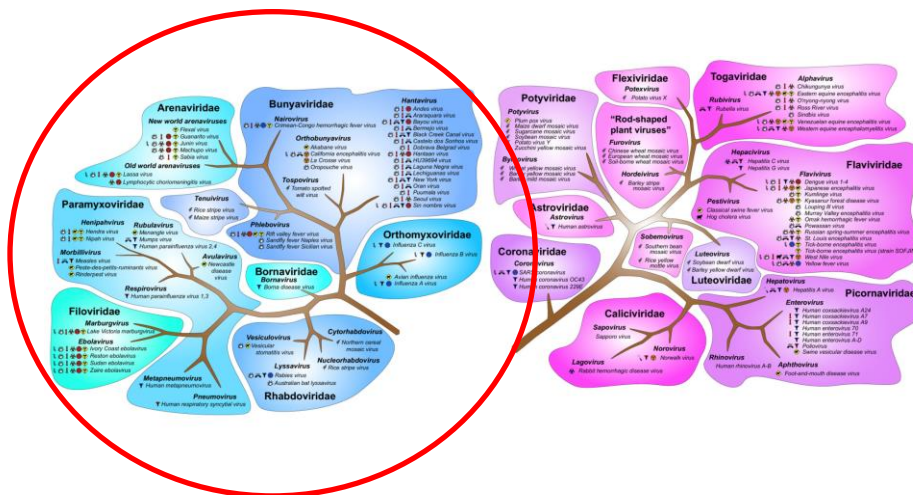
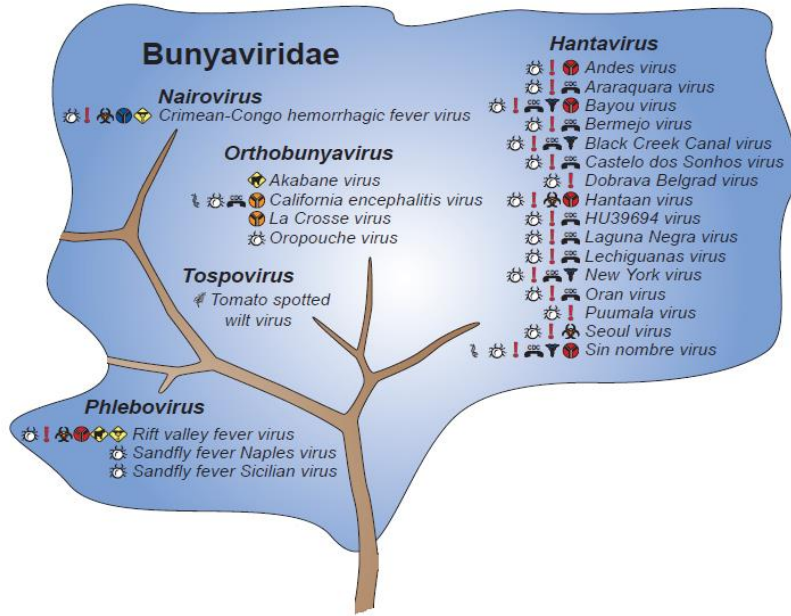


Viral Sınıflandırma





3

Tablo 24.2. Bunyavirusların özellikleri (Fenner'den)

Omurgalıları enfekte eden 4 cinsi vardır. Bunlar; Orthobunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus (Artropodlarla taşınırlar) ve Hantavirustur (Artropodlarla taşınmazlar)

Virionlar Spherical (küresel), zarlı, 80-100 nm çapındadır

Virionların glikoprotein çıkıntıları vardır. Fakat zar içinde herhangi bir matriks proteinini yoktur.

Helikal simetrik nükleokapsit 3 segmentlidir.

Segmentler negatif polariteli, tek zincirli RNA'dır. 3 segmentin(L, M ve S) toplam boyutu 11-19 kb'dır.

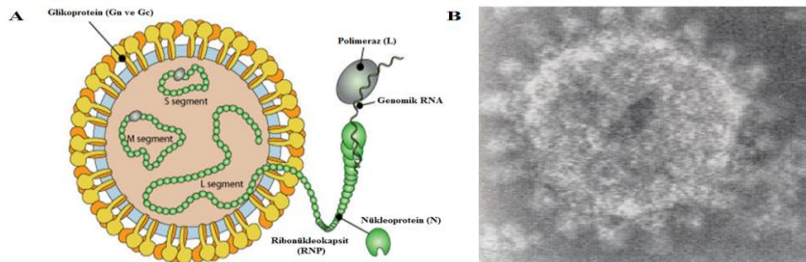
Phlebovirus genusuna üye virusların genomik RNA'larının S segmenti kademeli bir ambisense stratejisine sahiptirler.

Hücrel RNA'ların kepli 5' uçları mRNA transkripsiyonu için primer olarak parça alır.

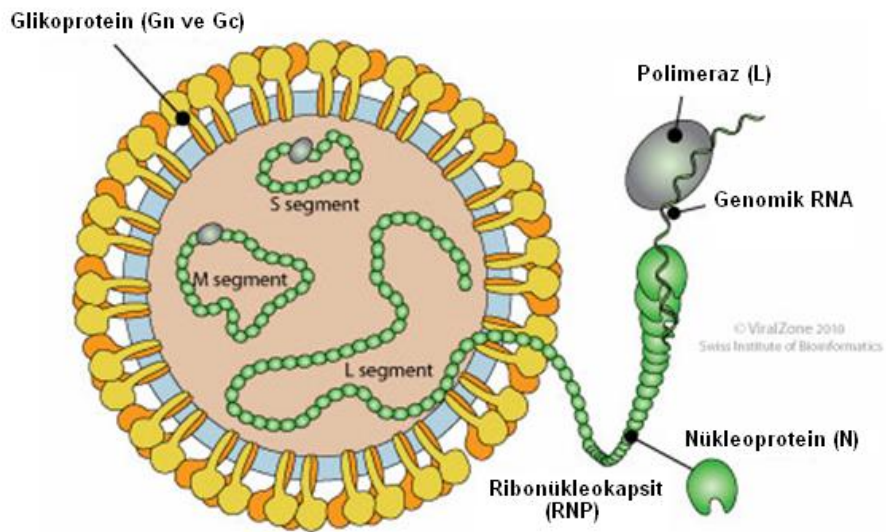
Stoplazmik replikasyon ve golgi vezikülleri içerisinde tomurcuklanma.

Genellikle omurgalı hücreleri için sitosidal, fakat omurgasız hücrelerinde non-sitosidal persiste enfeksiyon.

Yakın ilişkili viruslar arasında genetik reassortment meydana gelir.



4



5

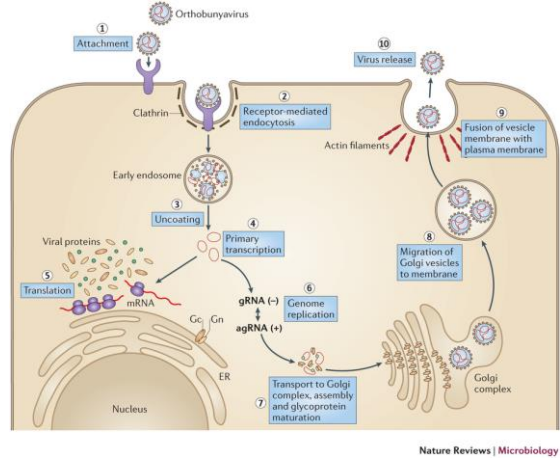


LaCrosse virus infection in mouse brain. This is an ultra-thin section of the brain of a mouse infected with La Crosse virus (family Bunyaviridae, genus Bunyavirus) at six days post-infection when the mouse was moribund. Virions (100nm in diameter) are accumulating within intracytoplasmic (Golgi) vesicles as a result of budding. Magnification approximately x40,000 (composite). Micrograph from F. A. Murphy, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis.

