

## SERKOPİTESİN HERPESVİRUS 1 (B VİRUS)

### CERCOPITHECINE HERPESVİRUS 1 (B VIRUS)

Salih HAZAR      Sait YİĞİT      Erol AKAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

**Anahtar Sözcükler:** Herpesvirus simiae, Maymun B Virus, makak

**Key Words:** Herpesvirus simiae, Monkey B Virus, macaque

## ÖZET

*Serkopitesin Herpesvirus 1 (B virus) makak türlerinde bulunan maymun herpesvirusudur. Bu virus makaklarda ender olarak infeksiyon oluştururken insanlarda ölümcül infeksiyonlara yol açar. İnsan Herpes simpleks viruslarında olduğu gibi, B virus da infekte maymunların trigeminal ve spinal gangliyonlarında latent kalır. B Virus infeksiyonları maymun tükrüğünde bulunduğundan ısırma veya tırmalama ile, bazen de infekte maymun dokuları ile temas sonucu oluşur.*

## SUMMARY

*Cercopithecine Herpesvirus 1 (B virus) is a simian herpesvirus that is enzootic in species of macaques. This virus rarely causes infections in macaques, but fatal infection in human beings. Like Herpes simplex virus in human beings, B Virus has been shown to remain latent in the trigeminal and spinal ganglia of infected monkeys. B Virus infections occur after biting and scratching or rarely exposure to the contaminated tissues due to the persistence of B virus in saliva of the monkeys.*

## GİRİŞ

Primatlardan yaklaşık 35 dolayında herpesvirus izole edilmiş olup bunlar arasında en patojen olanı Eski Dünya maymunlarından makak ve rhesus maymunlarının B virusudur. B virusun insanlarda oluşturduğu hastalık ilk kez 1932 yılında bir maymunun ısırıldığı W.B. adlı doktora görülmüştür. Maymunun ısırıldığı yerde lokalize bir eritem gelişmiş, bunu lenfanjit ve lenfadenit, son olarak ta transvers miyelit izlemiş ve laboratuvara gönderilmiştir. Gay ve Holden gönderilen örnekten 1933 yılında süzgeçlerden geçen bir mikroorganizma izole etmişler, Herpes simpleks virusla (HSV) aralarında benzerlik bulmuşlar ve bu virusu W virusu olarak adlandırmışlardır.

Sabin 1934 yılında süzgeçlerden geçen bir mikroorganizma bildirmiş ve bu virusu B virus olarak adlandırmıştır.

Yapılan çalışmalarda B virusun tavşanlara deri veya beyiniçi yolla inoküle edildiğinde öldürücü bir hastalık oluşturduğu halde köpek, kobay ve farelerin de yer aldığı bir çok hayvan türüne aynı yolla verildiğinde virulan etki göstermediği saptanmıştır. Virusun B virus olan ismi Latince Herpesvirus simiae olarak değiştirilmiştir (1). Ayrıca virus; Herpes B virus, Herpes simiae, herpesvirus B, simian herpesvirus, monkey B virus, olarak ta bilinmektedir (2). Şimdiki nomenklatüre göre ise, bu virusun adı Cercopithecine herpesvirus 1'dir (1). B virus Herpesviridae ailesinin alphaherpesvirinae alt-ailesinde yer alır. Antijenik olarak HSV-1, HSV-2 ve Afrika Simiaevirus 8 (SA8)'e benzer (1, 2).

### Virusun özellikler i

B virus morfoloji ve büyüklük olarak HSV'a benzer. Yaklaşık 120-180 nm çapında zarflı bir virustur. Viru

sun iç kısmında 40 nm büyüklüğünde çift sarmallı bir DNA molekülü yer almaktadır. DNA'in molekül ağırlığı (Mol.A.)  $107 \pm 8 \times 10^6$  dalton olup yaklaşık  $162 \pm 12$  baz çiftine sahiptir. DNA'inin G+C oranı %75 olup herpesvirus genomları arasında hemen hemen en yüksek oranda olanıdır. B virus ve HSV-1'in Open Reading Frame (ORF)'inin nükleotit sırası yakındır ve aralarında %57-69 benzerlik bulunmaktadır. DNA'i ikozaedral bir kapsit çevreler. Nükleokapsidin çevresinde tegument olarak adlandırılan granüler bir zon bulunur. Bunu da üzerinde çıkıntılar bulunan bir zarf çevreler. B virus DNA virüsleri arasında yer aldığından üremeleri DNA sentezini inhibe eden ajanlar tarafından engellenir (1-5).

