

HEMORAJİK ATEŞ ETKENİ VİRUSLAR

THE VIRUSES THAT CAUSE HEMORRHAGIC FEVER

Selma GÖKAHMETOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Anahtar Sözcükler: Hemorajik ateş, virus

Keywords: Hemorrhagic fever, virus

Geliş: 19 Aralık 2005

Kabul: 13 Temmuz 2006

ÖZET

Hemorajik ateş etkeni viruslar Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae ve Bunyaviridae ailelerinde bulunmaktadır. Hemorajik ateş etkeni olarak Flaviviridae ailesinde Sarı humma, Dengue, Kyasanur Ormanı hastalığı, Omsk hemorajik ateşi, Alkhurma hemorajik ateşi; Filoviridae ailesinde Marburg ve Ebola; Arenaviridae ailesinde Lassa, Junin, Machupo, Guanarito ve Sabia; Bunyaviridae ailesinde Kırım-Kongo hemorajik ateşi, Hantavirüs, Rift Vadisi ateşi ve Garissa virus bulunmaktadır. Bu derlemede hemorajik ateş etkeni virusların yapısı, bulaş yolları, laboratuvar tanısı ve korunma yöntemleri derlenmiştir.

SUMMARY

The viruses that cause hemorrhagic fever are found in the families of Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae, and Bunyaviridae. In the family Flaviviridae Yellow fever, Dengue, Kyasanur Forest disease, Omsk hemorrhagic fever, Alkhurma hemorrhagic fever; In the family of Filoviridae, Marburg and Ebola; in the family of Arenaviridae Lassa, Junin, Machupo, Guanarito and Sabia; in the family of Bunyaviridae Crimean-Congo hemorrhagic fever, Hantavirus, Rift Valley fever and Garissa viruses cause hemorrhagic fever. In this article; the structure, transmission, laboratory diagnosis of and prevention methods against viruses that cause hemorrhagic fever are reviewed.

Hemorajik ateş etkeni viruslar Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae ve Bunyaviridae ailelerinde bulunmaktadır. Flaviviridae ailesinde Sarı humma, Dengue, Kyasanur Ormanı hastalığı, Omsk hemorajik ateşi, Alkhurma hemorajik ateşi; Filoviridae ailesinde Marburg ve Ebola; Arenaviridae ailesinde Lassa, Junin, Machupo, Guanarito ve Sabia; Bunyaviridae ailesinde Kırım-Kongo hemorajik ateşi, Hantavirüs, Rift Vadisi ateşi ve Garissa virus bulunmaktadır (1-3).

Viral hemorajik ateş patogenezinde virusun direkt sitopatik etkisinin, immun yanıt sonucu salınan sitokinlerin ve immun yanıtta azalmanın etkin olduğu belirtilmektedir (4).

Virusun sitopatik etkisi özellikle filoviruslarda görülmektedir. Filoviruslar mobil ve sabit makrofajları ve dendritik hücreleri harabeder. Ayrıca filoviruslar karaciğer ve ad-

renal korteksteki parenkimal hücrelerde nekroza neden olur. Dengue virusunda ise minimal sitopatik etki görülmektedir (4).

Virus vucuda girdikten sonra salınan sitokinler patogenezde çok önemlidir. Dengue hemorajik ateşinde primer infeksiyondan sonra gelişen antikorlarla sekonder infeksiyonla vucuda giren virus antijeni birleşir ve çeşitli sitokinlerin salınımına neden olur (3).

In vitro çalışmalarda Ebola virus ve Lassa viruslarının dendritik hücrenin yapısını bozduğu gösterilmiştir (5, 6). Ebola virusla yapılan çalışmalarda lenfosit apoptozisi görülmüştür (7, 8). Virusla infekte makrofajlardan salınan nitrik oksid, TNF α , TNF'ye bağlı apoptozis indükleyen ligand gibi proapoptotik mediyatörlerin lenfosit apoptozisine neden olabileceği düşünülmektedir (7, 9).

Hemorajik ateş etkeni viruslarla infeksiyonda görülen ortak klinik tablo, kanamalar ve ateşle seyretmektedir (10).

Flaviviruslar

Flaviviridae ailesinde Flavivirus, Hepacivirus, Pestivirus olmak üzere üç cins yer almaktadır. Hemorajik ateş etkeni viruslar Flavivirus cinsinde yer almaktadır. Flaviviruslar pozitif polariteli tek sarmallı RNA içermektedir. Flavivirus partikülü 40-60 nm büyüklüğündedir. Tek sarmallı viral genom 11000 nükleotitten oluşmaktadır. Genom üç yapısal, yedi yapısal olmayan proteini kodlamaktadır. Yapısal proteinler; kapsid, premebran ve zarf proteinidir. Yapısal olmayan proteinler ise; NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5'dir. Flaviviruslar iyonik ve iyonik olmayan deterjanlar; tripsin, UV, gamma radyasyon, formaldehit, fenol, alkol, etilendiamin klorit gibi dezenfektanlara duyarlıdır. Virus -70° C altında uzun zaman stabilitesini korur (2,3).

