormanı hastalığı etkeni virüsler ise enfekte kene ısırığı yoluyla geçmektedir. Flavivirüslerin insandan insana geçişi veya nozokomiyal yayılımı rapor edilmemiştir. Damlacık inhalasyonu yoluyla laboratuvar personeline bulaşan enfeksiyon bildirilmiştir (24).

Dengue kanamalı ateşi ve Dengue şok sendromu Dengue virüsünün neden olduğu şiddetli enfeksiyon tipleridir. Yılda yaklaşık 450.000 olgu rapor edilmektedir. Tayland'da oldukça yaygındır (50-300/100.000). Dengue kanamalı ateşi hastalığının temelinde, hastanın daha önce farklı bir Dengue virüs serotipi ile enfekte olması ve bağışık yanıtın ortaya çıkması rol oynamaktadır. Vektör *Aedes aegypti*'dir. Daha çok çocukluk çağında görülmektedir. Kapiller damarlardan sızıntı ve kanama hastalığın temel patolojisidir. Ciddi bir klinik tablodur (3,19,24).

Sarı humma virüsünün bulaşma döngüsünde primatlar ve sivrisinekler yer almaktadır. İnsan-

lara bulaş vektörler (*Aedes aegypti*) aracılığı ile olmaktadır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler saptanır. Ateş, titreme, halsizlik, baş dönmesi, bulantı ilk bulgulardır. Viremik olan bu dönem 3-4 gün sürer. Hastalık 1-2 hafta içinde iyileşme veya ölümle sonuçlanır. Korunmada vektörlerle mücadele ön plandadır. 17D aşısı etkili bir koruma sağlamakta olup tek doz aşısı yeterlidir (19).

Kyasanur orman hastalığı virüsü Hindistan'da izole edilmiş olup her yıl 400-500 vaka bildirilmektedir. Bulaşma döngüsünde *Ixoides* cinsi keneler, kemiriciler ve böcekler bulunur. Ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük, bradikardi, dehidratasyon, gastrointestinal şikayetler ve ağır olgularda kanama görülmektedir. Hindistan'da civciv embriyo fibroblastlarından üretilen formalin ile inaktive edilmiş aşısı kullanılmaktadır (19).

Omsk kanamalı ateşi Sibiry'a'da izole edilmiş olup *Ixoides* cinsi keneler ve kemiriciler bulaşmada rol oynar. Enfekte hayvanın kan ve diğer dokularına temas sonucunda hastalık insanlara da bulaşmaktadır. Kene ısırığı sonucu sporadik olgular bildirilmektedir. Özgül aşısı bulunmamaktadır (19).

C-2. Laboratuvar Tanısı:

Viral hemorajik ateş etkeni virüslerin tanısı Kırım-Kongo kanamalı ateşi ve Rift vadisi ateşinde antijen tespiti ile mümkündür. PCR kullanılarak Dengue kanamalı ateşi ve Ebola virüsü saptanabilir. İnsanlardan hantavirusların kültüre edilmesi oldukça zordur ve laboratuvar personeli için de risk teşkil eder. HPS tanısında cins veya tip spesifik primerlerin kullanıldığı PCR kullanılabilir (28).

Tanıda seroloji temel alınır, izole vakalarda ve geniş seroprevalans çalışmalarında enzim immüno testler duyarlıdır (3). Serolojik olarak (*immünfloresans* veya *ELISA*) Ebola/Marburg, Rift vadisi ateşi, Lassa ateşi, GAHA tanısı

konabilir. Elektron mikroskopisi veya kültür ile de tanımlanmaları mümkündür. DHA dışında biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvarlarda çalışılmaları gereklidir (3,9,17,24).

C-3. Tedavi, Aşı ve Korunma:

Dengue kanamalı ateşi dışında hastaların kan ve vücut sekresyonları yoğun miktarda VHA virüsü içerebileceğinden hastane enfeksiyonlarının kontrolü önem kazanır. VHA şüpheli hastalar gözlemlendiğinde sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, sağlık çalışanları eldiven, maske, gözlük gibi kişisel korunma önlemleri almalı, VHA hastalarının diğer hastalardan ayrılması sağlanmalıdır. Yoğun tedaviye rağmen VHA hastalarında mortalite oranı komplikasyon gelişmemiş Dengue vakalarında %1 iken Ebola'da %90'lara kadar çıkabilmektedir (17,29).

Arjantin hemorajik ateşi için atenüe canlı bir viral aşının insanlarda ve hayvanlarda etkili olabileceği gösterilmiştir. Lassa ateşi, Ebola ve Dengue ateşi için hayvanlarda deneysel aşısı çalışmaları bulunmaktadır. İmmun serum veya ribavirinin VHA enfeksiyonu etkeni virüslerden korunmayı sağlayabileceğini deneysel olarak gösteren nadir çalışmalar da bulunmaktadır (3).

