

Arbovirus enfeksiyonları

Elvin ÇALIŞKAN¹, Burak GÜNGÖR¹

¹ Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Viral Aşı Üretim Laboratuvarı-ANKARA

Özet: Arbovirus enfeksiyonları tüm dünyada eklem bacaklılar tarafından omurgalılara bulaştırılan ve son zamanlarda önemi giderek artan viral enfeksiyonlardır. Dünyadaki iklim değişikliklerinin artmasıyla birlikte bu virusların taşıyıcıları olan eklem bacaklılarında yaşam alanları değişmekte ve genişlemektedir. Bunun sonucunda arboviruslar da yeni yaşam stratejileri geliştirebilmektedirler. Son yıllarda insanlarda ve diğer evcil memelilerde bildirilen arbovirus enfeksiyonlarındaki ciddi artış bu stratejilerde başarılı olduklarını göstermektedir. Bu derlemede arbovirusların yaşam ve yayılma stratejileri ve Türkiye’de görülen ve görülme riski yüksek olan bazı önemli Arbovirus enfeksiyonları ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Arbovirus, ensefalit, kanamalı ateş.

Arboviral infections

Summary: Arboviral infections are emerging important infections transmitted by arthropods to vertebrates across the world. As the climate of the world changes rapidly, habitats of the arthropod vector of these viruses change and increase. The consequences of these changes are new survival strategies of Arboviruses. These strategies are seem to be succesfull since the number of reported arboviral infections both in humans and in domestic animals have been significantly increased for the past years. This review aimes to give information about Arbovirus survival and spread strategies in nature. Also information about some important arbovirus infections detected and having potential of beeing detected in Turkey are given.

Key Words: Arbovirus, encephalitis, haemorrhagic fever.

Giriş

Tüm dünya hem insan hem de hayvan sağlığını tehdit eden Arboviral enfeksiyonlar, kan emen eklem bacaklı vektörler (çoğunlukla sivrisinek ve keneler) ile bulaşan bir grup virus tarafından oluşturulur. Arboviruslar, farklı filumlara (eklem bacaklılar ve omurgalılar) ait türlerde başarılı bir viral çoğalma evresini gerçekleştirebilme yetisine sahiptir. Bu durumda dikkatler böyle karışık bir nakil döngüsünün üstesinden gelebilen Arbovirusların genetik yapısı üzerine yoğunlaşmaktadır (KUNO ve CHANG, 2005). Arboviruslar, büyük çoğunluğu hata okuma (proofreading) mekanizmasından yoksun ve dolayısıyla yüksek mutasyon oranlarına sahip olan değişik virüs ailelerine ait RNA viruslarını kapsayan heterojen bir virüs grubudur. Arbovirus grubu *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Arenaviridae*, *Rhabdoviridae* ailelerindeki viruslardan oluşur (GUBLER, 2002).

Togaviridae: *Togaviridae* ailesinde bulunan *Alfavirus* grubunun tamamı arbovirustur. Vektör *Aedes* ve *Culex* cinsi sivrisineklerdir. Rezervuar konaklar ise enfeksiyona bağlı olarak değişmekle birlikte kuşlar, insan ve atlar olabilmektedir. Sebep ol-

duğu bazı arboviral enfeksiyonlar *Venezüella at ensefaliti*, *Doğu at ensefaliti*, *Batı at ensefaliti* ve *Chikungunya*’dır (GUBLER, 2002; FLINT ve ark., 2004).

Flaviviridae: Son yıllarda önemi giderek artan enfeksiyonlar arasında bulunan *Batı Nil (WN)*, *Deng Ateşi*, *Sarı Humma*, *Kene kaynaklı ensefalitler*, *Japon Ensefalit Virusu* ve *Louping ill*, *Flavivirus* genusunda bulunur. Bu genus vektör olarak sivrisinek ve keneleri kullanır (FLINT ve ark., 2004; FIGUEIREDO 2007).

Bunyaviridae: Bu ailedeki birçok farklı genus (*Bunyavirus*, *Nairovirus*, *Hantavirus* ve *Phlebovirus*) arboviral enfeksiyonlara sebep olur. İnsan ve hayvan sağlığı açısından önem taşıyan *Kırım Kongo Kanamalı Ateşi*, *Rift Vadisi Ateşi*, *Akabane*, *Uukunieme* ve *La Crosse enfeksiyonları* bu grup içerisinde yer alır (FLINT ve ark., 2004).

Reoviridae: Bu ailede yalnızca Orbivirus’lar Arbovirus grubu içinde yer alırlar Vektörleri sivrisinek (*Clulicoides spp.*) ve kenelerdir. *Mavidil*, *Epizootik Hemorajik Hastalık*, *Afrika At Vebası*, *Colorado Kene Ateşi* reovirusların sebep olduğu ba-

zı arboviral enfeksiyonlardır (MURPHY ve ark., 1999).

Rhabdoviridae: *Ephemerovirus* genusuna dahil *Bovine Ephemeral Ateş* ve *Vesiculovirus* genusu içerisinde bulunan *Veziküler Stomatitis Rhabdoviridae* ailesine ait arboviral enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonların vektörü sivrisineklerdir (FLINT ve ark., 2004).

Arboviral Enfeksiyonların Yayılımı: Enfeksiyonun naklinde Arboviruslar, kan emen artropodlarda (vektör) meydana gelen viral çoğalma evresini takiben omurgalı konakları enfekte ederler. *Biyolojik nakil* olarak adlandırılan bu yol arbovirusları hayvan virusları arasında benzersiz bir konuma yerleştirir. Biyolojik nakilde üç esansiyel bileşen vardır; virus, vektör ve omurgalı konak. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) temel arbovirus tanımlamasında yer alan biyolojik nakile ek olarak direkt nakil de viral yayımda kullanılan diğer bir yol olarak tanımlanmaktadır (KUNO ve CHANG, 2005). *Venezüell at ensefaliti* ve *Dang ateşi* virusları omurgalıları aerosol yolla enfekte edebilirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Batı Nil'in de direk yolla bulaştığı saptanmıştır. *Veziküler Stomatitis* virusunun laboratuvar koşullarında oral yolla bulaşabildiği gösterilmiştir (KUNO ve CHANG, 2005). Arbovirusların naklinde diğer bir yol ise kan emen artropodların kontamine ağız organelleri ile virüsü bir konaktan diğer konağa taşıdıkları mekanik nakildir (MEAD ve ark., 2000).