Dengue hemorajik ateşi

Dengue hastalığı birçok ülkede, Doğu Akdeniz, Afrika, Hindistan, ve Uzakdoğu'da ayrıca Hawai ve Karaip adalarında kısmen Amerika Birleşik Devletleri'nin güney eyaletleri ve Avustralya'da görülmektedir (11).

Dengue virusu *Aedes aegypti* türü sivrisineklerle taşınmaktadır. Ayrıca *Aedes albopictus* ve *Aedes polynesiensis* ile de virus bulaşmaktadır. Hastalık insanlar arasında aedes-insan-aedes infeksiyon zinciri ile devam eder. Ancak tropikal ve ormanlık bölgelerde aedes-maymun-aedes siklusuna bazen insan da karışabilir (3,10).

İnfekte sivrisineğin ısırmasıyla Dengue virusu deriden girer, kana karışır ve ateşin yükselmesinden 24 saat sonra hastaların kanında bol miktarda bulunur. Dengue hemorajik ateş hastalığının patogenezinde hastanın daha önce farklı bir dengue virus serotipi ile infekte olması ve immun yanıtın ortaya çıkması rol oynar (3).

Laboratuvar tanısı

Direkt inceleme, virus izolasyonu, viral identifikasyon, seroloji ana başlıkları altında incelenebilir (2). Direkt incelemede antijen; ELISA ve immunohistokimya yöntemleriyle gösterilebilir. Dengue hemorajik ateşli hastalarda dengue ateşli hastalara kıyasla plazmada serbest sNS1 düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12).

Dengue virusu RT-PCR ve real time PCR yöntemleriyle araştırılmaktadır (13, 14). Virus izolasyonu serum, plazma, "buffy coat" ve doku örneklerinde yapılmaktadır.

Virus hastalığın 5. gününe kadar kandan izole edilebilir. Virusun izolasyonu için sivrisineklere, sivrisinek hücrelerine (AP61, AP64, C6/36) ve memeli hücrelerine (yenidoğan fare, Vero, LLCMK2, BHK21) inokülasyon yapılmaktadır (15). İnokülasyondan sonra 28° C'de bir hafta inkübe edilir, immunofloresan boyama yapılır. Ayrıca hücre kültüründe hızlı santrifügasyon yöntemi, "flow cytometry" ve RT-PCR yöntemleri uygulanarak virus daha kısa sürede gösterilebilmektedir (15-18).

Virus identifikasyonu immunohistokimyasal testler, indirekt immunofloresans (IFA) ve nötralizasyon testleri ile yapılmaktadır. İndirekt immunofloresans yöntemi identifikasyonda başarısız olursa elektron mikroskopik inceleme ile virusun morfolojik incelemesi yapıp belli bir sınıfa sokulabilir (2).

Serolojik yöntemlerden, hemaglütinasyon inhibisyon (HAI), nötralizasyon testi, ELISA, Kompleman Birleşmesi Deneyi (KBD), IFA, immunkromotografik test ve Western blot testleri uygulanmaktadır. Hastalığından başlangıcından sonraki 6. günde serumda IgM hastaların %90-95'inde ELISA ile saptanabilmektedir. Dengue virusla Japon ensefalit virus arasında çapraz reaksiyon olabilir. Ayrıca romatoid faktör pozitif olduğunda Ig M sonuçları güvenilir değildir. Bu nedenle IgM pozitif olduğunda mutlaka nötralizasyon testi ile tekrar yapılmalıdır (2, 19, 20). İmmunokromotografik test hastalığın hızlı tanısında duyarlı ve özgüdür (2). Primer ve sekonder infeksiyon ayırımı Dengue hastalığı tanısında önemlidir. Primer infeksiyonda HAI antikor titresi 1/1280'den küçük, sekonder infeksiyonda ise 1/1280'den büyüktür (15). ELISA ile Ig M/Ig G oranı primer infeksiyonda 1.8 ve 1.8'in üzerinde, sekonder infeksiyonda ise oran 1.8'den küçüktür (15, 19).

Dengue hastalarında HIV tarama testleri yanlış pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle tropikal ülkelerde HIV tarama testlerinin özgüllüğü dikkatlice değerlendirilmelidir (21).

Korunma

Korunma yöntemlerinin başında sivrisinekle mücadele gelmektedir. İçme ve kullanma sularının sağlıklı koşullara ulaştırılması, alt yapı sisteminin kurulması gibi temel önlemler alınmalıdır (3). Dengue için rekombinant tetravalan ve attenüe canlı aşı çalışmaları devam etmektedir (22).

Sarı humma

Sarı humma virusu Güney Amerika ve Afrika'da bulunmaktadır. Son yıllarda Güney Amerika'da yılda 100 olgu görülürken, Batı Afrika'da yılda 200000 olgu görülmektedir (11).