6

Viral replikasyon

- Virüs konakçı hücre reseptörlerine Gn-Gc glikoproteini ile tutunur ve endositoz ile hücre içine alınır
- Virüs zarının endositik vezikül zarıyla birlikte füzyonu neticesinde virüs ribonükleokapsit segmentleri sitoplazma içine bırakılır.
- Viral mRNAların şapka alması (capping) sonrasında transkripsiyon gerçekleşir..
- Replikasyonun başlayabilmesi yeteri miktarda nükleokapsit sentezi sonrasında gerçekleşir ve bu sayede sentezlenen viral genom parçacıkları kapside olur.
- Viral ribonükleokapsitler golgi aygıtından tomurcuklanır ve hücre dışına eksositoz ile saçılır.



7

Tablo 24.1. *Bunyaviridae* ailesinin başlıca hayvan ve insan patojenleri (Fenner'den)

Genus	Virus	Coğrafik Dağılım	Arthropod Vektör	Hedef Konakçı Türü veya Rezervuar Konakçı	Hayvanlarda Oluşturduğu Hastalık	İnsanlarda Oluşturduğu Hastalık
Phlebovirus	Rift valley fever virus	Afrika	Sinekler	Koyun, sığır, manda, insan	Sistemik hastalık, hepatit, abort	Grip benzeri hastalık, hepatit, kanamalı ateş, retinitis
Nairovirus	Nairobi koyun hastalığı virusu	Doğu Afrika	Keneler	Keçi	Hemorrhagic enteritis	Hafif ateşli hastalık
	Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu (KKKAV)	Afrika, Asya, Avrupa	Keneler	Koyun, sığır, insan	Hafif veya hiç hastalık yok	Kanamalı ateş, hepatit
Bunyavirus	Akabane virus	Avustralya, Japonya, İsrail, Afrika	Sinekler, Culicoidesler	Sığır, koyun	Arthrogryposis, hydranencephaly	Bilinmiyor
	Cache valley virus	ABD	Sinekler	Sığır, koyun	Nadiren arthrogryposis, hydranencephaly	Çok nadiren kongenital enfeksiyon
	La Crosse ve diğer California encephalitis grup virusları	Kuzey Amerika	Sinekler	Küçük iler.	Bilinmiyor	Encephalitis

8

Tablo 24.1. *Bunyaviridae* ailesinin başlıca hayvan ve insan patojenleri (Fenner'den)

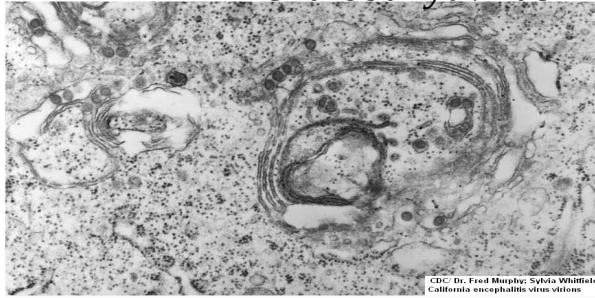
Genus	Virus	Coğrafik Dağılım	Arthropod Vektör	Hedef Konakçı Türü veya Rezervuar Konakçı	Hayvanlarda Oluşturduğu Hastalık	İnsanlarda Oluşturduğu Hastalık
Hantavirus	<i>Hantaan virus</i>	Çin, Rusya, Kore	Bilinmiyor	<i>Apodemus agrarius</i> (Çizgili tarla faresi)	Belgelenmemiştir	Böbrek sendromlu kanamalı ateş
	<i>Puumala virus</i>	İskandinavya, Avrupa, Rusya	Bilinmiyor	<i>Clethrionomys glareolus</i> (bank vole)	Belgelenmemiştir	Böbrek sendromlu kanamalı ateş
	<i>Seoul virus</i>	Tüm dünyada	Bilinmiyor	<i>Rattus norvegicus</i> (Norveç ratı)	Belgelenmemiştir	Böbrek sendromlu kanamalı ateş
	<i>Sin Nombre virus</i> ve diğer Yeni Dünya hantavirusları	Amerika kıtası	Bilinmiyor	<i>Peromyscus maniculatus</i> (geyik faresi) ve diğer rezervuar kemirgen türleri	Belgelenmemiştir	Hantavirus solunum sendromu

Aile *Bunyaviridae**Bunyavirus* ailesinden kodlanan proteinler ve tahmini büyüklükleri (kD)

RNA (nts) Protein (kD)	Genus				
	Orthobunyavirus	Hantavirus	Nairovirus	Phlebovirus	Tospovirus
L Segment	6875–6980	6550–6562	12,255	6404–6423	8776–8897
L protein (RNA Polimeraz)	259–263	246–247	459	238–241	330–332
M Segment	4458–4526	3616–3696	4888	3231–4215	4821–4972
Glycoprotein Gn	29–41	68–76	30–45	50–72	46–58
Glycoprotein Gc	108–120	52–58	72–84	55–75	72–78
Precursor preG	—	—	78–85, 92–115	—	—
Nonstructural NS _m	15–18	Yok	Yok	Yok/78	34–37*
S Segment	961–980	1696–2059	1712	1690–1869	2916–2992
Nucleoprotein N	10–26	48–54	48–54	24–30	29
Nonstructural NS _s	10–13	None	None	29–32*	52*

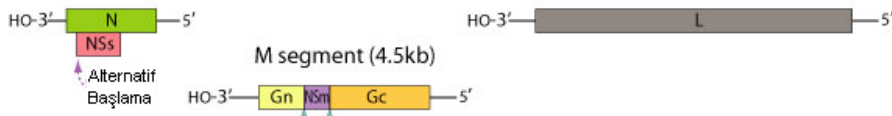
* ambisens transkriptlerden transle edilen

Orthobunyavirus



S segment (1kb)

L segment (6.9kb)

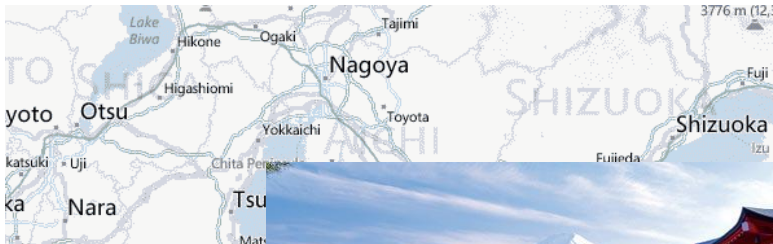


Konakçı proteaz tarafından kesim

Genus/Virüs	Konakçı: Hastalık	Vektör	Yayılım
<i>Bunyavirus</i>			
Oropouche	İnsan: ateş	Tatarcık sineği	Güney Amerika
La Crosse	İnsan: ensefalit	Sivri sinek	Kuzey Amerika
Tahyna	İnsan: ateş	Sivri sinek	Avrupa
Akabane	Sığır: Abort ve doğumsal bozukluklar	Tatarcık sineği	Afrika, Asya, Avustralya
Cache Vadişi	Koyun, sığır: doğumsal bozukluklar	Sivri sinek	Kuzey Amerika

11

AKABANE



12

AKABANE

Etiyoloji

- Orthobunyavirus genusu
- Simbu grup

Doğal Konakçılar

- sığır,
- koyun ve keçilerdir

İnsanlara bulaşmamaktadır.

Bulaşma

Culicoides



13

AKABANE

- Erişkin hayvanlar genellikle klinik bulgu göstermezler. Viremi çoğunlukla enfeksiyondan 16 gün sonra ortaya çıkar.
- Fötüsta defektlerin gelişmesi gebeliğin süresi ile ilgili olup; kritik dönem
- – koyunlarda gebeliğin 30-50. günleri
- – keçilerde gebeliğin 40. günücivarı
- – sığırlarda 62-96. günü arasında değişkenlik gösterir.