Vektörler bir kere enfekte olduktan sonra hayat boyu enfekte olarak kalırlar. Kan emen sineklerin aksine, kenelerde virus transstadial nakile bağlı olarak olgunlaşma evrelerinde de varlığını devam ettirir. Vertikal bulaşma arboviral persistensin doğadaki önemli bir mekanizmasıdır. Vektörlerdeki viral persistens ve vertikal bulaşma, sadece virüsün doğada varlığını sürdürmesinde değil ayrıca biyolojik naklinde de önemlidir. Diğer bir viral persistens mekanizması ise biyolojik nakilde en önemli ihtiyaçlardan biri olan viremidir. Kanda bulunan yüksek miktarda virus ve uzun süreli viremi, vektörün omurgalı konaktan virüsü alımını ve virüsün doğada varlığını sürdürme şansını artırır (KUNO ve CHANG, 2005; GOULD ve ark., 2006). Arboviral enfeksiyonların yayılımında omurgalı konaklar daha çok kısa süreyle virüsü barındırırken, vektörler çok daha uzun sürelerde virüsü taşıyarak doğal rezervuar görevi görür (KUNO ve CHANG, 2005).

Arboviruslar varlıklarını sürdürmek için üç ana strateji geliştirmişlerdir. Bu stratejilerden ilki, enfekte vektörler vasıtasıyla farklı yerleşim alanlarında bulunan duyarlı omurgalı konaklara ulaşabilme yoludur. İkincisi, omurgalı konak tercihini yüksek üreme oranına sahip olanlar arasından yapmaktadır. Üçüncü strateji ise immun reaksiyonlardan kaçarak enfekte konakta varlığını sürdürebilmektir (KUNO ve CHANG, 2005). Bunlara ek olarak arbovirusların yüksek mutasyon kabiliyetleri ve geniş konakçı spektrumları değişen çevresel koşullara çok hızlı adapte olmalarını sağlar. Bununla birlikte yapılan çalışmalar, arbovirusların doğada nispeten stabil olduğunu göstermektedir (COFFREY ve ark., 2008).

Arboviruslar, iklimsel değişiklikler ve çevresel koşullarla diğer virüslere oranla daha çok etkileşim içindedirler. Ekolojik değişiklikler bu virüslerin vektörlerini ve onların yaşam sahalarını da değiştirdiğinden bu ajanların konak sistemleri ve yayılmaları da değişmektedir. Bu şekilde arboviruslar oldukça uzak bölgelere ve ülkelere iklim koşulları izin verdiği sürece yayılabilirler (FIGUEIREDO 2007). Orman alanlarının yok edilmesi, ormanlık alanlar ile yaşam alanlarının birleşmesi, ülkeler arası hayvan ticareti, savaşlar gibi modern yaşantının olumlu ve olumsuz yönleri de bu virüslerin doğasını etkilemektedir (GOULD ve ark., 2006).

Türkiye'de var olan ve potansiyel risk oluşturan bazı arboviral enfeksiyonlar

Epizootik Hemorajik Hastalık (EHH):

Epizootik Hemorajik Hastalık (EHH) bazı vahşi gevişenlerin akut ve genellikle ölümcül bir hastalığıdır (MURPHY ve ark., 2006). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda sığırlarında enfekte olduğunu göstermiştir (GAYDO ve ark., 2004). Reovirus ailesine ait olan Epizootik hemorajik Hastalık virüsü (EHHV), mavidil virüsü ile yakın antijenik ilişkilidir. Ayrıca EHHV, kapsid proteinlerindeki farklılıklara bağlı olarak, 10 adet serotipe sahiptir (MURPHY ve ark., 2006). Bu virüsler genellikle *Culicoides* cinsine ait sivrisinekler ile nakledilir. Enfeksiyon özellikle Ağustos ayından Ekim ayına kadar olan dönemde kendini göstermektedir. Kuzey Amerika, Avustralya, Asya ve Afrika'da EHH'nin varlığı saptanmıştır (OHASHI ve ark., 2002). Klinik seyir Mavidil ile benzerlik gösterir. Yüksek ateş, solunum güçlüğü, baş ve boyunda ani gelişen ödem yanısıra, ağız mukozasında, dilde ve sindirim sis-

temi mukozasında erozyon ve ülserler gelişir. Duyarlı konaklarda ölüm oranı yüksektir (GAYDO ve ark., 2004). Şu an için enfeksiyona karşı etkili bir aşı bulunmamaktadır.

Bovine Ephemeral Ateş: Üç gün hastalığı olarak da bilinen Bovine Ephemeral Ateşi (BEF), sığırların ekonomik yönden önemli bir hastalığıdır. Özellikle yüksek verimli hayvanlarda ölümle seyreden şiddetli bir enfeksiyon tablosu gelişebilir. Bovine Ephemeral Ateş virusu (BEFV) *Ephemerovirus* genusuna dahil bir *Rhabdovirus*tur. BEF' in asıl vektör türü tam olarak belirlenememiştir. Ancak virus farklı türlere ait Anopheline ve Culicine sivrisinekleri ile nakledilebilmektedir. Afrika, Avustralya, Orta doğu ve Asya'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde endemiktir. Enfeksiyon, belirli bir coğrafyada yerel salgınlar ya da mevsimsel epizootiler şeklinde ortaya çıkar (WALKER, 2005). Hastalık biyolojik nakil haricinde yakın temas, vücut sıvıları ve aerosol damlacıklar yolu ile bulaşmaz. Hastalık genellikle 3 gün sürer. İlk ateş fazında süt miktarında ani bir düşüş meydana gelir. Buna takip eden ikinci günde depresyon, iştahsızlık başlar, burun ve göz akıntısı oluşur ve kaslarda güçsüzlük, topallık, eklemlerde şişlik meydana gelir. İlerleyen vakalarda felç oluşabilir, hayvanlar yerden kalkamaz duruma gelir. Buna bağlı olarak ruminal stasis başlar ve bu durum 10-15 gün devam edebilir. Hayvanlar hafif seyirli enfeksiyonlarda 3. günden itibaren iyileşme dönemine girer (CHAN ve ark., 2005). BEF' den koruma amacıyla aşı çalışmaları yapılmaktadır. Ancak birçok farklı canlı attenüe, inaktif ve rekombinant aşı formu bildirilmiş ise de etkinlik süresi ve düzeyi ile ilgili sonuçlar çeşitlilik göstermektedir (WALKER, 2005).