Sarı humma insandan insana *Aedes aegypti* türü sivrisineklerle bulaşır. Doğada maymundan maymuna sivrisineklerle bulaşan hastalık, iş gereği ormanlarda çalışan kimselerde, maymunlardan infekte olmuş sivrisineklerin ısırmasıyla görülebilir (10, 11, 23).

Sarı humma virusunun yaptığı lezyonlar daha çok virusun yerleştiği organ ile ilişkilidir. Çoğu kez karaciğerdeki lezyonlar dağınık ve adacıklar şeklinde ve patoloji yönünden parenkim hücrelerinin sitoplazmasının hyalen nekrozu biçimindedir. Stoplazmayı işgal eden hyalen kiteller eozinofil olup 'Councilman cisimler' adını alır. Ayrıca hücrelerin nukleusunda eozinofil inklüzyon cisimcikleri de vardır (3, 11).

Laboratuvar tanısı

Laboratuvar tanısında direkt incelemede karaciğer dalak gibi iç organlar immunohistokimyasal boyalarla boyanarak SH virusu gösterilebilir. Sarı humma viral RNA *in situ* hibridizasyonla ve PCR ile saptanabilmektedir (24). Sarı humma virusunun antijeni ELISA ile gösterilebilir (23).

Virusun dokudan ve kandan izolasyonu yapılabilir. Virus hastalığın 5. gününe kadar kandan izole edilebilir. Hücre kültürü için C6/36 veya AP61 sivrisinek hücreleri, Vero veya LLC-MK2, BHK-21 hücreleri kullanılır. Sarı humma kuşku hastalarda karaciğer dokusundan fatal hemoraji olabileceği için ancak postmortem olarak izolasyon yapılır (2).

Virus identifikasyonu; nötralizasyon testi, hücre kültüründe immunohistokimyasal testler veya IFA yöntemleri ile yapılır (2).

Serolojik tanıda ELISA, nötralizasyon, KBD, HAI testleri uygulanmaktadır. Hastalara mutlaka aşılama öyküsü sorgulanmalıdır, çünkü aşı sonucu oluşan antikorlar serolojik tanıda karışıklığa neden olur (2, 23).

Sivrisinek savaşı ile hastalığın kontrolü olasıdır. Ayrıca korunma için attenüe canlı virus aşısı kullanılır. Bu aşı 17 D suşunun embriyonlu yumurtada üretilmesi ile hazırlanır. Aşı endemik bölgelerde yaşayanlara ve endemik bölgelere seyahat edenlere yapılmalıdır. Seyahatten 10 gün önce aşının yapılması önerilmektedir (2, 3, 11).

Kyasanur Ormanı hastalığı

Hindistan'da Mysore eyaletinde, ormanlarda çalışanlarda rastlanan ve hemorajik belirtilerle seyreden hastalıktır. Bulaşması kenelerle olur. Ayrıca Güney Hindistan'da *Presbyris entellus* ve *Macaca radiata* türü maymunların da bu virusla doğal olarak infekte oldukları görülmüştür.

Maymun ve insanlarda ölümle sonuçlanan, genellikle difazik, ateşli ensefalitleri görülebilen ağır bir hastalık yapar. Tanı ilk hafta içinde kandan virus izolasyonu veya serolojik olarak konulabilir (3, 10).

Alkhurma hemorajik ateşi

Suudi Arabistan'da 1994-1999 yıllarında görülen 24 hemorajik ateş olgusunun 11 izolatinın genetik analizi yapılmış ve bunların Alkhurma hemorajik ateş virusu olduğu saptanmıştır. Alkhurma hemorajik ateş virusunun Kyasanur orman hastalığı virusunun varyant genotipi olduğu anlaşılmıştır (25).

Omsk hemorajik ateşi

Sibirya'nın batısında görülür. İlk başta bir hastanın kanında 1947'de izole edilmiş, daha sonra *Dermacentor reticularis* türü kenede, misk sıçanında, diğer vertebralılarda ve arthropotlarda izole edilmiştir. Kenelerle insana bulaşır, ancak misk sıçanın direkt insana temasıyla hastalık oluştuğu bilinmektedir. Klinik tablo olarak kanamalarla seyrederek. Tanı virus izolasyonu ve seroloji ile konulmaktadır. Omsk hemorajik ateşi virusu için aşı yoktur. Kene ile bulaşan ensefalit aşıları ile oluşan antikorlar çapraz bağışıklık ile koruma yapmaktadır (3, 11).

Filoviruslar

Bu grubun başlıca üyeleri, 1967 yılında Almanya'da Uganda'dan getirilmiş bir maymun ile temas eden kişiler arasında çıkan hemorajik humma salgınında saptanan Marburg virusu ile, 1976 yılında Sudan ve Zaire'de görülen iki ağır hemorajik humma salgınında izole edilen Ebola virusudur.

Filoviruslar 80 nm çapında 1000 nm ve hatta daha fazla uzunlukta olabilen, negatif polariteli tek sarmallı RNA içeren zarflı virustlardır. Viral genom yedi proteini kodlamaktadır. Proteinler; glikoprotein, nükleoprotein, polimeraz, VP40, VP35, VP30, VP24'dür (1, 3, 24).