### Proteinler i

Poliakrilamit jel elektroforezi ile yaklaşık 23 major polipeptidinin bulunduğu saptanmıştır. Molekül ağırlıkları 26.000-239.000 dalton arasında değişir. Bunlardan dokuzu virusa ait glikozile proteinlerdir. Major glikoproteininin Mol.A. 122.000-123.000 daltondur. B virusa ait proteinlerin ikisi HSV 1 ve 2'nin gD ve gB glikoproteinleri ile ortak antijenik determinantları paylaşırlar (1).

### Dirençlili k

B virus HSV'a göre daha dayanıklı bir virustur. Zarflı virüsler arasında yer aldığından lipit eriticileri ve asit pH'ya duyarlıdır. Virus; pH'sı 7.2 olan doku kültürü sıvısında ve +4°C'de sekiz hafta, 37°C'de yedi gün içerisinde inaktive olurken, infektivitesini -70°C'de uzun süre korur (1-3).

### Hücre kültürlerinde ürem e

Bennet ve ark. (4) B virüsü ilk kez embriyonlu yumurtanın koriyo-allantoyik membranında üretmişlerdir. B virüsün doku kültürlerinde üretilmesi poliyo aşularının hazırlanmasında rhesus maymunlarının böbrek hücre kültürlerinin kullanılmaya başlanmasından sonra mümkün olmuştur. Çünkü bu böbreklerin bazılarının süspansiyon hücre kültürlerinde HSV'un oluşturduğuna benzer sitopatik etki (CPE)'ler görülmüş ve buna neden olan virüsün B virus olduğu saptanmıştır. B virus rhesus maymunlarının böbrek hücre kültürlerinde kolaylıkla ürerken HSV zayıf üreme gösterir. B virus ayrıca primer vervet maymunlarının böbrek hücre kültürü, tavşan böbrek hücre kültürü ile BSC-1 veya LLC-RK1 gibi hücre kültürlerinde de ürer. İnokülasyondan 7-10 gün sonra HSV'un oluşturduğu CPE'ye benzer CPE'ler gelişir. Üreyen virüsün B virus olduğu, nötralizasyon testi ile gösterilir. B virus ile HSV arasındaki ayırım ise monoklonal antikorlarla yapılır (1, 3).

### Deney hayvanlarında ürem e

Maymun, tavşan ve kobaylar deney yoluyla infekte edilir. Bebe fareler ise çok duyarlıdır (1, 3).

### Hücre kültüründe B virüsün replikasyon u

B virüsün üreme siklusu nispeten kısadır. Virus, konak hücrenin üzerindeki yüzey reseptörlerine tutunduktan sonra konak hücrenin plazma membranı ile zarfın birleşmesi sonucu hücreyi infekte eder. Çıplak kapsit hücrenin nükleusundaki gözenekler aracılığı ile nükleusa taşınır ve virüsün DNA'i nükleusa girmiş olur. İnfeksiyondan sonraki ilk dört saat içerisinde virüs konak hücrenin DNA ve protein sentezini inhibe eder, altı saat sonra ise infeksiyöz virüs kültürde ortaya çıkarılır. İnfeksiyondan yaklaşık 24-36 saat sonra hücre içi ve hücre dışı virüs düzeyleri en üst düzeye ulaşır, sonra düşer. B virus kültür hücrelerinde Cowdry A tipi hücre içi inklüzyonlar oluşturur.

B virüsün morfolojik yapısı Herpesviridae ailesinde yer alan diğer virüslerininkine benzer. Kapsit nükleusta birleşir. İnfeksiyondan 8-10 saat sonra zarfla çevrilmiş olan kapsit endoplazmik retikülüm ve hücre yüzeyinde gösterilir (1, 2).

### Patogenez

#### İnsan infeksiyonlarında patogene z

Solunum yoluyla yayılma bildirilmişse de hastalık genellikle bir maymunun ısırması sonucu oluşur. Hayvanın ısırıldığı yerden giren virüs burada üreyerek eritem ve veziküllerin oluşumuna yol açar. Daha sonra ateş yükselir, bunu lenfanjit ve lenfadenitin gelişmesi izler. İnokülasyon yeri ve yakınında lokalize nörolojik semptomlar da oluşur. Virus buradan periferik sinirler boyunca ilerleyerek beyine ulaşır ve beyinin bütün bölgelerini tutarak meningo-ensefalite neden olur. Mültifokal nekrotizan retinit, vitrit ve panüveit te bildirilmiştir. Maymun ve tavşanlarda viremi bildirilmişse de insanlarda gösterilememiştir. Ancak karıniçi organlara lenf yoluyla yayılması mümkündür (1, 3, 6).