Mavidil: 1905 yılında Güney Afrika' da Mavidil adını alan bu enfeksiyon 1940' lara kadar sadece bu bölgede tanımlanırken, son yıllarda daha önce bu enfeksiyondan arı olduğu bilinen İngiltere ve birçok Avrupa ülkesinde de ciddi salgınlar meydana getirdiği rapor edilmiştir (MERTENS ve ark., 2007). Mavidil, çiftlik hayvanlarının önemli bir enfeksiyonudur. Mavidil virusu koyun, keçi, sığır ve diğer birçok ruminant türünü de enfekte etmektedir. Enfekte sığırlar, 12-14 haftaya kadar uzayabilen viremi dönemi ile mavidil epidemiyolojisinde önemli rezervuarlardır (MELLOR ve WITTMANN, 2002). Mavidil virusu, koyunlarda özellikle de yüksek verime sahip ırklarda, yüksek ateş, nazal akıntı

baş bölgesinde ödem, oral mukozalarda hiperemi ve ülserasyon, dilde siyanoz ve ayak leyonları ile seyreden klinik tablo oluşturur. Ayrıca döl veriminde azalma, abort ve konjenital anomalilere de neden olmaktadır (MURPHY ve ark., 1999; MELLOR ve WITTMANN, 2002). Hastalık duyarlı bireyler arasında *Culicoides* cinsi sokucu sinekler tarafından nakledilmektedir. Enfeksiyon vektör popülasyonunun ortaya çıktığı yaz sonu ve sonbahar aylarında görülmektedir (WITTMANN ve ark., 2001). Mavidil virusunun aralarında çapraz bağışıklık bulunmayan 24 farklı serotipe sahip olması, hastalık ile mücadelede en önemli engeller arasındadır (MERTENS ve ark., 2007).

Ülkemizde mavidil virusunun varlığı ilk olarak 1944 yılında Hatay bölgesinde bildirilmiştir. Bunu takiben 1978 ve 1979 yılları arasında Yoncu ve ark. (1982) tarafından ikinci bir mavidil salgını rapor edilmiş ve etken serotip 4 olarak tanımlanmıştır. Şu an ülkemizde tip 4, 9 ve 16 olmak üzere 3 farklı serotip bulunmaktadır (ERTÜRK ve ark., 2004). Mavidil, 3285 sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabıtası Kanununun 4 üncü maddesine göre ihbarı mecburi hastalıklar arasındadır. Günümüzde Mavidil enfeksiyonu ile mücadele attenüe canlı ve inaktif aşular ile gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla ülkemizde serotip 4'e karşı üretilen attenüe canlı aşular kullanılmaktadır. Ancak son yıllardaki asıl amaç rekombinant teknikler kullanılarak, virusun farklı serotiplerine karşı bağışık yanıt oluşturacak, güvenilir ve aşı ile aşısız hayvanların ayırt edilmesine (DIVA) olanak sağlayan aşuların üretimidir. Canlı aşuların olası dezavantajlarına karşın son yıllarda Avrupa' da belirli serotiplere karşı inaktif aşı üretilmekte ve kullanılmaktadır (SAVINI ve ark., 2008; SCHWARTZ-CORNIL ve ark., 2008).

Veziküler Stomatitis: Şap ve Veziküler Stomatitis (VS) enfeksiyonları klinik olarak birbirinden ayırt edilemez. Ancak atların da enfekte olması VS' nin tanısı açısından en önemli noktadır (LETCHWORTH, 1999; RODRÍGUEZ, 2002). Şap enfeksiyonuna kıyasla daha zoonotik özelliktedir. Klinik hastalık tablosunda dil, ağız mukozasında, dudak, burun kenarlarında ve memelerde veziküller ve takiben ülserler gelişir, bu durumda ciddi bir verim kaybı meydana getirir (LETCHWORTH, 1999). Endemik bölgelerde hastalığın salgınlar halinde ortaya çıkışı mevsimsel bir özellik gösterir. Virusunu nakleden birincil vektör tam olarak saptanamamış-

tır, ancak *Diptera*, *Phlebotomus* ve *Aedes* gibi artropodlar ile nakil önemli bir bulaşma yoludur (NOVELLA ve ark., 2007). Bununla birlikte VS sürüye bir kere girdikten sonra direkt temas ile de yayılmaya başlar. İnsanlarda ise enfeksiyon vezikül sıvısı yada salya ile temas sonucunda gelişir (MEAD ve ark., 2000). Özellikle Amerika kıtasında sığır yetiştiriciliği açısından önemli bir sürü hastalığı olan VS (RODRÍGUEZ, 2002), ülkemizde mavidil enfeksiyonu gibi ihbarı mecburi hastalıklar arasında yer almaktadır. Koruma ve kontrol amacıyla ikincil enfeksiyonlara ve komplikasyonlara uygun olarak destekleyici bir tedavi yapılır. Enfeksiyona karşı Kolombiya ve Venezüella’da inaktif aşılar üretilmektedir, ancak şu an için ticari bir aşı mevcut değildir.