14

Belirtiler

- Gebe hayvanlarda virus ile enfeksiyonda herhangi bir klinik semptom görülmez. Gebeliğin ilk üç ayında alınan enfeksiyonlarda önemli zararlı etkiler ortaya çıkabilir.



15

- Hastalık spektrumunun diğer bir sonlanma şekli de merkezi sinir sistemindeki hafif etkilenme olup yeni doğanlarda veya genç hayvanlarda davranış değişiklikleri görülebilir.
- Fötüsta oluşan ağır deformasyonlara bağlı olarak güç doğum şekillenebilir.
- Fötüstaki ağır deformasyonlar;
 - – ölüm,
 - – Ekstremitelerde dönme, kilitlenme veya uzama şeklindedir

16

- Canlı doğarlarda;
- – merkezi sinir sistemi dejenerasyonları,
- – kas dejenerasyonları
- – tortikolis, skoliozis, kifozis
- – paralizis
- – inkoordinasyon görülebilir.
- Fötüslarda veya yeni doğarlarda görülen ağır lezyonlar ise;
- – arthrogripozis-hydranencephali,
- – akciğer ve iskelet kaslarında hipoplazi
- – fibrinöz poliartiküler sinovit
- – fibrinöz göbek kordonu enfeksiyonu
- – katarakt, oftalmi
- – mikroensefali
- – fibrinöz leptomeningitis
- – hidrosefalus tur.

17

• Patogenez ve patoloji:

- Enfekte sivrisineğin ısırmasından sonra virus gebe sığır, koyun veya keçide herhangi bir klinik bozukluk oluşturmaksızın maternal sirkülasyon yoluyla yavruya ulaşır.
- En ciddi fötal lezyonlar sığırlarda gebeliğin 3-4. aylarında, koyun ve keçilerde ise daha erken şekillenen enfeksiyonlarda MSS'nde gelişir.
- Virus çoğalması sonucu şekillenen encephalomyelitis ve polymyositis, beyin gelişiminin engellenmesine ve hydranencephaly şekillenmesine sebebiyet verir.
- Genel olarak virus, önce gelişmekte olan beyine ulaşır. Ciddi vakalarda beyin hemisferleri gelişmez, bunların yerine içi sıvı dolu keseler şekillenir.
- Akabane virus enfeksiyonunun yol açtığı diğer karakteristik belirti, kaslarda distrofi ve çeşitli uzuvlardaki anormal bükülmelerle kendini gösteren arthrogriposistir. Ciddi etkilenen fötüs ya ölür ve abort olur ya da doğmuşsa bu hayvanların öldürülmesi gerekebilir.

18



19

Hayvanlarda hızla

Antalya'da Akabane Hastalığı Korkusu

Antalya'nın Kumluca ilçesinde görülen keçi ölümlerinin sebebinin Japonya kökenli Akabane hastalığı olduğu tahmin ediliyor. Kumluca ilçesine bağlı Yeşilköy Mahallesi'nde görülen keçi ölümlerinin...

KASTAMONU'DA HAYVANLARDA "AKABANE" HASTALIĞI

Kastamonu'da hayvanlarda Akabane hastalığı nedeniyle...

Keçilerde Japon hastalığı

20

- Virolojik teşhis için plasenta, fetal kas, serebrospinal sıvı ve fetal nervöz dokular
- Serolojik teşhis için kan serumu uygun materyallerdir.
- Ayırıcı tanıda;
 - mavidil,
 - BVD-border disease göz önünde bulundurulmalıdır.
- Canlı ve inaktif aşılardan bulunmaktadır, ancak uzun süreli bağışıklık sağlamamaktadır.
- **Vektör mücadelesi çok önemlidir.**

21



Vaccines : Akabane

CAVAC (ChoongAng Vaccine Laboratories Co., Ltd.)

Product Name	Type	Strain/Subtype	Adjuvant	Licensed Countries
BoviShot® Akabane	Live	Not Available	None	South Korea
BoviShot® CowGaurd 3	Killed	Not Available	Not Available	South Korea

KAKETSUKEN (Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute)

Product Name	Type	Strain/Subtype	Adjuvant	Licensed Countries
Akabane Disease Vaccine	Live	Not Available	None	Japan

Kyoritsu Seiyaku Corporation

Product Name	Type	Strain/Subtype	Adjuvant	Licensed Countries
Bovivac ACA	Killed	Not Available	Not Available	Japan

Kyoto Biken Laboratories, Inc.

Product Name	Type	Strain/Subtype	Adjuvant	Licensed Countries
Three Mixed Akabane Vaccine (Akabane, Aino virus, Chuzan virus)	Killed	Not Available	Not Available	Japan
Akabane Live Vaccine	Live	Not Available	None	Japan

Nisseiken Co., Ltd.

Product Name	Type	Strain/Subtype	Adjuvant	Licensed Countries
Nisseiken Akabane Vaccine	Live	TS-C2	None	Japan
Nisseiken Akabane Combined Vaccine (Akabane, Chuzan Disease, Aino Virus)	Killed	OBE-1 (A) K-47 (CD) JaNAr28 (AV)	Aluminum chloride	Japan

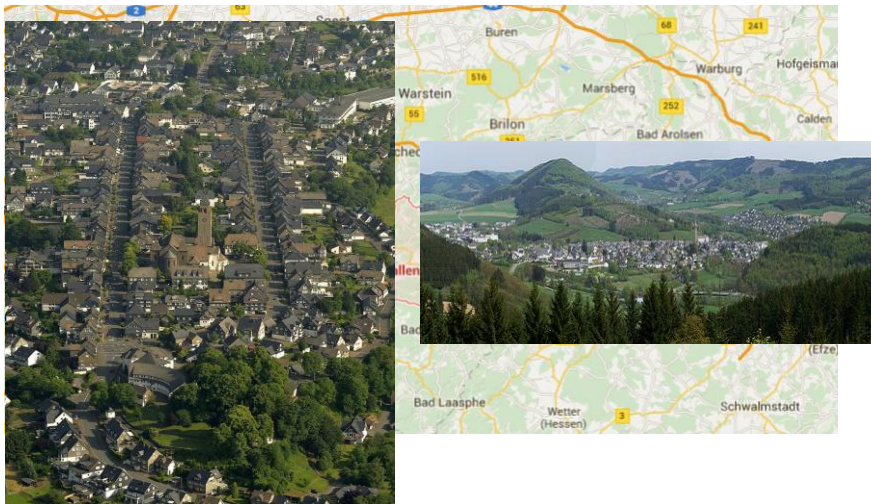
22

Halk sağılığı açısından tehlikeli olduğu bildirilmemiştir



23

Schmallenberg



24

Schmallenberg virus

Etiyoloji

- Orthobunyavirus genusu
- Simbu grup

Doğal Konakçılar

- sığır,
- koyun ve keçilerdir
- Kırmızı geyik, Roe geyiği ve alpaka gibi ruminantlarda da serolojik olarak tespit edilmiştir.

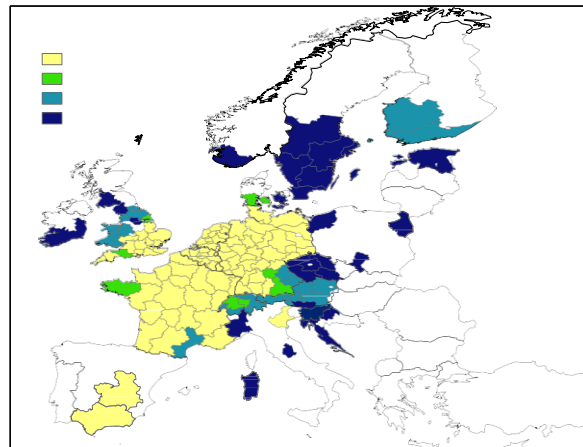
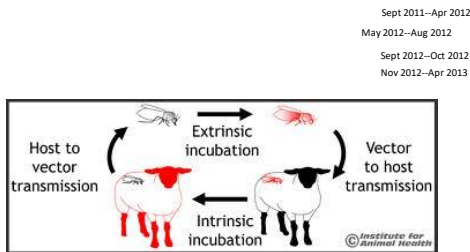
İnsanlara bulaşmamaktadır.