#### Hayvan infeksiyonlarında patogene z

B virus ile infekte rhesus maymunlarında morbidite ve mortalite pek görülmez. Ancak yeri değiştirilen hayvanlardaki stres, ender olarak mukokutanöz lezyonların görülmesine, daha az olarak ta santral sinir sistemi (SSS)'nin tutulmasına yol açar. Antikor negatif olan duyarlı maymunlara B virus damar içi yolla verildiğinde; müköz membranlarda ekzantematöz lezyonlar, peritoniçi yolla verildiğinde; lokalize eritem ve veziküller döküntüler oluşur. Virüsün hayvanın ağzının içine verilmesi halinde yanak mukozasında ülseratif lezyonlar gelişir. Aerosol yolla verilmesi halinde ise akciğerlerde primer infeksiyon oluşur.

Tavşanlar B virusa çok duyarlıdır. B virus bu hayvanlara beyniçi, peritoniçi, testisiçi, deriçi ve kornea içi yolla inoküle edildiğinde rutin olarak ölümcül infek

siyon gelişir. Fare ve kobay gibi hayvanları ise ender olarak infekte eder (1).

Yenidoğmuş ve genç farelerin sinir sisteminlerinin B virus infeksiyonlarının patogenezi çalışmalarında virus farelere dört yolla (ön bacağına kasiçi, arka bacağına kasiçi, karın duvarına derialtı ve peritoniçi) inoküle edilmiştir. Kasiçi ve derialtı yolla inokülasyondan sonra virus dorsal kolon boyunca yayılırken, peritoniçi yolla inokülasyondan sonra virus omuriliğe yayılmıştır. B virusun antijenleri beyin sapının birçok yerinde bilateral olarak saptanırken virusla infekte hücreler talamus, hipotalamus ve motor kortekste belirlenmiştir (7).

### **Patoloji**

Gelişmenin değişik evrelerinde, omuriliğin sinir hücrelerinde mikroskopik olarak intranükleer inklüzyonlar saptanır. Bazı alanlarda arter ve ven duvarlarının infiltrasyonu ve eritrositlerin ekstrasvazasyonu ile perivenal infiltrasyon görülür. İlk olarak sinir hücrelerinin sarılması ve beyaz tabakanın demiyelinizasyonu, daha sonra iltihabi hücre infiltrasyonu, son olarak ta fibrozis oluşur. Akciğerlerde alveoller içerisine eritrositlerin ekstrasvazasyonu ve konjesyon odakları ile hemorajik pnömoni, karaciğerde safra kanallarının psödoproliferasyonu ile hafif interstisyel hemorajiler ve mononükleer hücrelerin fokal infiltrasyonu görülür (3).

### **Latentlik**

Herpesvirusların başlıca özelliği organizmada latent hale geçmeleri ve uygun bir uyarın ile uyarıldığında hastalığın tekrarlanmasına yol açmalarıdır. B virusu infekte maymunların trigeminal ve spinal ganglionlarında latent halde kalır, ancak bir stres sonucu yada spontan olarak aktif hale geçer. Yaşadığı bölgede yalanan ve primat merkezlerine gönderilen rhesus maymunlarının öforarinklerinde veziküllerin gelişmesi de bunu gösterir. Hücre kültüründe kullanılan maymun böbreklerinin %1'inde latent virus bulunur(1,2).

### **İnfeksiyonlar**

#### **İnsanlarda hastalık**

İnsanlar, bir maymunun ısırması ve tirmalamasının yanında maymun salyası ve dokuları ile direkt temas, eski bir yaranın maymunun tükürüğü ile bulaşması, içerisinde maymun böbrek hücreleri bulunan şişe kırıklarının tutulması, maymun kafatasının temizlenmesi, kontamine iğnelerin batması ve hava yolu ile hastalığa yakalanırlar. Şimdiye kadar B virusun insanlarda oluşturduğu hastalık sayısı 30'un üzerindedir.