Venezüella at ensefaliti -Doğu at ensefaliti -Batı at ensefaliti: *Togavirus* ailesine dahil Batı at ensefaliti (EEE), Doğu at ensefaliti (WEE) ve Venezüella at ensefaliti (VEE), Amerika’da atlarda ve insanlarda yüksek ölüm oranı nedeniyle sivrisinekle bulaşan en önemli hastalıklar arasında yer alır. Üç enfeksiyon da esas olarak kuş popülasyonu ve sivrisinekler arasında sirküle eder. EEE ve WEE’de atlar ve insanlar bu enfeksiyonun rastlantısal konaklarıdır, VEE’de ise diğer ikisinden farklı olarak enzootik ve epizootik varyantlar bulunmaktadır. Epizootik VEE, salgınlar sırasında atlarda ciddi düzeyde viremi oluşturur ve bu da enfeksiyonun devamında rol oynar (WAEVER ve BARRETT, 2004; KUNO ve CHANG, 2005). Her üç enfeksiyonun da klinik seyri oldukça benzerdir. Ateş, anoreksi ve depresyon ile başlayan hastalık tablosu, ensefalit gelişimi ile sonlanır. Buna ek olarak, bazı hayvanlarda gastrointestinal sistem bulgularına da rastlanır. Son yıllarda her ne kadar aşılama sonucunda EEE ve WEE epidemilerine rastlanmasada, halen küçük salgınlar oluşmaktadır. Ancak epizootik VEE Güney Amerika’da insan ve at popülasyonunda varlığını sürdürmektedir. Bunun ötesinde epizootik VEE biyoterörizm silahı potansiyeline sahip viruslar arasında yer almaktadır (WAEVER ve BARRETT, 2004). Ayrıca ülkemizde de ihbarı mecburi hastalıklar arasındadır. Her ne kadar bu enfeksiyonlar yaygın olarak Amerika kıtasında görülmekteyse de 2008 yılı içerisinde İngiltere’de ilk defa EEE’nin varlığı rapor edilmiştir (HAVALA ve ark., 2008). Bazı ülkelerde bu enfeksiyonlara karşı aşılar mevcuttur. Epizootileri önlemede attenüe can-

lı VEE aşıları, multivalan inaktif aşılardan daha etkilidir (PAESSLER ve ark., 2006).

Rift Vadisi Ateşi: Rift vadisi Ateşi (RVF) virüsü *Bunyaviridae* ailesinin 5 genusundan biri olan *Phlebovirus* genusuna dahil zoonotik bir arbovirustur. Epizootilerde en önemli bulgu artan abort vakalarıdır. Bu epizootilere, genellikle insanlardaki enfeksiyonlar eşlik eder. RVF ruminantları (sığır, koyun, keçi, deve gibi), insanları, nadiren de kedi, köpek ve atları enfekte eder. *Aedes spp.* cinsine ait sivrisinekler ile nakledilen enfeksiyon, 1970’ler den itibaren Afrika’da ve Arap yarım adasında rapor edilmiştir (GEAR, 1982). İnsanlarda enfeksiyon, enfekte sivrisinek tarafından ısırılarak, tıbbi uygulamalar sırasında ya da enfekte hayvana ait kan ve dokularla temas sonucunda gelişir. Ayrıca gebelerde anneden fötusa vertikal geçişte mümkündür (ADAM ve KARSANY, 2008). Ancak insandan insana geçiş yoktur. Virus, ilk olarak enfekte ettiği sürüde epizootiye sebep olur. Hastalığın klinik seyri hayvanın yaşına, türüne ve ırkına bağlı olarak değişiklik gösterir. RVF özellikle genç hayvanlarda yüksek ölüm oranı (%10-70) ile seyrederek ve gebe ruminantlarda yüksek oranda abortlara sebep olur. Genç hayvanlarda ateş, iştahsızlık, depresyon ve kanlı ishal ile seyrederek ve yüksek bir ölüm oranı vardır. Erişkin hayvanlardaki en önemli belirti gebe hayvanlardaki yüksek abort oranıdır. Buna ek olarak, ishal, kusma, göz ve burun akıntısı gibi genel semptomlar oluşur. İklimsel değişiklikler vektörel yayılım açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda teorik olarak vektörlerin diğer kıtalara ulaşarak enfeksiyonu yeni bölgelere nakledebileceği sonucuna varılmıştır (GOULD ve HIGGS, 2008). Hastalığın belirli bir tedavisi yoktur, hafif seyirli enfeksiyonlarda destekleyici tedavi ile hasta hayvan kendiliğinden iyileşebilir. RVF’ye karşı geliştirilmiş veteriner kullanım amaçlı canlı attenüe ve inaktif formda aşılar mevcuttur. Ayrıca askeri personel ve laboratuvar çalışanlarını enfeksiyona karşı korumak amacıyla 1980’ler den itibaren Amerika’da lisanslı RVF aşıları kullanılmaktadır (PITTMAN ve ark., 1999).

Batı Nil Virus Enfeksiyonu: Batı Nil Virüsü (WNV), Afrika, Asya ve Güney Avrupa’da uzun süredir bilinen, artropodlarla bulaşan ve *Flaviviridae* ailesine mensup bir virustur (GODDARD ve ark. 2002; GIRARD ve ark. 2004; GOULD ve ark., 2006). Virus, son zamanlarda in-

sanlarda ve tek tırnaklılarda artan sayıda ensefalit vakası ile seyreden salgınlara sebep olmaktadır. Virus ilk defa Uganda'nın Batı Nil bölgesinde ateşli bir hastalık geçiren bir kadından izole edilmiştir. Kısa bir süre sonra da Afrika, Orta Doğu ve Güney Avrupa'da insanlar, kuşlar ve sivrisineklerde yaygın olan Flaviviruslar arasına girmiştir. Her ne kadar bu bölgelerde enfeksiyonlar sıkça görülmüşse de son zamanlara kadar genellikle hafif veya subklinik seyirli idi. Fakat 1990'ların başından itibaren WNT enfeksiyonunun insanlardaki sıklığı ve ciddiyeti artmıştır (GOULD ve HIGGS, 2008) Dahası, enfeksiyon daha önceleri etkilenmemiş bölgelerde de görülmeye başlamıştır. Buna en çarpıcı örnek virusun 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri New York şehrinde görülmesi ve bunu takip eden 3 yıl içerisinde Kuzey Amerika'da ki omurgalılar ve insanlarda yayılmasıdır (LANCIOTTI ve ark., 1999).

WNV, *Flaviviridae* ailesinde *Flavivirus* genusu içerisinde yer alan Japon Ensefalit virus kompleksi içerisinde yer alır (BUCKLEY ve ark., 2006). Bu kompleksin diğer üyeleri Japon ensefalit virusu, Saint Louis ensefalit virusu ve Murray Valley ensefalit virustur (WEAVER ve ark., 2004). Genom yapılarının filogenetik analizi virusa ait iki hattın varlığını ortaya koymuştur. Birinci hatta ait viruslar Kuzey Doğu Amerika Birleşik Devletleri, İsrail, Afrika, Hindistan ve Rusya'dan izole edilmiş iken, ikinci hatta ait viruslar sadece Sahra Afrikası ve Madagaskar'dan izole edilmiştir (PARREIRA ve ark., 2007).