SONUÇ

Virüslerin biyolojik silah olarak kullanımı, büyük kitleleri etkileyerek toplumsal harabiyete yol açabilecektir. Üretimlerinin yüksek teknoloji gerektirmemesi ve maliyetlerinin düşük olması nedeniyle kötü amaçlı kullanımları her zaman olasıdır.

Bilim adamları viral biyolojik ajanlara karşı her zaman hazır olmalı ve bu ajanların kısa sürede tanısını sağlayacak metotlar ile koruyucu aşı ve tedavi yöntemleri için çaba sarf etmelidirler. Ayrıca ellerinde bu virüsleri bulunduran laboratuvarlar, izolatların güvenliği için özel tedbirler almalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Guarner J, Zaki SR: Histopatoloji ve immunohistokimya biyoterrorizm ajanlarının tanısında. *J Histochem Cytochem* 2006; 54(1): 3-11.
2. Spencer RC, Lightfoot NF: Hazırlanmışlık ve biyoterrorizm yanıtı. *J Infect* 2001; 43: 104-10.
3. Bronze MS, Huycke MM, Machando LJ, Voskuhl GW, Greenfield RA: Viral ajanlar biyolojik silahlar ve biyoterrorizm ajanları. *Am J Med Sci* 2002; 323 (6): 316-25.
4. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM: Biyolojik savaş, tarihsel bakımdan. *JAMA* 1997; 278: 412-7.
5. Hancı İH, Özdemir Ç, Bozbuğ A, Tuğ A: Biyolojik silahlar: Etkileri, korunma yöntemleri. *STED* 2001; 10(9): 330-2.
6. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
7. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB et al: Mikrobiyolojik, biyolojik, ve kimyasal silahlar ve savaş ve terörizm. *Am J Med Sci* 2002; 323: 326-40.
8. Ferguson JR: Biyolojik silahlar ve ABD kanunları. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
9. Peruski LF, Peruski AH: Hızlı tanı testi genomik biyoloji çağı: tanı ve tanımlama için enfeksiyon ajanları ve biyolojik silahlar. *BioTechniques* 2003; 35: 840-6.
10. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett ve ark: Smallpox as a biological weapon. *Medical and public health management. JAMA* 1999; 281: 2127-37.
11. Kletmann WF, Ruoff KL: Biyoterrorizm: Klinik mikrobiyolog için. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 364-81.
12. Arita L: Virolojik kanıtların smallpox eradikasyon programının başarısını göstermesi. *Nature* 1979; 279: 293-8.
13. TC Sağlık Bakanlığı: Bulaşıcı Hastalıkların Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Surveyans ve Laboratuvar Rehberi, 4.Baskı, Ankara, 2005: 79-88.
14. Moss B: Poxviridae: The viruses and their replication. In Fields BN et al. (Eds), *Fields Virology*. 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 2640-71.
15. Breman J, Henderson D: Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med* 2002; 346: 1300-8.
16. Bray M, Martinez M, Kefauver D, West M, Roy C: Treatment of aerosolized cowpox virus infection in mice with aerosolized cidofovir. *Antiviral Res* 2002; 54: 129-42.
17. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM et al: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Vaccinia (smallpox) vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 1-25
19. Özkuyumcu C: Viral zoonozlar. (ed. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S) *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Güneş Kitabevi, 2004: 293-324.
20. Johnston RE, Peters CJ: Alphaviruses. In Fields BN et al. (Eds), *Fields Virology*, 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 843-98.
21. Bossi P, Tegnell A, Baka A ve ark: BICHAT guidelines for the clinical management of bioterrorism-related viral encephalitis. *Euro Surveill* 2004; 9 (12).
22. Lukaszewski RA, Brooks TJ: Pegylated alpha interferon is an effective treatment for virulent Venezuelan equine encephalitis virus and has profound effects on the host immune response to infection. *J Virol* 2000; 74: 5006-15.
23. Phillips RJ, Lescott TL, Jacobs SC: Vaccinia virus recombinants encoding the truncated structural gene region of Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) give solid protection against peripheral challenge but only partial protection against airborne challenge with virulent VEEV. *Acta Virol* 2000; 44: 233-9.
24. Borio L, Inglesby T, Peters CJ ve ark: Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. *Medical and public health management. JAMA* 2002; 287: 2391-405.
25. Gargan TP II, Clarck GG, Dohm DJ, Turell MJ, Bailey CL. Vector potential of selected North American mosquito species for Rift Valley fever virus. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 440-6.
26. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(8): 1379-84.
27. McCaughey C, Hart CA: Hantaviruses. *J Med Microbiol* 2000, 49: 587-99
28. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S et al: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993, 262: 914-7.
29. Bossi P, Tegnell A, Baka A ve ark: BICHAT guidelines for the clinical management of hemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related hemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill* 2004; 15:9 (12): E11-2.