Kuluçka süresi 10-20 gündür, ancak üç gün kadar kısa da olabilir. Nörolojik belirtiler genellikle veziküler

döküntülerin görülmesinden 3-7 gün sonra ortaya çıkar. Ölüm süresi kişiden kişiye değişir, bir gün kadar kısa olabileceği gibi üç haftanın üzerinde de olabilir (1, 2).

İnfeksiyon dört farklı şekilde bulaşır ve buna bağlı olarak oluşan infeksiyonun bulgularının yanında akıbeti de değişir.

A) Asemptomatik infeksiyon: Maymunlarda kan almakta kullanılan enjektörün iğnesinin kan alındıktan sonra deriye batması sonucu oluşabilir. Böyle bir olguya rastlanmıştır. Bu kişinin biyopsi örneğinde B virusun DNA'si saptanmış ve bölgeden alınan biyopsi örneğinin incelenmesinde çok nükleuslu dev hücreler görülmüş ise de maymun bakıcısında hastalık bulgusuna rastlanmamıştır.

B) Hayvanın ısırması sonucu ortaya çıkan hastalık: infeksiyonun en çok görülen şeklidir. Isırılma yerinde lokal bir kırmızılık, ağrı, vezikül ve ödem ile inokülasyon yeri ve yakınında nörolojik semptomlar gelişir. Virusun bölgesel lenf bezlerine yayılması sonucu lenfanjit ve lenfadenopati ortaya çıkar. Bunlara ateş, kas ağrıları, kusma, kramplar, meninkslerde iritasyon ve nistagmus veya kraniyal sinir belirtileri eşlik eder. Nörolojik semptomlar çabuk gelişir. Bunlar; hiperestezi, ataksi, diplopi, ajitasyon ve assendan gevşek paralizidir. Santral sinir sisteminin tutulması sonucu ensefalit, ensefalomiyelit ve solunum yetmezliğine bağlı olarak bilinç bozulur ve 3-21 gün içerisinde hasta ölür. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların %88'inde ensefalit bildirilmiştir.

C) İnfekte sekresyonların solunması ile oluşan hastalık: Hastalığın bu şekli ender görülür. Semptomlar; nezle, öksürük, laringofarınjit gibi solunum yoluna bağlı belirtilerdir. Radyolojik incelemede interstisyel pnömoni görülür.

D) Tekrarlayan infeksiyon: Latent infeksiyonun sonucunda tekrarlayan veziküler döküntüler ortaya çıkabilir. Bir kişide Herpes zoster'e benzeyen lezyonlar gelişmiş ve bu lezyonlardan B virus izole edilmiştir (1, 3, 6).

B virus infeksiyonlarında hastaların %90'ından fazlasında ensefalit gelişir ve bunların %75'i ölür. Hayatta kalanlarda ise büyük oranlarda nörolojik sekeller kalır. Ancak tedavide asiklovir ve gansiklovirin kullanılışından beri SSS'nde önemli sekeller kalmadan hasta iyileşmektedir.

#### **Hayvanlarda hastalık**

Konak hayvanlarda hastalık pek görülmez. Hayvanlarda virusun kaynağı dil ve yanak mukozasındaki veziküler lezyonlardır. Bu lezyonlar 3-4 gün içerisinde

yırtılarak ülsere dönüşür. Ağız içi lezyonlar sıklıkla dilin dorsal yüzeyinde, yanak mukozasında ve dudakta mu-koza ile derinin birleştiği yerde bulunur. Deri ve kon-junktivada da oluşabilir. Primer infeksiyon maymunlar-da yara izi bırakmadan iyileşir. Rhesus maymunlar-ında sistemik bulgular ender görülür. Sistemik bulgu-lar; serebral infarktüs, interstisyel hemorajik pnömoni ve fokal hepatittir. Hayvanların çok az bir kısmında sistemik hastalık gelişir. Ayrıca lenf kanalları, lenf düğümleri, karaciğer, dalak, böbreküstü bezleri, akciğer ve SSS'de tutulabilir (1, 2).