Diğer Japon ensefalit virus grubundaki viruslar gibi WNV de arthropod nakil siklusu ile varlığını sürdürür. Sivrisinekler ana vektörlerdir. Vahşi kuşlar ise ana konakçıdırlar.

Korunma amacıyla daha önceleri sadece sivrisineklerle mücadele yöntemleri kullanılırken, günümüzde aşılama çalışmaları kullanılmaktadır. Bu amaçla insanlarda ve diğer omurgalılarda inaktif, canlı attenüe ve rekombinant aşı denemeleri yapılmaktadır (LUSTING ve ark., 2000). Türkiye'de West Nile virusunun izolasyonu henüz gerçekleşmemiş olsa da memeli türlerinde serolojik bulgularına rastlanmıştır (ÖZKUL ve ark., 2006).

Kene Kaynaklı Ensefalit Virus: Kene Kaynaklı Ensefalit Virus (TBEV) Avrupa ve Asya'da insanların en tehlikeli nöroenfeksiyonlarından sorumlu olan ajanlar arasındadır (MANDL, 2005). *Flaviviridae* familyasının *Flavivirus* genusuna da-

hildir (HEINZ ve ark., 2000). Yıllardan yıla ve bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, yılda ortalama 10000 civarında hastane vakası rapor edilmektedir. Doğal koşullarda virus keneler (*Ixodes ricinus* ve *Ixodes persulcatus*) ve bazı vahşi omurgalılarda sirküle olur fakat endemi meydana getirebilmesi için özellikle kene ve omurgalılar arasında horizontal nakil gereklidir (NUTTALL ve LABUDA, 2003). TBE, insanlara genellikle yetişkin kenenin ısırmasıyla geçer. Bazen de nadir vakalarda kenelerin ısırmasıyla virüsü barındıran ve viremik faz sırasında virüsü süte aktarabilen koyun ve keçilerin pastörize edilmemiş sütlerinin tüketilmesiyle bulaşır (BURKE ve MONATH, 2001). İnsanlar hastalığın son konakçısıdır ve virusun doğada sirküle olmasında rol almazlar.

TBE ile mücadele amacıyla formalin ile inaktive edilmiş virus aşılı kullanılmaktadır ve hastalığa karşı oldukça yüksek bir bağışıklık kazandırmaktadır. Yılda ortalama 700 vakanın meydana geldiği Avusturya'da popülasyonun neredeyse %90'ı aşılanmıştır ve bu yoğun aşılama programının başlamasıyla vaka sayısında belirgin düşüş gözlemlenmiştir (KUNZ, 2003).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü Enfeksiyonu: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalığı (KKKA), Afrika, Asya, Batı Avrupa ve Orta Doğu'da görülen ölümcül bir virus enfeksiyonudur (WATTS ve ark., 1988). KKKA'nın tarihteki ilk bahsine 12. yy. da bugünkü Tacikistan bölgesinde rastlamaktayız. Hastalık normalde karavuklara parazitlenen bir kene tarafından oluşturulan ve insanlarda idrarda, rektumda, dişetlerinde ve karın boşluğunda kanamalara yol açan hemorajik bir hastalık olarak tarif edilmiştir. Ayrıca hastalık Özbekistan'da yüzyıllardır değişik adlarla bilinmektedir (HOOGSTRAAL, 1979).

Hastalık 1960'lı yılların ortalarına kadar iki ayrı virus tarafından oluşturulan iki ayrı hastalık olarak düşünülmekteydi ve Kırım hemorajik ateşi ve Kongo hemorajik ateşi adlarıyla anılmaktaydı (SIMPSON ve ark., 1967). Daha sonra bu bölgeden (Kazakistan ve Özbekistan) izole edilen viruslarla (CASALS, 1969), Afrika'da Kongo ve Uganda'dan izole edilen ve Kongo virusunun aslında aynı viruslar olduğu tespit edilmiştir. Bu keşifle birlikte hastalık son şeklini almış ve Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi olarak adlandırılmıştır (CASALS ve ark., 1970).

Hastalığın etkeni olan virus *Bunyaviridae* ailesine mensup *Nairovirus* genusunda yer alır ve insanlarda %3-30 oranında ölüm oranına sahip ciddi hastalık tabloları meydana getirir (ERGÖNÜL ve ark., 2004). KKKAV'nin coğrafik dağılımı tıbbi açıdan önemli kene kaynaklı enfeksiyonları içerisinde en geniş olanıdır (Şekil 1).



Şekil 1: KKKAV' nin Dünya'daki Coğrafi Dağılımı (ERGÖNÜL, 2006)

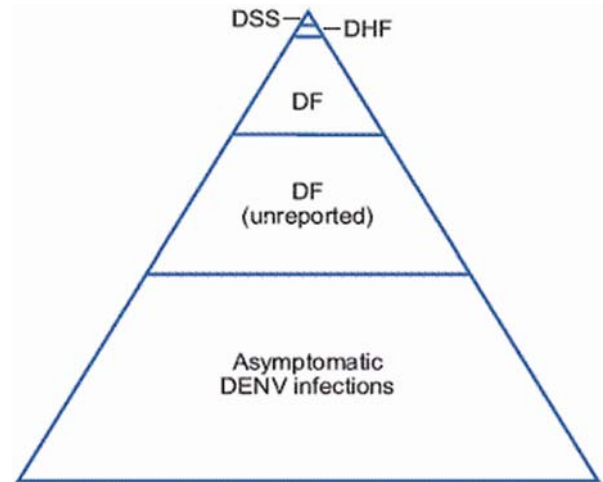
- Virus izole edilen bölgeler
- Risk altında olan bölgeler

KKKA enfeksiyonunun insanlara bulaşmasında en önemli yol virus taşıyıcısı olan *Hyalomma* genusuna ait kenelerin ısırmasıdır. Bunun dışında KKKA, enfeksiyonun akut fazında olan hastalarla direkt temas veya viremik dönemde olan hayvanların kan veya organlarıyla temas virusun bulaşmasında rol oynar (WHITEHOUSE, 2004). Evcil hayvanlarda hastalık tablosu çok hafif veya subklinik halde seyrederken insanlarda progresif hemoraji, myalji ve ateşle seyreden ciddi hastalık tabloları meydana getirmektedir. Türkiye'de son altı yılda meydana gelen vakaların sayısı dramatik bir şekilde artmıştır. Her ne kadar komşu ülkelerde hastalığa ait epidemiler 1970'lerden beri bildirilmekte ise de, ilk KKKA vakası ülkemizde 2002 yılında bildirilmiştir (KARTI ve ark., 2004). 2002-2005 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 500 vaka rapor edilmiştir ve bunların 26'sı (%5.2) ölümle sonuçlanmıştır (T.C.Sağlık Bakanlığı, 2005).