Bulaşma

Culicoides



25



26

- Morbidite: 100 % e kadar (erişkinler)
- mortalite*: <1% (erişkinler)

27

Klinik

- İnkübasyon periyodu 1-4 gün
- Gebe olmayanlarda geçicidir
 - iştahsızlık, 40°C'nin üzerine çıkan ateş,
 - kondüsyon düşüklüğü, iştahsızlık ve süt veriminde azalma
- Gebe ruminantlarda kongenital anomaliler görülür.
- Virus koyun ve keçilerde gebeliğin 28-36. günleri,
- sığırlarda ise gebeliğin 75-110. günleri arasında fötusta enfeksiyona neden olursa büyük ölçüde anomalilere ve kayıplara neden olur



28

- Abortların yanı sıra mumifiye fötüs gibi olgular da sıklıkla görülür. MSS, ekstrem deformasyonlar gösterebilir.
- Tüm bu klinik tablo, Akabane enfeksiyonlarında görülen semptomlar ile benzerlik göstermektedir. En sık rastlanan anomaliler:
- Arthrogrypose, torticollis,
- hydranencephalie ve proencephalidir.
- MSS’nde büyük ölçüde deformasyonlar oluşmaktadır.
- Simbu-Serogrubu virusları tarafından oluşturulan anomaliler “Arthrogrypose-Hydranencephalie-Syndrom (AHS)” olarak tanımlanmaktadır.
- özellikle vektör sineklerin aktif olduğu mevsimlerde (nisan ile kasım arası) gözlenmiştir.
- Virusun kanda bulunduğu (viremik) dönem 1-6 gün gibi kısa bir zamandır ve klinik bulgular da birkaç gün içinde azalmaktadır.

29

Teşhis



- Akut enfeksiyonlarda soğuk zincirde gönderilen EDTA’lı kan örneklerinden Real-Time RT-PCR ile teşhis yapılmaktadır.
- BHK, MDBK ve KC devamlı hücre kültürlerinde ise virus izolasyonu
- Hastalığı atlatan hayvanlardan serolojik olarak kan serumundan ELISA ile antikor tespiti
- Atık veya anomalili buzağı, kuzu ve oğlak ölülerinde beyin doku örnekleri, amniotik sıvı, canlı yeni doğanlarda amniotik sıvı, plasenta ve mekonyum teşhis için uygun materyaller olup soğuk zincirde laboratuara gönderilmelidir.
- Atık veya anomalili buzağı, kuzu ve oğlaklarda perikardial sıvı ve kan serumu örneklerinde de serolojik olarak antikor tespit edilmektedir.

30

Korunma Kontrol

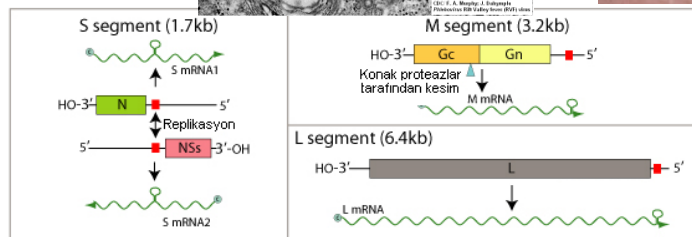
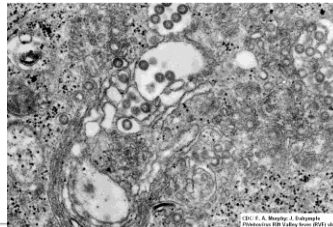
- Vektör mücadelesi

- Aşılama:
- İnaktif aşı mevcut
- İneklerde Dört hafta aralıklarla iki doz
- Koyun Keçilerde Tek doz
- Etkisi ???



31

Phlebovirus

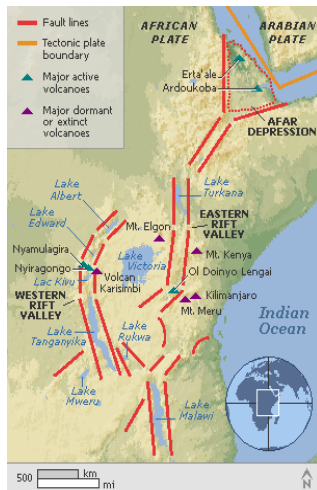


Phlebovirus

Rift Vadisi humması	İnsan: ensefalit, kanamalı ateş, retinit (F 1-10%)	Sivri Sinek	Afrika
Sandfly fever Naples	Evcil hayvanlar: nekrotik hepatit, kanama, abort	Tatarcık sineği	Avrupa, Afrika, Asya
Sandfly fever Sicilian	İnsan: ateş		

32

Rift Vadisi Humması



33

Konakçı Spektrumu

Rift Valley fever host range and disease severity				
Mortality ~100%	Şiddetli hastalık Abort, Düşük Mortality	Şiddetli hastalık Viremi Abort	Enfeksiyon Viremi	Enfeksiyon yatkın
Kuzu	Koyun	Maymunlar	Atlar	Gine domuzları
Buzağı	Siğir	Develer	Kediler	Tavşanlar
Çocuklar	Keçi	Siçanlar	Köpekler	Domuzlar
Yavru köpekler	Su bufalosu	Gri sincaplar	Maymunlar	Kirpiller
Yavru kediler				Kaplumbağalar
Beyaz fareler				Kurbağlar
Hamster				Tavuklar
Tarla faresi	İnsanlar			Kanaryalar
Fındık faresi				Güvercinler
				Muhabetkuşları

34

İnkübasyon periyodu 3 gün gibi kısadır.

Enfekte koyunlarda ateş, iştahsızlık, mukopurulent burun akıntısı ve kanlı ishal gelişir.

Saha şartlarında koyunların %90-100'ü abort yapar (abort fırtınası).

Mortalite kuzularda %90, yetişkin koyunlarda %20-60'tır.

Klinik hastalık ve semptomlar keçilerde de benzerdir.

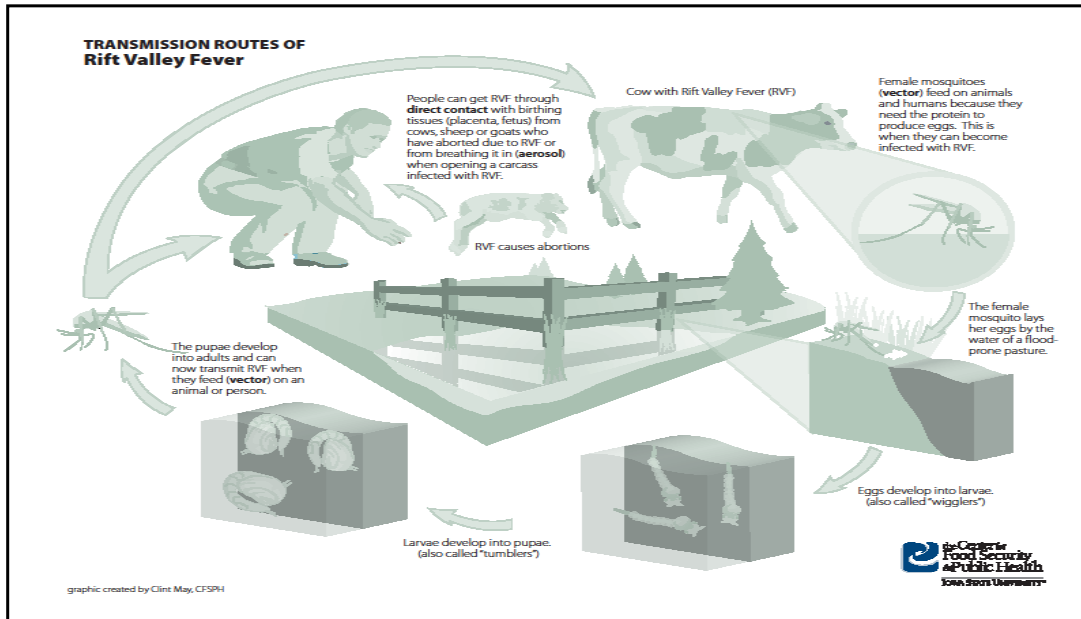
Sığırlarda hastalığın şiddeti daha düşüktür. Buzağı ve sığırlarda mortalite %10-30'dur. Fakat gebe sığırların %90-100'ü abort yapar.

