

Güncel Literatür Işığında Kene Kaynaklı Viral Patojenlere Genel Bir Bakış

Osman AKTAŞ*, Hakan AYDIN**

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

**Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZ

Arachnida sınıfındaki Ixodoidea süperalesinin üyeleri olan keneler memeli, kuş, sürüngen ve amfibilerin kanıyla beslenen karasal organizmalardır. Kenelerin konak kanıyla beslenmeleri sırasında aldıkları enfeksiyöz organizmalar tükürük bezlerine, ovaryumuna, yumurtalarına ve larvalarına geçebilmektedir. Kene kaynaklı viral hastalık etkenlerinin tümü Arbovirüsler içinde yer alır. Bu virüslerden Heartland virus *Amblyomma americanum* adlı keneler tarafından taşınmakta ve çoklu organ yetmezliği ile ölüme neden olabilmektedir. "Trombositopeni sendromlu yüksek ateş virüsünün" majör vektörü *Haemaphysalis longicornis* türü kenelerdir. Nörolojik hastalıklara neden olan "Kene kaynaklı ensefalit virüsü", Powassan virus ve Louping hastalığı virüsü *Ixodes* türleri tarafından insanlara bulaştırılır. *Hyalomma* cinsi keneler tarafından taşınan "Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü" tüm dünyada yaygın olan bir virüstür. Sinir sistemini etkileyen Omsk hemorajik ateş virüsü ve hematopoetik hücreleri etkileyen "Colorado kene ateşi virüsü" *Dermacentor* spp. ile taşınırlar. Bu virüslerin hepsi bireysel ve toplumsal risk oluşturan biyogüvenlik düzeyi yüksek ajanlardır. Bu nedenle klinik örneklerle çalışırken dikkatli olunması gerekir. Bu derleme makalesinde, yukarıda sözü edilen kene kaynaklı viral patojenler hakkındaki mevcut bilgiler güncel kaynaklar ışığında sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kene kaynaklı virüsler, Heartland virus, Kırım Kongo hemorajik ateşi

ABSTRACT

An Overview of Tick-Borne Viral Pathogens in the Light of Current Literature

Ticks, the members of the superfamily Ixodoidea in the class Arachnida are terrestrial organisms that feed with the blood of mammals, birds, reptiles and amphibians. Infectious organisms being taken by ticks during feeding with host blood pass into the salivary glands, the ovaries, the eggs and the larvae of them. All of the tick-borne viral disease agents are examined within arboviruses. "Heartland virus", one of these viruses, is transmitted by *Amblyomma americanum* ticks and can cause multiple organ failure and death. The major vector of "Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus" is *Haemaphysalis longicornis*. "Tick-borne encephalitis virus", "Powassan virus" and "Louping ill virus" which cause neurological diseases are transmitted to humans by *Ixodes* spp. "Crimean-Congo hemorrhagic fever virus" which is widespread all over the world is transmitted by *Hyalomma* spp. Omsk virus affecting the nervous system and "Colorado tick fever virus" affecting hematopoietic cells are carried by *Dermacentor* spp. All of these viruses are high-level biosecurity agents that constitute individual and social risk. For this reason, it is necessary to be careful while working with clinical specimens. In this review paper, the existing information about the tick-borne viral pathogens mentioned above are presented in the light of current literature.

Keywords: Tick-borne viruses, Heartland virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever

GİRİŞ

Kenelere ilişkin ilk yazılara kene humması hakkında MÖ 1550 tarihli Mısır papirüslerinde rastlandığı, yazarı bilinen ilk yazıların ise MÖ 800 yılında Homeros tarafından yazıldığı sanılmaktadır⁽¹⁾. Hastalıklarla ilişkisi yüzyıllar

öncesinden bilinen keneler, insan ve hayvanlarda ölümle sonuçlanabilen çeşitli enfeksiyon etkenlerini taşımaları ile günümüze önemini artırarak gelmişlerdir.