Hastalığın tedavisinde şu anda sadece semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Ribavirin tedavisinin faydalı olduğu her ne kadar çoğu ülkede onaylanmamışsa da yapılan bir in-vitro çalışma

(WATTS ve ark.,1989) ribavirinin viral aktiviteyi engellediğini bildirmiştir. Günümüzde hastalığa karşı her hangi bir etkin aşı bulunmamaktadır, ancak çalışmalar devam etmektedir.

Deng Ateşi: Dünya'da her yıl 100 kişiden biri *Deng virusun* (DENV) 4 serotipinden birisiyle enfekte olmaktadır. Virus *Flaviviridae* ailesi içerisinde yer alan *Filavivirus* genusu içerisinde yer alır. Deng Ateşi/Deng Hemorajik ateşi/ Deng Şok Sendromu (DF/DHF/DSS) epidemisi ilk kez 50 yıl önce Güney Doğu Asya'da ortaya çıkmıştı Ancak hastalığın Amerika'da görülmesi 1981 yılında, Güney Asya'da görülmesi ise 1989 yılında gerçekleşmiştir (KYLE ve HARIS, 2008). DHF/DSS'nin ilk ortaya çıktığı 1950'lerden bu yana insidensi 500 kat artmıştır ve dünyada neredeyse yüzü aşkın ülkede salgın meydana getirmektedir (WHO, 2000). Hastalığın bulaşmasında *Aedes* cinsi (özellikle *aedes aegypti* ve *aedes albopictus*) sivrisinekler önemli rol oynar. Klinik olarak en önemli belirtiler ateş, baş ağrısı, retro-orbital ağrı, myalji, arthralji ve kaşıntıdır. DHF kendini damar permeabilitesinde artma, trombositopeni ve hemorajilerde artma ile belli ederken, DSS intersitisyel alanlara sıvı akışı ve bunun sonucunda meydana gelen hipovolemik şok ve ölümlerle karakterizedir. DENV 'ye bağlı fark edilebilen hastalıkların miktarı bir buzdağına benzetilmektedir. Tüm Deng virus enfeksiyonların yaklaşık %50-90'ı asemptomatik seyrederken (BALMASEDA ve ark., 2006), klinik enfeksiyonların oranı sadece %10 civarındadır (WHO, 2000) (Şekil 2).



Şekil 2: DENV enfeksiyonu piramidi: Tüm dünyada yılda yaklaşık 100 milyon enfeksiyon meydana geldiği tahmin edilen enfeksiyonun sadece %10 kadarı semptomatik ve rapor edilen enfeksiyonlardır (KYLE ve HARIS, 2008).

Sonuç

Son yıllarda, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de arbovirus enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Her geçen gün insanlarda rapor edilen vakaların sayısı çoğalmaktadır. Buna ek olarak, hayvanlarda ciddi ekonomik kayıplara sebep olan enfeksiyonlar meydana getirmekte ve bu durumun ağır sosyoekonomik yansımaları olmaktadır. Global iklim değişiklikleri, virusun taşıyıcısı olan eklem bacaklıların yaşam alanını değiştirmekte ve geliştirmektedir. Buna bağlı olarak, arbovirusların yayılımı da tüm dünyada artan bir şekilde tehlike arz etmektedir. Tehlikenin esas boyutu, bu hastalıkların çoğuna karşı etkili bir aşı veya tedavi geliştirilememesi, son konaklar arasında virus naklinin mümkün olması ve bazen insanlarda ölümle sonuçlanmasıdır.