Deve, köpek, kedi gibi diğer hayvan türleri de enfekte olabilir. Ancak çok genç olmadıkları sürece nadiren ciddi hastalık gelişir.

35

- RVH virusu **zoonotiktir** ve insanlarda önemli ve öldürücü bir hastalığa sebep olur.
- Bu durum koyun, sığır ve develerdeki salgınlar esnasında tesadüfen ortaya çıkar.
- İnsanlarda kısa bir inkübasyon periyodunu (2-6 gün) takiben ateş, şiddetli baş ağrısı, ağır soğuk algınlığı belirtileri, kas ağrısı, kusma, ishal ve kanamalar görülür.
- Klinik hastalık genellikle 4-6 gün sürer. Uzun bir iyileşme sürecinin ardından tam bir iyileşme ile son bulur.
- Enfekte insanların küçük bir kısmında karaciğer nekrozu, hemorajik pnemoni, böbrek yetmezliği, meningoencephalitis, retinitis ve görme kaybı gibi daha ağır lezyonlar gelişebilir.
- Vaka ölüm oranı %1-2'dir.
- Ancak hemorajik hastalığı olan vakalarda bu oran %10'a ulaşabilir.
- Aşı, özellikle hastalık riski yüksek olan yetiştiriciler, mezbaha çalışanları ve veteriner hekimlerde hastalığı önlemek amacıyla uygulanabilir.
- RVH ile araştırma yapma izni bazı ulusal laboratuvarlarla sınırlıdır.

36



37

Bulaşma

- *Aedes, Culex, Anopheles, Erehmapodites, Monsosmia*
- Trans-ovarial bulaşma
- İnsanlarda
 - Enfekte Sineklerle
 - Aerosol yolla
 - Enfekte dokularla temasla



38



39

Patogenez/patoloji:

- 30-72 saatlik bir inkübasyon periyodunun ardından virus, **karaciğer ve lenforetiküler organların parankimini işgal eder**.
- Ölümcül derecede etkilenen koyunlarda geniş hepatosellüler nekroz yaygındır.
- Dalak büyümüştür, gastrointestinal ve subseröz kanamalar vardır.
- Hepatik enfeksiyonu atlatabilen hayvanların küçük bir kısmında geç bir olay olarak neuronal nekroz ve perivasküler yangısal infiltrasyon gösteren encephalitis gelişir.
- Hepatik nekroz, böbrek yetmezliği ve şok, bazen de hemorajik komplikasyonlar, ölümün başlıca sebebidir.
- Hastalığı atlananlarda hızlı ve uzun ömürlü bir bağışıklık gelişir.
- Deneysel olarak virus, laboratuvar hayvanları ve evcil hayvanlarda hastalık oluşturur ve genellikle ölümcüldür. Deneysel olarak enfekte edilen hayvanlarda en sık görülen sendromlar **hepatit**



40

Klinik Bulgular

- Koyun ve keçilerde klinik bulgular enfeksiyonun perakut, akut ve subakut seyir göstermesine bağlı olarak değişmektedir.
- Perakut form genellikle 7 günlükten küçük kuzularda görülür. 40-42 °C lik ateş, halsizlik, 24-48 saat içerisinde ölüm görülür.
- Mortalite oranı %90-100 civarındadır.
- Akut form büyük kuzularda ve erişkin koyunlarda görülür.

41

- 40-41 °C lik ateş,
- kusma, düzensiz nabız ve kanlı ishal görülür.
- Kataral stomatitis, dudak, dil, yanak mukozalarında hiperemi, meme ve skrotum da nekroz görülebilir.
- Mortalite oranı %10-30 civarındadır.
- Subakut form ise erişkin hayvanlarda görülür. 24-96 saat süren ateş, anoreksi, genel halsizlik görülür.
- Mortalite oranı çok düşüktür.
- Gebelerde %95-100 oranında abort görülür.

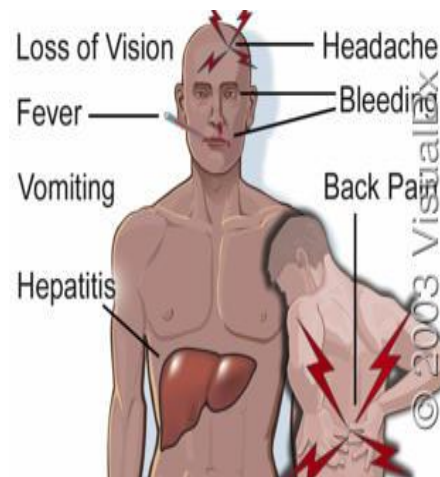
42

- Sığırlarda abort ve infertilite en önemli bulgudur. Ateş, salivasyon, süt veriminde azalma ve kokulu ishal görülür.
- Mortalite oranı buzağılarda %10-70, erişkinlerde %5-10 civarındadır.
- Abort insidensi ise %80-100 düzeyindedir.

43

İnsanlarda Klinik Semptomlar

- İnkübasyon 2-6 gün
- Çoğu belirgin olmamakla birlikte grip benzeri semptomlar görülür
- Ateş, baş ağrısı, myalji, gözlerde ağrı
- İyileşme 4-7 gün
- Retinopathy, görme kaybı
- Mortalite ~1%



44

Teşhis

- RT-PCR
- Virus; Vero E6 ve BHK21 gibi hücre kültürlerinde çoğaltılır ve sitopatik plaklara neden olur.
- Akut serolojik teşhis için capture IgM ELISA kullanılmalıdır.
- Hayatta kalan hayvanlarda ise ikili serum örneklerinden ELISA, serum nötralizasyon veya HI testleri yapılabilir.
- Veteriner hekimler ve laboratuvar hayvanlarına otopsi uygulayan veya teşhis hizmetlerinde çalışan laborantlar önemli risk altındadır.
-

45

- Virolojik teşhis için; ateşli dönemde defibrine kan örnekleri,
- ölen hayvanlarda veya aborte olmuş fötuslarda ise dalak, karaciğer ve beyin dokuları

46

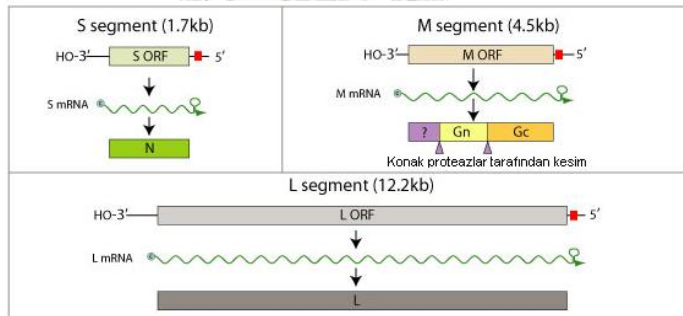
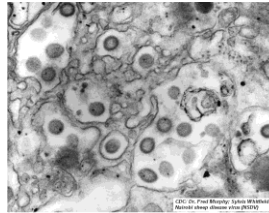
Bağışıklık ve kontrol