Filoviruslar yüksek derecede virulandır. Bu nedenle bu virusla çalışılan laboratuvarlarda maksimum güvenlik önlemleri almak gerekmektedir. Bunlar oda sıcaklığına oldukça dayanıklıdır. Filovirusların bulaşı maymunlardan olabildiği gibi, hasta kanı ve hastaların vücut sıvıları da bulaşı sağlamaktadır (26).

Marburg virusu hastalığı ilk kez 1967 yılında Almanya ve Yugoslavya'ya ithal edilen Afrika yeşil maymunlarının dokuları ile temas eden laboratuvar çalışanları arasında görülmüş ve bu ufak çaptaki salgın yüksek mortalite oranı ile seyretmiştir (3, 10). Daha sonra 1975 yılında Gü-

ney Afrika'da üç olgu daha ortaya çıkmıştır ve üç olgudan birisi kaybedilmiştir. Marburg virusuna bağlı infeksiyonun bir sonraki ortaya çıkışı 1980 yılında Kenya'da olmuştur. Hasta ve tedaviyi üstlenen doktor ölmüştür. Hastanın infekte olduğu bölge 1967 yılındaki ilk olgulardan sorumlu tutulan maymunların gemiye yüklendiği limana yakındır. Daha sonra 1987 yılında bu bölgeye gezi yapan bir turist infekte olarak ölmüştür (3,10). Kongo'da 1999-2000 yıllarında ve Angola'da 2005 yılının Mart ayında salgın görülmüştür (27, 28).

Sudan ve Zaire'de, 1976 yılında saptanan iki ağır hemorajik humma epidemisinde ise, Ebola virusu izole edilmiştir (3, 10). Kikwit'te 1995 yılında salgın olmuş, 385 olgunun %81'inde ölüm görülmüştür (29). Filovirus infeksiyonlarının kuluçka süresi 4-10 gündür. Hastalık ateş, frontal baş ağrısı, kas ağrıları ve halsizlikle başlar. Bradikardi, konjunktivit, farenjit, şiddetli bulantı kusma ve ardından hematemez ve melena ortaya çıkar. Ölüm oranı %30-80'dir (10).

Laboratuvar tanısı

Elektron mikroskopik inceleme ile Marburg ve Ebola virusları klinik örneklerde gösterilebilir. İmmunelektron mikroskobu ile virusun Marburg veya Ebola olup olmadığı rahatlıkla anlaşılır.

Direkt immunofloresan antikor yöntemi ile dokularda Marburg ve Ebola antijenleri gösterilmektedir. Moleküler yöntemlerden RT-PCR ile filovirus infeksiyonlarına kısa zamanda tanı konabilmektedir (30, 31). Antikor varlığında konvansiyonel izolasyon yöntemlerine kıyasla RT-PCR daha duyarlıdır. Filovirus antijenlerinin ELISA ile saptanmasındaki son gelişmeler bu etkenlerin erken tanısını ve identifikasyonunu kolaylaştırmıştır (1,3).

Virus izolasyonu için genelde Vero hücre kültürleri kullanılmaktadır. Hücre kültüründe direkt immunofloresan antikor (DFA) testi ile Marburg, Ebola antijenleri araştırılmaktadır (1, 32).

Virus identifikasyonu; antiserumlarla tiplendirme, immunofloresans test, KBD, ELISA ve genom analizi ile yapılabilir. Serolojik tanı için IFA, KBD, ELISA ve Western blot yöntemleri uygulanmaktadır. İndirekt immunofloresans antikor testi ile IgM antikorları birkaç ayda ölçülemez düzeylere gelirken IgG en azından birkaç yıl bulunmaktadır; IFA ile IgM antikor saptanması veya antikor titreisindeki artış akut infeksiyon tanısında önemlidir. Marburg ve Ebola virusları için nötralizan antikor saptanması yapan testler halen bulunmamaktadır (1, 3, 26). Ksiazek ve ark. (32) Kikwit'teki salgında antikor saptan-

masının hastalığın tanısında geç kaldığını göstermişlerdir.

Marburg ve Ebola viruslarının rezervuarı bilinmediği için hastalıktan korunma zordur. Hastalıktan korunmada infeksiyon kontrolü önemlidir. Hastalar negatif basınçlı odalara alınmalı, hastane personeli koruyucu kıyafetler giymelidir (3,26). Korunma için Gp geni içeren aşı çalışmaları mevcuttur (33).

Arenaviruslar

Arenaviridae ailesi içinde Lenfositik koriyomeninjit, Lassa, Junin, Machupo, Guanarito ve Sabia virusları bulunmaktadır. Lenfositik koriyomeninjit dışındakiler hemorajik ateş etkenidirler. Junin, Machupo, Guanarito ve Sabia virusları Güney Amerika hemorajik ateş etkeni viruslardır (34).