### **Bağışıklık**

İnfeksiyon kısa sürede ölümle sonuçlandığından ve şimdiye kadar bildirilen olgu sayısı az olduğundan (30'un üzerinde) antikor oluşumunun izlenmesi insan-larda yapılamamıştır. Ancak dört maymun (*Macaca fascicularis*) üzerinde yapılan bir çalışmada maymun-ların dil ve dudaklarına B virus inoküle edilmiş ve may-munlar 50 gün boyunca izlenmişlerdir. B virus ve HSV'a karşı oluşan antikorların varlığı inokülasyondan sonraki 3-12 gün arasında nötralizasyon testi ile gösterilmiştir. IgM ve IgG antikorlarının varlığı antikor capture radioimmunoassay ile ölçülmüştür. IgM'nin varlığı 6.günde gösterilirken, IgG'nin varlığı 12 günden sonra belirlenmiştir. Antikor düzeyi ise inokülasyondan 30-40 gün sonra en üst noktaya ulaşmıştır (8).

### **Tanı**

#### **Klinik tanı**

B virus infeksiyonunun bulaşması sınırlıdır. Makak maymunlarının bakıcılarının yanında maymun böbrek hücreleri ile çalışan laboratuvar çalışanları da risk grubu içerisinde yer alırlar. Rhesus maymunları ile di-rekt temas, ısırma veya tırmalama ya da laboratuvar kazalarında B virus infeksiyonlarından kuşku lanılmalıdır. Isırılma yerinde lenfadenopati ve veziküler döküntülerin varlığı klinisyeni uyarmalıdır. Kuluçka süresinin ardından ilerleyici nörolojik belirtiler, özel-likle ekstremitelerde duyu değişiklikleri, güçsüzlük, re-flekslerde zayıflık veya refleks kaybının bulunması halinde ısırık yarasının da varlığı B virus infeksiyonu-nu akla getirmelidir (1).

#### **Laboratuvar tanısı**

B virus infeksiyonlarının laboratuvar tanısı; hücre kültürlerinde virusun izolasyonu, serolojik testler ve örnekte virusun DNA'sinin gösterilmesi ile konur.

Vezikül sıvısı, örofarinks, konjunktiva ve deri lezyon-larından alınan sürüntüler ile hastalıklı dokudan alınan biyopsi parçaları örnek olarak kullanılır. Örnekler primer vervet maymun böbrek hücre kültürü, primer rhesus

maymun böbrek hücre kültürü, tavşan böbrek hücre kültürü ile BSC-1 veya LLC-RK1 gibi hücre kültür-lerine inoküle edilir. İnoküle edilen örnekte virus bu-lunduğunda inokülasyondan 7-10 gün sonra HSV'un oluşturduğu CPE'ye benzer CPE'ler görülür. Üreyen virusun B virus olup olmadığı nötralizasyon testi ile doğrulanır (1, 3).

#### **Serolojik tanı**

B virus infeksiyonu genellikle ölümle sonuçlan-dığından serolojik tanısı yapılmaz, ancak sağlık soru-nu olmayan maymun bakıcılarında antikorların varlığı araştırılabilir. Ayrıca HSV ile kros reaktivitesi nede-niyle B virusun serolojik tanısı son derece güçtür. Anti-korlar genellikle kompleman birleşmesi deneyi (KBD), nötralizasyon deneyi (ND), mikronötralizasyon deneyi (MND) ve plak redüksiyon testi (PRT) ile araştırılır. Kompleman eklenerek yapılan plak redüksiyon testi serum nötralizasyon testi ile karşılaştırıldığında çok daha duyarlı bulunmuştur. B virus ensefalitinin olası tanısı ise birkaç kez alınan beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda HSV ve B virusa karşı oluşan antikorların ölçülmesi ile konur. İnsanlarda HSV'a karşı oluşan ve komplemanı bağlayan antikor titreleri maymunlardan daha yüksek iken B virusa karşı makaklarda oluşan antikorların titreleri insanlardakinden daha yüksektir. Her ne kadar B virusa karşı oluşan antikorları HSV'a karşı oluşan antikorlardan ayıracak basit bir test bulun-mamakta ise de immunoblot ve competitive radioimmu-noassay (CompRIA) her ikisi için de kullanılmaktadır (1, 3).

Monoclonal competitive radioimmunoassay (CompRI-Am) maymun ve insan serumlarında B virus, maymun serumlarında ise SA8 virusa karşı oluşan antikorları gösterir, ancak insan serumlarında HSV'a karşı olu-şan antikorları göstermez. Yapılan bir çalışmada B vi-rusla infekte olduğu saptanan iki kişinin ardarda alınan serumlarına CompRIAm uygulanmış, infeksiyon doğru-lanmış ve her ikisinin serumunda da B virusa karşı an-tikor gösterilmiş, ancak kan vericiler ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğine başvuran hastaların serum örnekleri CompRIAm ile reaksiyon vermemiştir (9).