- Hastalığın kontrolü için hayvancılıkta esas olan aşılama değildir.
- Ancak sivrisinek kontrolü (larvasit ve insektisit kullanımı) de salgınlar esnasında uygulanır.
- Fare beyrinde ve embriyolu yumurtada attenüe edilmiş RVH aşısı, koyunlarda kullanımda etkili ve oldukça ucuz olmasına karşın gebe koyunlarda aborta sebep olur.
- Hücre kültüründe üretilen inaktif aşılar aborta sebep olmaz.
- Ancak pahalıdır. Her iki tip aşı da Afrika'da büyük miktarlarda üretilmiştir.
- Ancak, aşılarda tam etkili olabilmesi için sivrisinek sezonu başlamadan önce veya virus etkinliğinin başladığına dair ilk göstergeler alındığında (sentinel sürveyans ile belirlenen) derhal bölgedeki tüm hayvan popülasyonu düzenli ve sistematik olarak aşılanmalıdır.
- Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak insan ve hayvanlarda kullanım amacıyla birkaç yeni aşı geliştirme çalışması devam etmektedir .
- İnsanlarda kullanıma hazır lisanslı aşı mevcut değildir. Ribavirin tedavisi önerilmektedir



47

Nairovirus



Nairovirus

Kırım-Kongo Kanamalı Ateş
Nairobi Koyun Hastalığı

İnsan: kanamalı ateş ($F=20-80\%$)
Koyun, keçi: ateş, kanamalı gastroenterit, abort

Kene
Kene

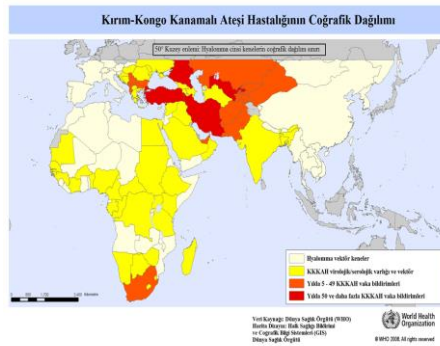
Doğu Avrupa, Afrika, Asya
Doğu Afrika

48

Giriş

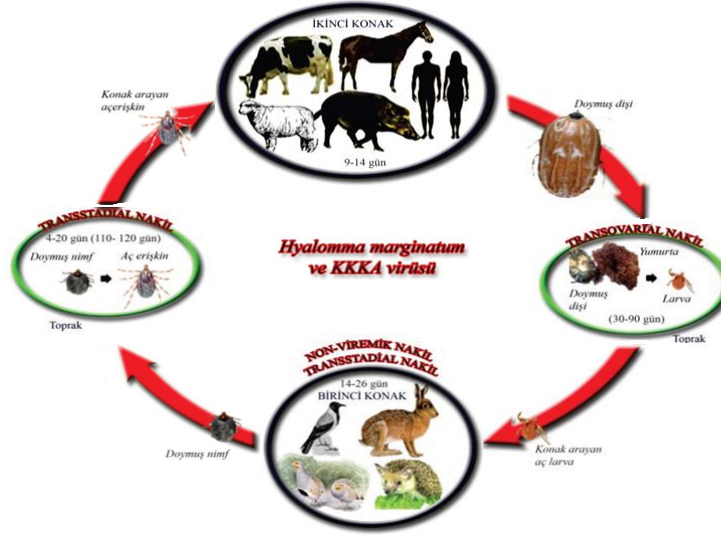
- Kene kaynaklı
- Viral zoonoz
- Asya, Afrika, Balkanlar ve Orta Doğu
- Mortalite % 3-30
- Artropod kaynaklı virüsler arasında Dengue Fever'dan sonra en yaygın görülen ikinci hastalık
- OIE tarafından ihbari mecburi hastalıklar sınıfına
- NIAID tarafından Grup C patojenler içerisinde

49



50

KKKAH Epidemiyolojisi



51

Epidemiyoloji;

- Hastalık sporadik olarak görülmekle birlikte doğada kene→omurgalı→kene siklusu ile sirküle olmaktadır.
- Omurgalı canlılar ve keneler hastalığın rezervuarı olarak rol oynarlar.
- Enfeksiyon insanlar dışındaki omurgalılarda geçici bir viremi şeklinde ve gizli seyreder.
- Keneler, akut viremi dönemindeki omurgalı hayvanlardan kan emdikleri esnada enfekte olurlar.
- Ixodidae* ve *Argasidae* ailesine bağlı, 30'dan fazla kene türünden virüs izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Ancak bunların tümünün vektör olabilme yeterlilikleri yoktur.
- Vektörlük, virüs izolasyonun dışında virüsü duyarlı canlıya nakledebilme ve viremik canlılardan alabilme yeteneğine sahip olmasını gerektirmektedir.
- Kenelerin gerçek anlamda vektör olabilmesi için bir gelişme döneminde kan emdiği viremik bir konaktan virüsü alabilmesi (larva→nimf), sonraki gelişme döneminde gömlek değiştirme sırasında etkeni taşıması (nimf→erişkin), duyarlı başka konaklardan kan emerken etkeni transtadial olarak aktarabilmesi ve etkeni yumurtalarına (erişkin→yumurta) transovariyal olarak nakledebilmesi gerekmektedir.
- Ixodidae* ailesinde yer alan başta *Hyalomma marginatum* olmak üzere *H. anatolicum* ve *H. truncatum* kenelerin, KKKAH virüsünü transtadial, transovariyal, veneral ve horizontal (aynı konaktan kan emme esnasında) olarak naklettikleri kanıtlanmıştır.
- Ixodid* keneler larva, nimf ve erişkin olmak üzere üç gelişim dönemine sahiptir. Larva ve nimfler tavşan gibi küçük memeliler ve kirpileri seçerken erişkin formları sığır, koyun, keçi gibi büyük memeli canlıları tercih ederler (2, 5).
- Vektör kenelerin dişi erişkin formları, enfekte bir konaktan viremik dönemde kan emdiği sırada etkeni alır ve yumurtalarına transovariyal olarak nakleder. Böylece yeni nesiller, etkenle enfekte olarak gelişmeye başlar.

52

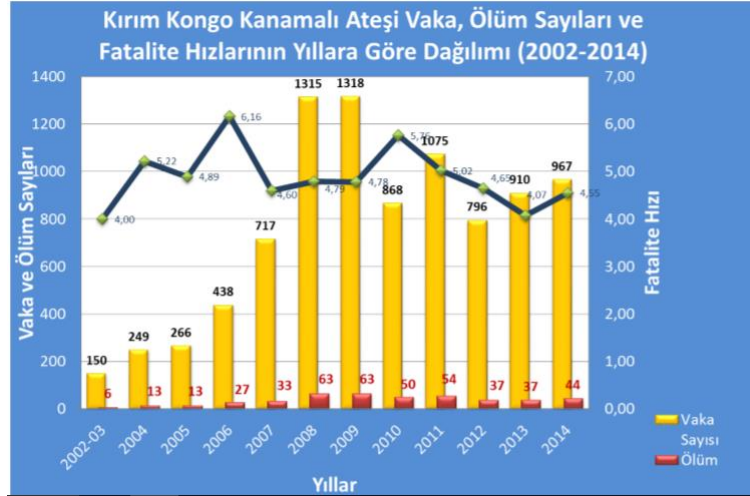
KKKAH'nin Dünyada ve Türkiye'deki Tarihsel Gelişimi