Arenaviruslar ortalama 120 nm çapında zarflı, helikal kapsidi olan negatif polariteli tek sarmallı RNA viruslarıdır (1, 10). Arenavirus genomunda iki farklı mRNA segmenti bulunur. Bunlardan S segmenti nükleokapsit proteinini ve diğer segment olan L ise RNA bağımlı polimeraz proteinini kodlar. Virion ribozom benzeri partiküller içerir ve elektron mikroskobu ile bakıldığında bu partiküller kumlu bir görünüm verdiğinden viriona arena adı verilmiştir (3, 35).

Lassa virusu (LV) ilk kez 1969 yılında Nijerya'da görülen hemorajik humma salgınından izole edilmiştir. Virus çok virulandır; yaptığı epidemilerde %36-67 arasında mortaliteye neden olmaktadır. Doğadaki başlıca rezervuarı *Mastomys natalensis* türü faredir. Bu hayvanlarda LV kronik infeksiyon ve viremi oluşturur. Hayvandaki hastalık asemptomatiktir ve hayvanın hayatı boyunca salya, idrar ve dışkı yoluyla virusun salınımı gerçekleşir. Virus hayvandan insana aerosol, kontamine yiyecek ve eşya; insandan insana kan ve vücut sıvıları ile bulaşmaktadır. Lassa humması Afrika'nın batı bölgelerinde yaygın olarak bulunan bir hastalıktır. Lassa humması yüksek ateş, ağızda ülserler, şiddetli kas ağrıları, deride hemorajik döküntüler, pnömoni, kalp ve böbrek harabiyeti ile karakterize hastalıktır (1, 34, 36).

Junin virusunun neden olduğu Arjantin hemorajik humması, ilk kez 1955 yılında, Junin kenti çevresinde görülmüştür. Junin hemorajik humması daha çok mısır ve buğday ziraati ile uğraşan ve etkenin başlıca rezervuarı olan *Calomys musculinus* türü kemirici ile temas eden kişilerde saptanmaktadır (10, 34, 37). İnfeksiyondan korunmak için canlı attenüe aşısı vardır. Aşı öncesi yılda 2000 olgu görülürken aşı sonrası vaka sayısı yılda 100'e düşmüştür (38).

Machupo virusu ise Bolivya hemorajik hummasına neden olur. Bu virus ilk kez 1962 yılında Bolivya'da hemorajik hummadan ölen hastanın dalağında izole edilmiştir. Virusun vektörü *Calomys musculinus*'dir (3, 10, 37).

Guanarito virusu Venezuela hemorajik hummasının etkenidir. *Zigodontomys brevicauda* rezervuar olan kemirici türüdür. Hastalık özellikle ormanlık alanların temizlenerek küçük çiftlikler haline geldiği bölgelerde görülmektedir (3, 37).

Sabia virusu ilk kez 1990 yılında Brezilya'da hemorajik hummadan ölen bir hastadan izole edilmiştir. Virus üzerinde çalışmalar yapılırken Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde laboratuvar çalışanlarında orta şiddette kanamalı ateş meydana gelmiştir (34, 37).

Laboratuvar tanısı

Arenavirus infeksiyonlarının tanısında da immunelektron mikroskopiden yararlanılır.

Arenaviruslar için RT-PCR yöntemi kullanılmaktadır (1, 39). Hastada antikor oluştuğundan sonra virus izolasyonu yapıldığında duyarlılık RT-PCR'a göre daha düşüktür. Arenavirus antijenlerinin ELISA ile saptanmasındaki son gelişmeler, bu etkenlerin erken tanısını ve identifikasyonunu kolaylaştırmıştır (1, 37, 39).

Virus izolasyonu için genelde Vero hücre kültürleri kullanılmaktadır ve IFA ile viral antijenler araştırılmaktadır (1).

Virus identifikasyonu; antiserumlarla tiplendirme, immunofloresans test, KBD, ELISA ve genom analizi ile yapılabilir. Antiserumlar virus intraperitoneal olarak kobay, hamster, tavşan, fareye inoküle edilerek elde edilir. Hücre kültüründe DFA testi ile Lassa antijenleri araştırılmaktadır. Machupo ve Junin antijenleri birbirinden nötralizasyon testi ile ayrılmaktadır (1).

Serolojik tanı için IFA, KB, ELISA, nötralizasyon ve Western blot yöntemleri uygulanmaktadır. Junin ve Machupo viruslar için nötralizan antikorlar hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra oluşurken, Lassa viruslar için daha geç oluşmaktadır. Lassavirus için spesifik IgM ve IgG saptanması için ELISA geliştirilmiştir ve bu testle beraber ELISA ile antijen saptanması da birlikte yapılırken kısa sürede hastalığın tanısı konulmaktadır. Arenavirus infeksiyonlarında oluşan nötralizan antikorları araştırmak için Vero hücreleriyle plak redüksiyon testi sıklıkla uygulanmaktadır (1, 37).

Arenavirus infeksiyonlarından korunmak için kemiricilerle savaş yapılmalı ve insandan insana bulaş için önlemler

alınmalıdır. Korunmak için biyogüvenlik düzeyi 4 olan ortamda çalışma yapılması önerilmektedir. Sadece Junin için canlı aşı vardır (34).