Maymun B virusa karşı oluşan antikorların araştırıl-masında Competitive ELISA da kullanılmaktadır. B vir-usun B glikoproteinlerine (gB) yöneltilen monoklonal antikorlardan yararlanılan c-ELISA; HSV-1, HSV-2, SA8, Herpesvirus papio 2 (HPV-2) ve B virusa karşı konağın oluşturduğu antikorların araştırılmasına ola-nak sağladığından primat alfa herpesviruslarının he-rhangi birisi ile oluşan infeksiyonun araştırılmasında duyarlı bir yöntem olarak görülür (10).

Klinik örneklerde B virusun DNA'ini göstermek için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılır. Ancak son yıllarda B virusun G glikoproteininin DNA segmentlerini amplifiye etmek için betainin ilavesi ile geliştirilen PCR yöntemi, B virusu HSV'tan ayırt etmekte yararlı bulunmuştur. Bu yöntem tek adımda B virusun HSV'lardan ayrılmasını mümkün kılmaktadır(11).

### **Tedavi**

B virus infeksiyonlarının tedavisinde ve hastalıktan korunmada nükleozit analoglarının kullanılmaya başlanması ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Tedavide nükleozit analoglarından asiklovir ve gansiklovir kullanılır. Asiklovir'in B virusa olan etkisi HSV'a olan etkisinden 10 kat daha yüksektir. Son zamanlarda gansiklovirin de B virusa karşı son derece etkili olduğu saptanmıştır. Bir kişi infekte ya da seropozitif olduğu bilinen bir hayvanla temas ettiğinde veya hayvan tarafından ısırıldığında vakit geçirilmeden asiklovir tedavisine başlanmalıdır. Tedaviye ağız yoluyla günde 5x800 mg dozda başlanmalı, kültür sonuçları veya serolojik testler negatif oluncaya kadar tedaviye devam edilmelidir. Hastalığın ilerlediği durumlarda intravenöz tedaviye geçilmelidir. Tedaviye erken başlandığında hastalık yavaş ilerler ve normal duruma geçebilir. Hastalık ağır seyrettiğinde ise asiklovir tedavisine damar içi yolla başlanır ve 14 gün süre ile günde 3x10 mg/kg dozda kullanılır (1).

Pensacola'da 1987 yılında görülen dört hastanın ikisinde hastalık hafif seyrettiği halde diğer ikisinde ağır seyretmiştir. Hastalığı hafif seyredenlere hastalığın erken safhasında asiklovir verilmiş, tedavi sırasında kültür negatif olmuş ve lezyonlar iyileşmiştir. Tedavi edilmeyenlerde ise hastalık daha ağır seyretmiştir (12). Aynı hayvan araştırma binasında çalışan ve makaklarla temas edip B virus ile infekte olan üç kişide aseptik meninjit tablosundan ensefalit ve ölüme kadar giden hastalık tabloları gelişmiştir. Solunum sistemi belirtilerinin görülmesinden sonra hastahaneye yatırılarak asiklovir tedavisine başlanan hastanın ölmesi, beyin sapı ensefaliti semptomu ve meninjit-mussuz başağrısı yakınması ile yatırılan ve asiklovir ile tedaviye erken başlanan hastaların sekelsiz iyileşmesi ilacın etkisini ortaya koymaktadır (13).

### **Epidemiyoloj i**

#### ***İnsanlarda B virus infeksiyonlarının epidemiyolojisi***

İnsanlarda B virus infeksiyonlarının epidemiyolojisi diğer infeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi konağın duyarlılığı ve alınan virusun miktarına bağlıdır. İnfeksiyonun geçişi için infekte hayvan ya da infekte hayvanların hücreleri ile doğrudan temas gerekir. Virus sağlam deriye penetre olmaz. İnfeksiyonun oluşması için deride

zedelenmenin olması gerekir. İnfekte hayvanlar virüsü; tükürük, gözyaşı, vezikül sıvıları, genital sekresyonları ve dışkıları ile çıkardıklarından bu salgılar insanların infeksiyonlarında muhtemel kaynak olarak kabul edilir. Poliyomiyelit aşılarının hazırlanmasında kullanılan infekte doku kültürü hücreleri de virusun kaynağı olabilir. Ayrıca bir maymunun kafatasını temizleyen kişide de B virus infeksiyonunun olduğu bildirilmiştir. B virusun kişiden kişiye bulaşması da olasıdır ve böyle bir olgu bildirilmiştir (1, 6).