53

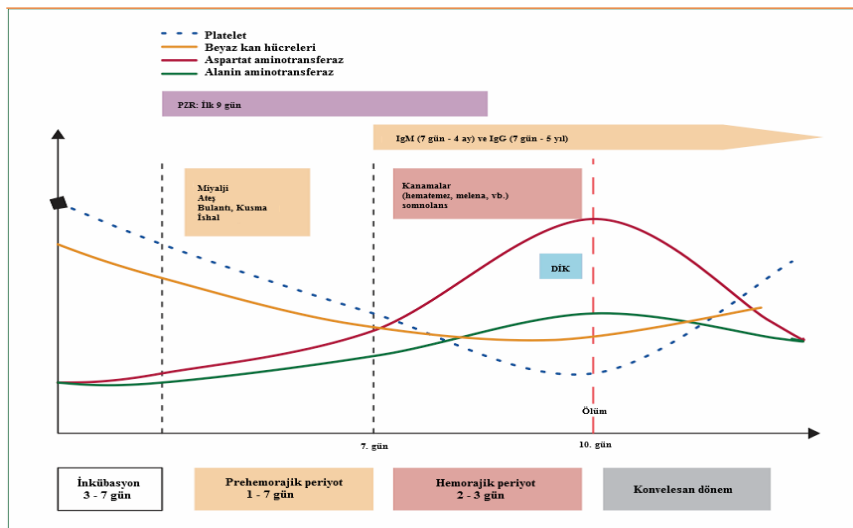
- 2002 yılındaki toplam 17 vakada ölüm görülmedi
- 2003 vaka sayısı 133, 6 kişi yaşamını kaybetti.
- 2004'te vaka sayısı 249, ölüm 13
- 2005'te vaka sayısı 266, ölüm 13
- 2006'da vaka sayısı 438, ölüm 27
- 2007'de vaka sayısı 717, ölüm 33
- 2008'de ise özellikle vaka sayılarında büyük artışlar yaşandı. 2008'de KKKA vakası 1315'e yükselirken ölümler 63'e çıktı.
- 2009 yılında vaka sayısı 1318 olurken 63 kişi öldü.
- 2010'da 868 vaka sayısı, 50 ölüm 2011'de 1075 vaka, 54 ölüm
- 2012'de 796 vaka, 37 ölüm
- 2013'de 910 vaka, 27 ölüm
- 2014'de 967 vaka, 44 ölüm.
- 2015'de 718 vaka, 29 ölüm
- 2013 Eylül ayı itibari ile 8000 civarında konfirme vaka ve %5 oranında mortalite rapor edilmiştir.
- 2015 yılı itibari ile

54



55

KKKAH Patogenezi



56

İnkübasyon periyodu; viral yük ve bulaş yoluna bağlı olarak değişmekle birlikte 3-7 gün arasındadır.

İnkübasyon periyodunun ardından hastalık prehemorajik, hemorajik ve konvelsan olmak üzere üç döneme ayrılmıştır.

Prehemorejik faz; 39 - 41°C'lere kadar çıkan ani ateş, baş ve kas ağrısı ile birlikte görülen halsizlik ile karakterizedir. bazı durumlarda diyare, mide bulantısı ve kusma görülebilmektedir. Yüz, boyun ve göğüste hiperemiler, gözün sklera tabakasında kan birikmesi görüldüğü bildirilmiştir.

Hemorajik faz; 2-3 gün gibi kısa sürmektedir. Genellikle hastalığın 3. ile 5. günleri arasında hızla gelişmektedir. Hemorajik semptomlar, pteşi ile yaygın hematomlar arasında değişmektedir. Kanamalar mukoz membranlar ile deride görülmektedir. Kanamalara en sık; burun, gastrointestinal, üriner ve solunum kanallarında rastlanmaktadır. Karaciğer ve dalakta büyüme olduğu da bazı vakalarda bildirilmiştir.

Konvelsan faz; hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından 10-20 gün sonraki dönemde, hayatta kalmayı sürdüren hastalarda görülmektedir. Bu dönemde değişken nabız, taşikardi, bradikardi, düşük kan basıncı gibi belirtilerin olduğu çeşitli vakalar da rapor edilmiştir. Enfeksiyonun yeniden nüks etmesi ya da hastalığın bifazik olduğuna dair hiçbir bilgi yoktur.

57

Klinik ve Laboratuvar Bulguları



58

- Hastalık grip benzeri semptomlarla ortaya çıkmaktadır. KKKAH enfeksiyonların birçoğu hafif ve spesifik olmayan ateş belirtileri göstermesine rağmen bazı hastalarda, şiddetli kanamalarla birlikte sonuçlanmaktadır
- Hastalığın ölümlü sonuçlanmasının nedenleri olarak; aşırı kan kaybı, şok, beyin, karaciğer, böbrek hasarı ile kalp ve akciğer gibi çoklu organ yetmezlikleri sorumlu tutulmuştur

59

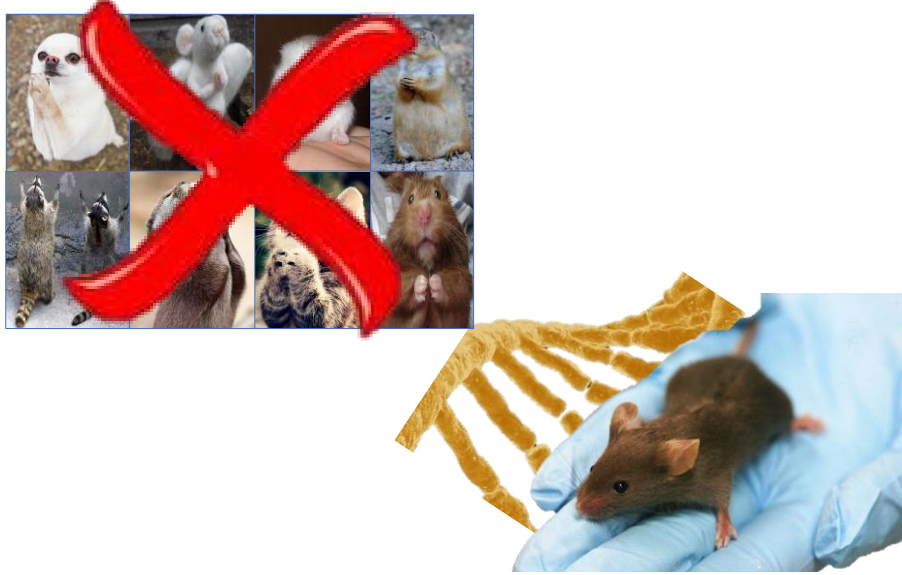
Bulaş Yolları ve Risk Grupları

- KKKAH virüsü insanlara, sıklıkla enfekte kenelerin ısırmasıyla bulaşır. Aynı zamanda enfekte kenenin çıplak elle ezilmesi, akut enfekte fazdaki hastalarla temas ya da viremik çiftlik hayvanlarıyla temas sonrası enfeksiyonun olduğu bildirilmiştir .
- Endemik bölgelerde, tarım ve hayvancılıkla uğraşan insanlar çobanlar, kesimhane çalışanları ile veteriner hekimler risk grubunu oluşturmaktadır.
- Özellikle KKKAH virüsü ile enfekte hastaların hospitalize edildiği hastanelerden, çok sayıda nozokomiyal bulaş vakaları bildirilmiştir.
- Akut enfekte bireye ait iğnenin kazayla sağlık çalışanına batması, enfekte hastanın kanıyla olan temaslara, cerrahi müdahaleler ve otopsi sırasında oluşan yaralanmalarla enfeksiyon olduğu bildirilmiştir
- Hava yolu ile bulaş olabileceğinden şüphe edilse de henüz kanıtlanmamıştır.