Bunyaviridae ailesinde bulunan hemorajik ateş etkeni viruslar

Bunyaviridae ailesinde Bunyavirus, Hantavirus, Nairovirus, Phlebovirus ve Tosopovirus genusları bulunmaktadır. Bunyaviridae ailesinde hemorajik ateş etkeni olarak Hantavirüs, Rift Vadisi ateşi (RVA), Kırım Kongo hemorajik ateş (KKHA) etkenleri bulunmaktadır. Bunyaviruslar 80-120 nm çapında, sferik veya pleomorfik görünümde, üç segmentli tek sarmallı RNA genomu içeren viruslardır. L segmenti RNA polimerazı, M segmenti glikoprotein G1 ve G2'yi, S segmenti ise nükleokapsit proteinini kodlamaktadır (2, 3, 40).

Kırım-Kongo hemorajik ateşi

Kırım-kongo hemorajik ateşi virusu, Bunyaviridae familyasında Nairovirus cinsinde bulunur. Fulminan seyirli akut kanamalı ateşe neden olur. Tüm dünyada geniş dağılım gösterir. Afrika, Asya, Avrupa'da aralıklı epidemilere ve nozokomiyal salgınlara yol açar. Virus kene, kuş ve yabani tavşanlarla taşınır. İnsanlara virus bulaşı, infekte kenelerin ısırmasından sonra ve viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvana ait kan ve dokulara temastan sonra gerçekleşmektedir.

Hastalığın kuluçka süresi 3-6 gündür. Ateş, üşüme, titreme, baş ve vücut ağrıları ile başlar. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve sonrada mide-bağırsak kanamaları görülür (40).

Laboratuvar tanısı erken dönemde (semptomlar başladıktan sonraki ilk 5 gün içinde) kan ve doku örneklerinden virusun izole edilmesi, viral antijenlerin veya nükleik asitlerin saptanması ve 6. günden itibaren de serumda spesifik IgM ve IgG antikorlarının ELISA ile gösterilmesiyle mümkün olur. Erken dönemde alınan serum, heparinli kan, idrar, boğaz sürüntüsü, boğaz çalkantı suyu, semen, beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve doku örneklerinden virus izole edilebilir. Virus izolasyonu maksimum biyogüvenlik önlemleri bulunan laboratuvarlarda yapılır. Hücre kültüründe üreme floresan antikor yöntemi ile doğrulanmalıdır. RT-PCR teknolojisine dayanan testler özellikle virus izolasyonu yapılamayan durumlarda hızlı, güvenilir ve kolay testlerdir (2, 41). Hastalardan erken dönemde alınan serum, doku veya diğer klinik örneklerde viral antijenler ELISA yada IFA yöntemi ile gösterilebilir. Erken konvelesan serumda spesifik IgM antikorları geç konvelesan dönemde ise spesifik IgG antikorları saptanabilir (2, 41, 42).

Türkiye’de son yıllarda KKHA olgularına oldukça sık rastlanmaktadır. Ergönül ve ark.(43)’nın yaptığı çalışmada, 2002-2003 yıllarında İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde 35 olgu görülmüş ve bunlardan biri kaybedilmiştir. Doğu Karadeniz bölgesinde aynı yıllarda 19 KKHA vakası tespit edilmiş ve 2 vakada infeksiyon fatal seyretmiştir (44). Bakır ve ark. (45)’nin yaptığı çalışmada, 2003 yılında İç Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde 92 olgu görülmüş ve bunların 12’si kaybedilmiştir.

Hastalıktan korunmada kenelerle savaş önemlidir.

Hantaviruslar

Hantaviruslar, insanlarda Hantavirus nefropatisi (renal sendromla seyreden hemorajik ateş) ve Hantavirusu pulmoner sendromu adı verilen iki tür sendroma neden olurlar.

Hantavirus hemorajik ateşinin kuluçka dönemi 7-21 gündür. Hastalık ani yükselen ateş, titreme, genel durum bozukluğu, göz, sırt kas ağrısı ile başlar. Ani göz içi basınç artışına bağlı bulanık görme, sklerada yaygın eritem, peri-orbital ödem hastalığın tipik göz belirtileridir. Olguların üçte birinde konjunktiva kanaması, peteşi ve purpuralar, burun, mide, barsak, vajinal ve üriner sistem kanamaları gibi hemorajik belirtiler ortaya çıkar. Hastalarda ölüm olasılığı %5-10’dur. Hantaan virus Kore ve Doğu Rusya’da, Dobrava virus Balkanlar’da, Seoul virus tüm dünyada, Puumala virus ise İskandinavya’da hemorajik ateş etkeni olan hantaviruslardır (2, 10, 40).