Arboviral enfeksiyonlar tüm dünyada “Tehlike arz eden yeni viruslar” olarak tanımlanmaktadır. Pek çok ülke bu virusların sınırlarına giriş yollarını araştırmakta, erken uyarı sistemleri ile önlem almaya çalışırken, bir yandan da etkili aşı ve tedavi geliştirme çalışmaları yapmaktadır. Ülkemizde meydana gelen vakaların, ekonomik kayıpların ve ölümlerin sayısının artmaması için bu viruslarla ilgili daha fazla araştırmaya ve bilince ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. **Adam I, Karsany M.S.**, (2008). *Case Report: Rift Valley Fever With Vertical Transmission in A Pregnant Sudanese Woman*. J Med Virol. May 80 (5), 929
2. **Balmaseda A, Hammond Sn, Tellez Y, Imhoff L, Rodriguez Y**, (2006). *High Seroprevalence Of Antibodies Against Dengue Virus in A Prospective Study Of Schoolchildren in Managua, Nicaragua*. Trop Med Int Health. 11:935-42.
3. **Bréard E, Sailleau C, Coupier H, Mure-Ravaud K, Hammoumi S, Gicquel B, Hamblin C, Dubourget P, Zientara S**, (2003). *Comparison Of Genome Segments 2, 7 And 10 Of Bluetongue Viruses Serotype 2 For Differentiation Between Field Isolates And The Vaccine Strain*. Vet Res 34: 777-89.
4. **Buckley A, Dawson A, Gould E.A.**, (2006) *Detection Of Seroconversion To West Nile Virus, Usutu Virus And Sindbis Virus in Uk Sentinel Chickens*. Virol J. 3, 71.
5. **Burke D.S, Monath T.P. Flaviviruses**. in: **Knipe D.M, Howley P.M**, (2001) (Eds.), *Fields Virology*, Fourth Ed. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, Pp. 1043-1125.
6. **Casals J, Henderson Be, Hoogstraal H, Johnson Km, Shelokov A**, (1969) *A Review Of Soviet Viral Hemorrhagic Fevers*, J Infect Dis 122, 437-53.
7. **Casals J**, (1969). *Antigenic Similarity Between The Virus Causing Crimean Hemorrhagic Fever And Congo Virus*. Proc Soc Exp Biol Med. 131, 233-36.
8. **Coffey L, Vasilakis N, Brault C, Powers A.M, Tripet F, Weaver C**, (2008). *Arbovirus Evolution in Vivo is Constrained by Host Alternation*. Pnas. May 13; Vol. 105, 6970-675.
9. **Erasmus, B. J**, (1990). *Bluetongue Virus*. in: *Virus Infections Of Ruminants*, Ed: Dinter, Z., Morein, B., Elsevier Science Publishers, Chapter 21, P.: 227-237.
10. **Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H**, (2004) *The Characteristics Of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in A Recent Outbreak in Turkey And The Impact Of Oral Ribavirin Therapy*. Clin Infect Dis; 39, 285-89.
11. **Ergonul O**, (2006) *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*. Lancet Infect Dis. 6, 203-214.
12. **Ertürk A, Tatar N, Kabaklı O, Incoglu S, Cizmeci S.G, Barut F.M**, (2004). *The Current Situation Of Bluetongue in Turkey*. Vet Ital. 40 (3), 137-140.
13. **Figueiredo L.T.M**, (2007). *Emergent Arboviruses in Brazil*. Medicina Tropical 40(2):224-229.
14. **Flint S.J, Enguist L.W, Racaniello V.R, Skalla A.M**, (2004). *Principles Of Virology. Molecular Biology, Pathogenesis, And Control Of Animal Viruses*. 2nd Edition. Asm Press. App.A: 803-871.
15. **Gaydos J.k, Crum J.m, Davidson W, Cross S, Stallknecht D**, (2004). *Epizootiology Of An Epizootic Hemorrhagic Disease Outbreak in West Virginia*. Wildl Dis. Jul;40(3):383-93.
16. **Gear J.H**, (1982). *The Hemorrhagic Fevers Of Southern Africa With Special Reference To Studies in The South African Institute For Medical Research*. Yale J Biol Med. May-Aug;55(3-4):207-12.
17. **Girard Y.A, Klingler K.A, Higgs S**, (2004) *West Nile Virus Dissemination And Tissue Tropisms in Orally Infected Culex Pipiens Quinquefasciatus*. Vector Borne Zoonotic Dis 4: 109-122
18. **Goddard L.B, Roth A.E, Reisen W.K, Scott T.W**, (2002) *Vector Competence Of California Mosquitoes For West Nile Virus*. Emerg Infect Dis 8: 1385-1391
19. **Gould E.A, Higgs S, Buckley A, Gritsun T.S**, (2006) *Potential Arbovirus Emergence and Implications For The United Kingdom*. Emerg Infect Dis.; 12 (4): 549-55
20. **Gould E.A., Higgs S**, (2008). *Impact Of Climate Change And Other Factors On Emerging Arbovirus Diseases*. Trans R Soc Trop Med Hyg. Baskıda.
21. **Gubler D.J**, (2002). *The Global Emergence/Resurgence Of Arboviral Diseases As Public Health Problems*. Arch Med Res. Jul-Aug;33(4):330-42.
22. **Harvala H, Bremner J, Kealey S, Weller B, Mclellan S, Lloyd G, Staples E, Faggian F, Solomon T**, (2008). *Case Report: Eastern Equine Encephalitis Virus Imported To The Uk*. J Med Virol. Feb;81(2):305-8.