60

Deneysel Hayvan Modelleri



61

Teşhis;

- Erken teşhis, hem tedavinin başarısı için hem de hastalığın bulaşının önüne geçilmesi açısından çok önemlidir
- Hastalığın teşhis edilmesinde klinik bulguların yanında Karaciğer enzimleri AST ve ALT seviyelerindeki artışlar ile trombositopeni görülmesiyle hastalık biyokimyasal olarak teşhis edilebilmektedir.
- viremik akut fazdaki hasta serumu, doku ya da endemik bölgelerden toplanan kene süspansiyonlarının, 1-2 günlük yavru fare beyinlerine. Virüs izolasyonu aynı zamanda hücre hatları kullanılarak da yapılabilmektedir.
- Viral genomun doğrudan teşhis edilmesine yönelik RT-PCR real-time PCR testi ile hastalık mleküler olarak teşhis edilebilmektedir.
- Ayrıca direkt ve indirekt ELISA ve IFA gibi serolojik yöntemler ile de hastalık kısa sürede teşhis edilebilmektedir.

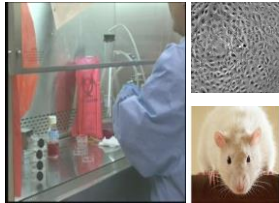
62

Teşhis Yöntemleri

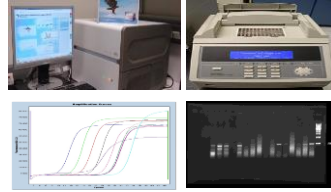
- Biyokimyasal Testler



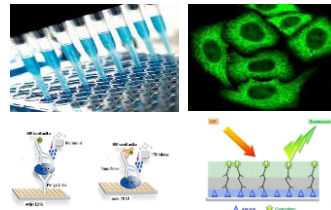
- Virüs İzolasyonu



- Moleküler Teknikler



- Serolojik Metotlar



63

Tedavi Amaçlı Uygulamalar



64

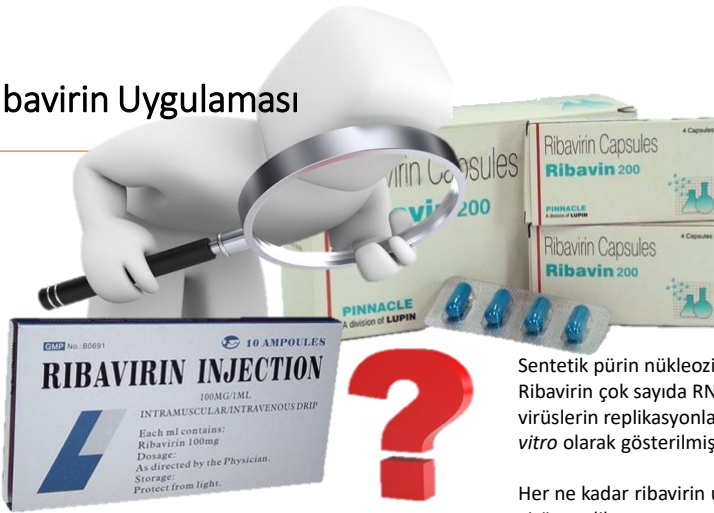
Destekleyici Tedaviler

Ancak hastaya taze donmuş plazma, trombosit ve eritrosit infüzyonları ile hastalık kontrol altına alınabilmektedir.



65

Ribavirin Uygulaması



Sentetik pürin nükleozit analogu olan Ribavirin çok sayıda RNA ve DNA virüslerin replikasyonlarını engellediği *in vitro* olarak gösterilmiştir.

Her ne kadar ribavirin uygulamasının virüs replikasyonunu, semptomları ve ölüm oranını azalttığı gözlemlenmiştir; randomize klinik denemelerinin yapılmaması, etkisinin sadece gözlemsel olarak değerlendirilmesi ve etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılamamasından dolayı ribavirin kullanımı tartışmalıdır.

66

Antikor Tedavileri



“CCHF-venin”
“CCHF-bulin”

Serum ile tedavi uygulamaları ilk olarak Chumakov tarafından 1944-1945 yıllarında görülen vakalarda kullanılmıştır ve az da olsa faydalı olduğu bildirilmiştir.

Sonraki yıllarda intramusküler kullanım için “CCHF-bulin” ve intravenöz kullanım için “CCHF-venin” olmak üzere iki farklı immünglobulin geliştirilerek Bulgaristan’daki vakalarda denenmiştir.

Bu şekilde yapılan tedavi uygulamalarında, hastaların daha hızlı iyileştikleri bildirilmiş ancak kontrol grupları oluşturulmamıştır.

Ülkemizde Anti-serum geliştirilmesine yönelik olumlu sonuçlar alındığı ve tedavi şansını arttırdığı belirtilmiştir.

67

Koruma ve Kontrol

• Korunma

Enfeksiyonla mücadelede keneler en önemli basamağı oluşturmaktadır.

Endemik bölgelerde yaşayan ya da bu gibi yerlere seyahat amacıyla gidenlerin, kişisel önlemler alması gerekmektedir.

Repellent kullanmak, koruyucu elbiseler giymek, şüpheli hayvanlarla temastan kaçınmak, doku ve doku sıvılarıyla temas etmemek ve vücutlarında sürekli kene kontrolü yapmaları gerekmektedir.

Nozokomiyal bulaş riski açısından sağlık çalışanları; eldiven giyme, hastaya ait vücut sıvısı bulaşmış ekipmanlarla dikkatli çalışma ve hastanın izolasyonu gibi standart koruyucu bariyerler oluşturmalıdır



68

• Aşılama



Viral hastalıklara karşı korunmada, aşılama çok önemlidir.

Ancak KKKAH'ye karşı geliştirilen güvenilir ve FDA tarafından onaylanmış bir aşı mevcut değildir.

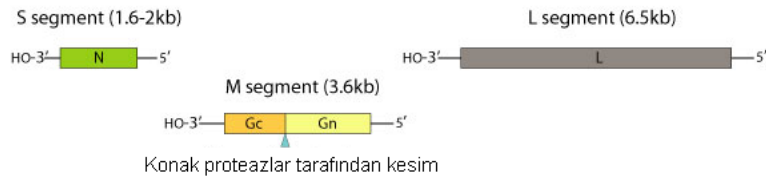
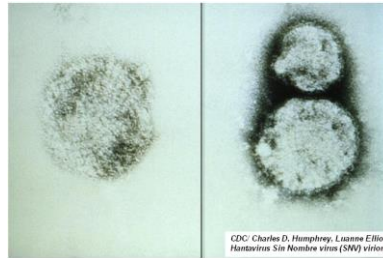
Şimdilik kullanımı sınırlı tek aşı sadece Bulgaristan'da üretilmektedir ancak hastalığa karşı koruyucu etkinliği yeterli değildir ve fare beyninden üretilerek hazırlanmasından kaynaklı alerjik/oto immun hastalıklara neden olduğu bildirilmiştir.

KKKAH'ye karşı FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış etkili bir aşı bulunmamaktadır.

Ülkemizde koruyucu amaçlı üretilmiş hücre kültür tabanlı, güvenilir deneysel aşamada olan bir inaktif hücre kültür aşısı geliştirilmektedir.

69

Hantavirüs



Hantavirus

Hantaan-like viruses
Seoul-like viruses
Puumala-like viruses
Sin Nombre-like viruses

İnsan: HFRS ($F^3=5-15\%$)
İnsan: HFRS ($F=1\%$)
İnsan: HFRS, nefropati epidemisi ($F=0.1\%$)
İnsan: HPS ($F=50\%$)

Tarla faresi
Sıçan
Kızıl orman faresi
Fare

Doğu Avrupa, Asya
Tüm dünyada
Batı Avrupa
Kuzey ve Güney Amerika

70