Hantavirus pulmoner sendromu 1993 yılında Güneybatı Amerika’da görülen bir salgında tanımlanmıştır ve salgında hastaların %60’ı ölmüştür. Hantavirus pulmoner sendromu ateş, kas ağrıları, öksürük, baş ağrısı, bulantı kusma gibi prodromal belirtiler ve bunların hemen ardından hızla gelişen, ilerleyici tipte pulmoner kapillerin geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağır bir akciğer ödemi ile karakterizedir (10).

Hantavirusların doğadaki rezervuarları kemiricilerdir (*Apodemus agrarius*, *Rattus norvegicus*). Kemiriciler ha-

yat boyu virusun asemptomatik taşıyıcısıdır. Hantavirusun insanlara bulaşması infekte hayvanların idrar, dışkı ve diğer çıkartılarının hasarlı deri ve mukozalara teması veya bu maddelerle infekte olmuş havadaki aerosolün solunması ve infekte kemiricinin ısırması ile gerçekleşir (10).

Hantavirus izolasyonu idrar kan ve bronko-alveolar lavaj sıvısının Vero hücrelerine ekilmesi ile yapılır, ancak izolasyon zor ve zaman alıcıdır. Bu nedenle daha çok ELISA, IFA gibi serolojik yöntemlerle antikor araştırılmaktadır. Ayrıca kanda ve dokuda RT-PCR’la veya dokuda immunohistokimyasal boyama ile tanıya gidilebilir (2, 10, 40).

Hastalıktan korunma için kemiricilerle savaş önemlidir. Hantaanvirus için rekombinant aşı çalışmaları yapılmaktadır (46).

Rift Vadisi ateşi

Etken Phlebovirus, vektörü *Aedes* cinsi sivrisineklerdir. 1975 yılında Güney Afrika’da, 1997-98 yıllarında Batı Afrika’da, 2000 yılında Arabistan ve Yemen’de görülmüştür. Daha çok çiftçilerde, veterinerlerde hastalık görülmektedir. İnfeksiyonları asemptomatik olabildiği gibi, ağır olgularda hemorajik ateş, ensefalit ve koma görülmektedir. Tanısında ELISA ile antijen ve Ig M saptanması önemlidir. Virus izolasyonu hücre kültüründe yapılabilir, ayrıca PCR duyarlı ve özgül bir test olarak tanıda kullanılabilir (2, 40), Rift Vadisi ateşi için canlı attenüe ve inaktive aşı çalışmaları araştırma aşamasındadır (47).

Kenya’da 1997-1998 yıllarında RVA salgınında görülen olguların ikisinin RVA’dan farklı bir virus olduğu saptanmış ve izole edildiği bölgenin adı Garissa olduğu için Garissa olarak adlandırılmıştır (48). Gerard ve ark. (49)’nin yaptığı çalışmada, aynı virusların genetik analizi yapılmış ve virusların Bunyamwera virus rekombinantı olan Ngari virus izolatu olduğu anlaşılmıştır. Aynı çalışmada Ngari virusun Afrika’daki hemorajik ateş salgınlarında etken olabileceğinin akılda tutulması gerektiği belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Jahrling PB, Nichol ST, Rollin PE, Ksiazek TG.** Filoviruses and Arenaviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White O, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, **2003**: 1570.
2. **Tsai TF, Chandler LJ.** Arboviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White O, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM, **2003**: 1553.
3. **Özkuyumcu C.** Viral zoonozlar. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, ed. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*’de, Ankara: Güneş Kitabevi **2004**: 293.
4. **Bray M.** Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol* **2005**; 17: 399-403.

5. Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* **2003**; 170: 2797-801.
6. Bosio CM, Aman MJ, Grogan C, et al. Ebola and Marburg viruses replicate in monocyte-derived dendritic cells without inducing the production of cytokines and full maturation. *J Infect Dis* **2003**; 188: 1630-8.
7. Geisbert TW, Hensley LE, Gibb TR, Steele KE, Jaax NK, Jahrling PB. Apoptosis induced *in vitro* and *in vivo* during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab Invest* **2000**; 80: 171-86.
10. Serter D. Flaviviruslar, Filoviruslar, Bunyaviruslar, Arenaviruslar. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**: 1247.
11. Tsai TF, Vaughn DW, Solomon T. Flaviviruses (Yellow fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, **2005**: 1826.
12. Libraty DH, Young PR, Pickering D, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* **2002**; 186: 1165-8.
13. Drosten C, Götig S, Schilling S, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, Dengue virus, and Yellow Fever virus by real-time reverse transcription PCR. *J Clin Microbiol* **2002**; 40: 2323-30.
14. Lanciotti LS. Molecular amplification assays for the detection of flaviviruses. *Adv Virus Res* **2003**; 61: 67-99.
15. Kao CL, King CC, Chao DY, Wu HL, Chang GJ. Laboratory diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. *J Microbiol Immunol Infect* **2005**; 38: 5-16.
16. Roche RR, Alvarez M, Guzman MG, Morrier L, Kouri G. Comparison of rapid centrifugation assay with conventional tissue culture method for isolation of dengue 2 virus in C6/36-HT cells. *J Clin Microbiol* **2000**; 38: 3508-10.
17. Kao CL, Wu MC, Chiu YH, et al. Flow cytometry compared with indirect immunofluorescence for rapid detection of dengue virus type 1 after amplification in tissue culture. *J Clin Microbiol* **2001**; 39: 3672-7.
18. Oliveira De Paula S, Malta Lima D, Clotteau M, Pires Neto Rda J, Lopes da Fonseca BA. Improved detection of dengue-1 virus from Ig M-positive serum samples using C6/36 cell cultures in association with RT-PCR. *Intervirology* **2003**; 46: 227-31.
19. Guzman MG, Kouri G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int J Infect Dis* **2004**; 8: 69-80.
20. Shu PY, Huang JH. Current advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**; 11: 642-50.
21. Watt G, Chanbancherd P, Brown AE. Human immunodeficiency virus type 1 test results in patients with malaria and dengue infections. *Clin Infect Dis* **2000**; 30: 819.
22. Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* **2002**; 360: 1243-5.
23. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* **2001**; 1: 11-20.
24. Bae HG, Nitsche A, Teichmann A, Biel SS, Niedrig M. Detection of yellow fever virus: a comparison of quantitative real time PCR and plaque assay. *J Virol Methods* **2003**; 110: 185-91.
25. Charrel RN, Zaki AM, Fakeeh M, et al. Low diversity of Alkhurma hemorrhagic fever virus, Saudi Arabia, 1994-1999. *Emerg Infect Dis* **2005**; 11: 683-8.
26. Peters CJ. Marburg and Ebola virus hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, **2005**: 2057.
27. Colebunders R, Sleurs H, Pirard P, et al. Organisation of health care during an outbreak of Marburg haemorrhagic fever in the Democratic Republic of Congo, 1999. *J Infect* **2004**; 48: 347-53.
28. Ndayimirije N, Kindhauser MK. Major hemorrhagic fever in Angola-fighting fear and a lethal pathogen. *N Engl J Med* **2005**; 352: 2155-7.
29. Heymann DL, Baramkafitiye D, Szczeniowski M, et al. Ebola hemorrhagic fever: Lessons from Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* **1999**; 179 (Suppl): 283-6.
30. Weindmann M, Mühlberger E, Hufert FT. Rapid detection protocol for filoviruses. *J Clin Virol* **2004**; 30: 94-9.
31. Sanchez A, Ksiazek TG, Rollin PE, et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. *J Infect Dis* **1999**; 179 (Suppl 1): S164-9.
32. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, et al. Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): Virus, virus antigen, and Ig G and Ig M antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis* **1999**; 179 (Suppl 1): S177-87.
33. Hart MK. Vaccine research efforts for filoviruses. *Int J Parasitol* **2003**; 33: 583-95.
34. Peters CJ. Lymphocytic choriomeningitis virus, Lassa virus and the South American hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. New York: Churchill Livingstone, **2005**: 2090.
35. Southern PJ. Arenaviridae: The viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 3th ed. Washington: Lippincott Williams and Wilkins, **1996**: 1505.
36. Günther S, Lenz O. Lassa virus. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2004**; 41: 339-90.

37. Charrel RN, Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res* **2003**; 57: 89-100.
38. Emria DA, Barrera Oro JG. Junin virus vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* **2002**; 263: 239-61.
39. Vieth S, Drosten C, Charrel R, Feldmann H, Günther S. Establishment of conventional and fluorescence resonance energy transfer-based real-time PCR assays for detection of pathogenic New World arenaviruses. *J Clin Virol* **2005**; 32: 229-35.
40. Peters CJ. California encephalitis, hantavirus pulmonary syndrome, and bunyavirid hemorrhagic fevers. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, **2005**: 2086.
41. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, et al. Tick borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* **2004**; 10: 1040-52.
42. Saijo M, Qing T, Niikura M, et al. Recombinant nucleoprotein based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Clin Microbiol* **2002**; 40: 1587-91.
43. Ergönül Ö, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren Ş, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *CID* **2004**; 39: 284-7.
44. Kartı S, Odabaşı Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* **2004**; 10: 1379-84.
45. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoğuz B, Bodur H, Taşyaran MA, Vahaboğlu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol* **2005**; 54: 385-9.
46. McClain DJ, Summers PL, Harrison SA, Schmaljon AL, Schmaljon CS. Clinical evaluation of a vaccinia-vectored Hantaan virus vaccine. *J Med Virol* **2000**; 60: 77-85.
47. Gerdes GH. Rift valley fever. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* **2002**; 18: 549-5.
48. Bowen MD, Trappier SG, Sanchez AJ, et al. A reassortant Bunyavirus isolated from acute hemorrhagic fever cases in Kenya and Somalia. *Virology* **2001**; 291: 185-90.
49. Gerrard SR, Li L, Barrett AD, Nichol ST. Nagari virus is a Bunyamwera virus reassortant that can be associated with large outbreaks of hemorrhagic fever in Africa. *J Virol* **2004**; 78: 8922-6.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
38039 KAYSERİ
e-posta: selmag@erciyes.edu.tr