23. **Heinz, F.X, Collett M.S, Purcell R.H, Gould E.A, Howard C.R, Houghton M, Moormann R.J.M, Rice C.M, Thiel H.J,** (2000). Family Flaviviridae. In: Van Regenmortel, C.M., Fauquet, C.M., Et Al.(Eds.), Virus Taxonomy. 7th Report Of The International Committee For The Taxonomy Of Viruses. Academic Press, San Diego, Pp. 859–878.
24. **Hoogstraal H,** (1979) *The Epidemiology Of Tick Borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever In Asia, Europe, And Africa.* J Med Entomol; 15: 307–417.
25. **Hsieh Yc, Chen Sh, Chou Cc, Ting Lj, Itakura C, Wang F,** (2005). *Bovine Ephemeral Fever In Taiwan (2001-2002).* Vet Med Sci. Apr;67(4):411-6.
26. **Karti S.S, Odabasi Z, Kortzen V,** (2004). *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey.* Emerg Infect Dis; 19: 1379–84.
27. **Kuno G, Chang J,** (2005). *Biological Transmission Of Arboviruses: Reexamination Of And New Insights into Components, Mechanisms, And Unique Traits As Well As Their Evolutionary Trends.* Clinical Microbiology Reviews. 18(4): 608-637.
28. **Kunz C,** (2003). *The Vaccination And The Austrian Experience.* Vaccine 21 (Suppl. 1), S50–S55.
29. **Kyle J.L, Haris E,** (2008) *Global Spread And Persistence Of Dengue.* Annu.Rev. Microbiol. 62: 71-92
30. **Lanciotti R.S,** (1999): *Origin Of The West Nile Virus Responsible For An Outbreak Of Encephalitis in The Northeastern United States.* Science; 286; 2333-37
31. **Letchworth G.j, Rodriguez L.i, Del Cbarrera J,** (1999). *Vesicular Stomatitis.* Vet J. May;157(3):239-60.
32. **Linthicum, K.J, Anyamba A, Tucker C.J, Kelley P.W, Myers M.F, Peters C.J,** (1999). *Climate And Satellite Indicators To Forecast Rift Valley Fever Epidemics in Kenya,* Science 285, Pp. 397–400.
33. **Luting S, Olchevsky U, Ben-Nathan D, Lachmi B.E, Malkinson M, Kobiler D, Halevy M,** (2000). *A Live Attenuated West Nile Virus Strain As A Potential Veterinary Vaccine.* Viral Immunol. 13: 401-410
34. **Mandl C.W,** (2005) *Steps Of The Tick-Borne Encephalitis Virus Replication Cycle That Affect Neuropathogenesis.* Virus Research 111; 161-174.
35. **Mead, D.G, Ramberg F.B, Besselsen D.G, Mare C.J,** (2000). *Transmission Of Vesicular Stomatitis Virus From Infected To Noninfected Black Flies Co-Feeding On Nonviremic Deer Mice.* Science 287, 485–487.
36. **Mellor P.S, Wittmann E.J,** (2002). *Bluetongue Virus in The Mediterranean Basin 1998-2001.* Vet J 164(1): 20-37.
37. **Mertens, P, Mann N, Prasad G, Samuel A.R, Shaw, A.E, Potgieter A.C, Anthony S.J, Mann S,** (2007). *Design Of Primers And Use Of Rt-Pcr Assays Fortyping European Bluetongue Virus Isolates: Differentiation Of Field And Vaccine Strains.* J.Gen. Virol. 88:2811-23.
38. **Murphy M.D, Howerth EW, Maclachlan NJ, Stallknecht DE,** (2005). *Genetic Variation Among Epizootic Hemorrhagic Disease Viruses in The Southeastern United States: 1978-2001.* Infect Genet Evol. Mar;5(2):157-65.
39. **Murphy F.A, Gibbs J.E.P, Horzineck C.M, Studdent M.J,** (1999). *Veterinary Virology,* 3th Edition, Raven Press Ltd. Nev York.1999.
40. **Novella I.S, Ebendick-Corpus B.E, Zárate S, Miller E.L,** (2007). *Emergence Of Mammalian Cell-Adapted Vesicular Stomatitis Virus From Persistent Infections Of Insect Vector Cells.* J Virol. Jun;81(12):6664-8.
41. **Novella S, Ebendick-Corpus E, Za’Rate S, Miller L,** (2007). *Emergence Of Mammalian Cell-Adapted Vesicular Stomatitis Virus From Persistent Infections Of Insect Vector Cells.* J. Virol.81(12), 6664-6668.
42. **Nuttall P.A, Labuda M,** (2003). *Dynamics Of Infection in Tick Vectors And At The Tick–Host Interface.* Adv. Virus Res. 60, 233–272.
43. **Ohashi S, Yoshida K, Yanase T, Tsuda T,** (2002). *Analysis Of Intratypic Variation Evident in An Ibaraki Virus Strain And its Epizootic Hemorrhagic Disease Virus Serogroup.* Clin. Microiol. Oct;40(10):3684-8
44. **Ozkul A, Yıldırım Y, Pınar D, Akcalı A, Yılmaz V, Colak D,** (2006): *Serological Evidence Of West Nile Virus (Wnv) in Mammalian Species in Turkey*
45. **Paessler S, Ni H, Petrakova O, Fayzulın R.Z, Yun N, Anishchenko M, Weaver S.C, Frolov I,** (2006). *Replication And Clearance Of Venezuelan Equine Encephalitis Virus From The Brains Of Animals Vaccinated With Chimeric Sn/Vee Viruses.* J Virol. Mar;80(6):2784-96.
46. **Parreira R, Severino P, Freitas F, Piedade J, Almeida A.P, Esteves A,** (2007) *Two Distinct Introductions Of The West Nile Virus in Portugal Disclosed By Phylogenetic Analysis Of Genomic Sequences.* Vector Borne Zoonotic Dis 7, Pp. 344–352.
47. **Pittman P.R, Liu C.T, Cannon T.L, Makuch R.S, Mangiafico J.A, Gibbs P.H, Peters CJ,** (1999) *Immunogenicity of an inactivated Rift Valley fever vaccine in humans: a 12-year experience.* Vaccine. Aug 20;18(1-2):181-9.
48. **Rodríguez LI,** (2002). *Emergence And Re-Emergence Of Vesicular Stomatitis in The United States.* Virus Res. May 10;85(2):211-9. Review.
49. **Sağlık Bakanlığı,** Türkiye. 2005. *Bulaşıcı Hastalıklar Bölümü Raporu, Ankara.*
50. **Savina G, Maclachlanb N.J, Sanchez-Vizcainoc J.M, Zientarad S,** (2008). *Vaccines Against Bluetongue in Europe.* Comp Immunol Microbiol Infect Dis. Mar;31(2-3):101-20.
51. **Schwartz-Cornil I, Mertens PP, Contreras V, Hemati B, Pascale F, Bréard E, Mellor PS, MacLachlan NJ, Zientara S,** (2008). *Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity.* Vet Res. Sep-Oct;39(5):46. Baskıda.

52. **Simpson D.I.H, Knight E.M, Courtois G, Williams M.C, Weinbern M.P, Kibukamusoke J.W**, (1967). *Congo Virus: A Hitherto Undescribed Virus Occuring in Africa. Human Isolations-Clinical Notes*. East Afr Med J; 44: 87
53. **Walker P.J**, (2005). *Bovine Ephemeral Fever in Australia And The World*. Curr Top Microbiol Immunol.;292:57-80.
54. **Watts D.M, Ksiazek T.G, Linthicum K.I, Hoogstraal H**, (1988): *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*. in: *Monath Tp, Ed. The Arboviruses: Epidemiology And Ecology*, Volume 2. Boca Raton, FL,Usa: Crc Press, 177–260.
55. **Watts D.M, Ussery M.A, Nash D, Peters C.J**, (1989). *Inhibition Of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Viral Infectivity Yields in Vitro By Ribavirin*. Am J Trop Med Hyg; 41: 581–85.
56. **Weaver S, Hagenbaugh A, Bellew L, Gousset L, Mallampalli V, Holland J, Scott T**, (1994). *Evolution Of Alphaviruses in The Eastern Equine Encephalomyelitis Complex*. J Virol. 68:158-69.
57. **Weaver S.C, Barrett D.T**, (2004); *Transmission Cycles, Host Range, Evolution And Emergence Of Arboviral Disease* Nature Reviews Microbiology; 2; 789-801.
58. **Weaver S.C, Barrett A.D.T**, (2004). *Transmission Ycls, Host Cyces, Host Range, Evulation And Emergence Of Arboviruses*. Nature Reviews. Microbiology Vol.2. 789-801.
59. **Whitehouse C.A**, (2004) *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever*. Antivir Res.; 64: 145–60.
60. **WHO**, (2000). *Strengthening Implementation Of The Global Strategy For Dengue Fever/Dengue Haemorrhagic Fever Prevention And Control*. Presented At Report Of The Informal Consultation, Geneva, Switzerland.
61. **Wittmann, E, Mellor P, Baylis M**, (2001). *Using Climate Data To Map The Potential Distribution Of Culicoides Imicola (Diptera: Ceratopogonidae) in Europe*. Rev Sci Tech. Dec;20(3):731-40.
62. **Yonguç A.D, Taylor W.P, Csontos L, Worrall E**, (1982). *Bluetongue in Western Turkey*. Vet. Rec. Aug. 111: 144-46.