Makaklar tarafından B virus infeksiyonunun geçirilme riski çok düşüktür. Binlerce insan makaklarla temas ettiği halde olgu sayısı çok azdır. Bulaşın az sayıda olması B virusun makaklar tarafından seyrek olarak bulaştırılmasına ve kişilerin bağışıklığının HSV infeksiyonları ile uyarılmasına bağlanabilir (14).

#### ***Hayvanlarda B virus infeksiyonlarının epidemiyolojisi***

B virus, içerisinde B virus bulunan sekresyonlar veya virus ile doğrudan temas sonucu bulaşır. Makak türlerinde hayvandan hayvana geçer. Seroprevalans çalışmaları B virus infeksiyonlarının rhesus maymunlarında yaygın olarak bulunduğunu göstermektedir. Rhesus maymunlarında yapılan bir çalışmada B virusa karşı seroprevalans; altı aydan küçüklerde %10 veya daha düşük bulunmuşken, 1-2 yaş arasındakilerde %22, beş yaş ve üzeri grupta yer alanlarda ise %70'in üzerinde bulunmuştur. Yenidoğan maymunlar seropozitif doğsal olarak bile B virusla infekte değildirler ve erişkin oluncaya kadar da infekte olmazlar. Maymunlarda geçiş yolunun cinsel ilişkiyle olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle infeksiyon, maymunların veneral hastalığı olarak kabul edilmektedir (1, 2).

İnsan ve maymunlardan izole edilen HSV ile B virus arasındaki farkı belirlemek için yapılan çalışmada maymunların B virusu ve SA8 virusu ile insanların herpesvirusları (HSV-1 ve 2, VZV, CMV, EBV)'na karşı reaksiyonlar indirekt immüno floresan deneyi (IFAT) ile gösterilmiş ve viruslar beş grup (A-E) içerisine yerleştirilmiştir. B virus ile reaksiyon verenler (A) grubuna, B virus ve SA8 virusla reaksiyon verip HSV ile vermeyenler (B) grubuna, B virus, SA8 virus ve HSV suşları ile reaksiyon verenler (C) grubuna, HSV-1 ile reaksiyon verenler (D) grubuna ve HSV-2 ile özgül reaksiyon verenler (E) grubuna yerleştirilmiştir (15).

#### **Korunma ve kontrol**

Aktif bağışıklama üzerinde çalışılmış, ancak pratik bulunmamıştır. Gamaglobulin ve hiperimmün serumun etkinliği araştırılmış, ancak etkinliği kanıtlanmamıştır. Tavşanlar üzerinde yapılan deneyler yüksek dozda maymun gamaglobulini uygulanan tavşanların az da

olsa korunduğu halde tavşan ve at immünglobulinlerin uygulanması halinde daha iyi korunacağını ortaya koymuş tur. Bu nedenle yara çevresine hiperimmün globulinlerinin (at veya tavşan) uygulanmasının yararlı olacağı sanılmaktadır (1-3).

B virusun primer tavşan böbrek hücrelerinde üretilmesi ile hazırlanan inaktif aşılardan birçok deney hayvanı üzerinde denenmiş ve antikor oluşumu gözlenmiştir. İnaktif aşının gelişimi insanlarda da izlenmiş ve antikor oluştuğu gösterilmiştir. Ancak insanlarda kullanılabilir bir aşı halen bulunmamaktadır (1, 2).

Bir çalışmada (16); B virusun D glikoproteininin ekspresyonu ile hazırlanan rekombinant bir aşının B, C, G, I ve H glikoproteinlerinin ekspresyonu ile hazırlanan rekombinant aşılarından daha iyi antikor yanıtı oluşturduğu ve B virus ile oluşan ölümcül infeksiyonlardan tavşanı koruduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada kontrol grubunda yer alan aşılanmamış hayvanlar B virusun verilmesinden sekiz gün sonra öldüğü halde B virus verilen aşıları 11 tavşandan 10'unun 30 günlük kontrol sonunda hayatta kaldığı, birisinin ise 23. günde öldüğü görülmüştür. Bu çalışma rekombinant aşının maymun bakıcılarında yararlı olabileceğini göstermektedir (16).

#### KAYNAKLAR

1. Whitley RJ. Cercopithecine Herpesvirus 1 (B virus). In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. *Field's Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2623-35.
2. Jankittirong A, Langlais RP. Herpes B virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 399-403.
3. Akan E. *Genel ve Özel Viroloji*. 3. Baskı. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1994: 249-51.
4. Bennett AM, Harrington L, Kelly DC. Nucleotide sequence analysis of genes encoding glycoproteins D and J simian herpesvirus B. *J Gen Virol* 1992; 73: 2963-7.
5. Harrington L, Wall LV, Kelly DC. Molecular cloning and physical mapping of the genome of simian Herpes B virus and comparison of genome organization with that of Herpes simplex virus type 1. *J Gen Virol* 1992; 73:1217-26.
6. Guidelines for Prevention of Herpesvirus simiae (B virus) infection in monkey handlers. *MMWR* 1987; 36: 680-9.
7. Georgi G, Diethrich F, Hanns L. Axonal and transsynaptic (transneuronal) spread of Herpesvirus simiae (B virus) in experimentally infected mice. *Histol Histopathol* 1992; 7: 63-74.
8. Lees DN, Baskerville A, Cropper LM, Brown DW. Herpesvirus simiae (B virus) antibody response and virus shedding in experimental primer infection of cynomolgus monkeys. *Lab Anim Sci* 1991; 41: 360-4.
9. Norcott JP, Brown DW. Competitive radioimmunoassay to detect antibodies to Herpes B virus and SA8 virus. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 931-5.
10. Earl LB, Jeremiah T, Saliki RE. Development of a competitive ELISA for detection of primates infected with monkey B virus (Herpesvirus simiae). *J Virol Meth* 1999; 77: 59-67.
11. Mokota H, Shin N, Mak O, Masahiro U, Ryoaburo M. Rapid discrimination of Monkey B virus from Herpes simplex viruses by PCR in the presence of betaine. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1255-7.
12. Boulter EA, Thornton B, Bauer DJ. Successful treatment of experimental B virus (Herpesvirus simiae) infection with acyclovir. *Br Med J* 1980; 280: 631-5.
13. Davenport DS, Johnson DR, Holmes GP, Jewett DA, Ross SC, Hilliard JK. Diagnosis and management of Human B virus (Herpesvirus simiae) infections in Michigan. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 33-41.
14. Cabass VJ, Chappel WA, Avampato JE, Bittla JL. Correlation of B virus and Herpes simplex virus antibodies in human sera. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 170-8.
15. Cropper LM, Lees DN, Patt R, Sharp IR, Brown D. Monoclonal antibodies for the identification of Herpesvirus simiae (B virus). *Arch Virol* 1992; 123: 267-77.
16. Bennet AM, Slomka MJ, Brown DWG, Lloyd G, Macket M. Protection against Herpes B virus infection in rabbits with a recombinant vaccinia virus expressing glycoprotein D. *J Med Virol* 1999; 57: 47-56.

İnfeksiyondan korunmak için;

1. Araştırmada B virus ile infekte olmamış makaklar kullanılmalıdır.
2. Bu maymunlar B virusun bulunmadığı yer ve koşullarda tutulmalıdır.
3. Makaklarla doğrudan temas en aza indirilmeli ve hayvanların korunması için de uygun yöntemler (kafese koymak, kimyasal korunma, tasma takmak gibi) kullanılmalıdır.
4. Makak veya makak dokuları ile çalışılacağı zaman uzun kolluk, eldiven, maske ve pilot gözlüğü gibi koruyucu giysiler giyilmelidir.
5. Yaralanmaya yol açacağından kafes ve diğer aletlerin kenar ve köşeleri keskin olmamalıdır.
6. Lezyonlu hayvanların lezyonları iyileşinceye kadar hayvanlar karantinaya alınmalıdır.
7. Bakıcılar tırmalamalardan korunmak için uzun kollu elbise giymeli, yüzü, müköz membranları ve gözleri korumak için cerrahi maske ve gözlük kullanmalıdır.
8. Personelin eğitimi sağlanmalıdır.
9. Bütün ısırık ve tırmık yaraları hemen sabun ve su ile iyice yıkanmalı, gerektiğinde tedaviye alınmalıdır.
10. Bütün ısırık ve tırmık yaraları kaydedilip rapor edilmeli ve bir ay süre ile izlenmelidir (6).