Karasal omurgalı canlı gruplarının tüm sınıflarının zorunlu dış paraziti olan kenelerin tek besin

Alındığı tarih: 21.03.2017

Kabul tarihi: 22.08.2017

Yazışma adresi: Osman Aktaş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Tel: (0442) 231 65 86

e-posta: osaktas@atauni.edu.tr

kaynağı kandır. Ağız kısmını konağın derisi içrisine sokarak onun kanını emer. Yumurta dönemi hariç, yaşam döngüsünde ortaya çıkan tüm formları kanla beslenir. Bu beslenmeleri sırasında bu makalede sunacağımız viral hastalıkların yanı sıra Lyme hastalığı, Q humması, Tularemi, yinelenen ateş, babesiozis ve ehrlichiozis gibi çok sayıda hastalık etkeninin insanlara taşınmasında vektörlük yaparlar⁽²⁾.

Kenelerin morfolojik özellikleri ve fizyolojik mekanizmaları onların konaklarını seçmelerinde, omurgalı konaklarından kan almalarında, çiftleşmeleri ve üremelerinde kolaylık sağlayan bir yapıda gelişmiştir⁽²⁾. Değişik habitatlardaki dağılımlarında farklılıklar olsa da bu eklembecaklılar sıcak ya da soğuk, kurak ya da yağışlı tüm iklim kuşaklarında yaşamaya kusursuz uyum sağlamış canlılardır⁽³⁾. Coğrafi olarak yedi bölgeye ayrılmış yurdumuz dağlık ve engebeli yapısıyla, ırmakları, ovaları, ormanları ve bozkırlarıyla, deniz seviyesinden neredeyse 2000 metreye kadar varan yerleşim alanlarıyla çok yağış alan ya da kurak bölgeleriyle ve geniş mağara çevreleriyle kenelerin yaşamı için uygun ekolojik habitatlar içeren bir yapıya sahiptir. Yerleşik bölgelerinde çiftlik ve kümes hayvanlarının; kırsalda yabani hayvanların bolluğu kenelere konak bulmada olanak sağlayan bir durumdur.

Yaygın turizm ve seyahatlerle ve hızlı ulaşım araçlarıyla ya da biyoterörizm gibi kötü niyetli yaklaşımlarla bu patojenlerin hemen her ülkeye taşınma ve oralarda görülme riski vardır. Sonuç olarak, bir diğer biyolojik vektör olan *Anopheles* cinsi sivrisineklerin gemi, tren, uçak gibi araçların kabin ve bagajlarında bir ülkeden endemik olmayan diğer bir ülkeye taşındığı bildirilmektedir⁽⁴⁾. İnsan ve kene temas sıklığının yıllar içinde giderek arttığı belirtilmektedir⁽⁵⁾. Bu makalede insan sağlığını ciddi bir şekilde tehdit eden ve “Heartland virus (HRTV)” ve “Trombositopeni sendromlu yüksek ateş virüsü [Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus

(SFTSV)]” gibi bazıları son yıllarda tanımlanan kene kaynaklı viral etkenlerin yanı sıra “kene kaynaklı ensefalit virüsü [Tick-borne encephalitis virus (TBEV)]”, “Powassan virus (POWV)”, “Louping hastalığı virüsü [Louping ill virus (LIV)]”, “Kırım-Kongo hemorajik ateşi (KKHA) virüsü [Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV)]”, “Omsk hemorajik ateş virüsü [Omsk haemorrhagic fever virus (OHFV)]” ve “Kolorado kene ateş virüsü [Colorado tick fever (CTFV)]” hakkında güncel literatür bilgileri özetlenerek sunulmuştur. Bu derleme çalışmasında, yararlandığımız kaynaklar ışığında hazırladığımız Tablo 1’de kenelerle taşınan viral patojenlerin vektörleri, konakları ve coğrafi dağılımları, Tablo 2’de ise kene kaynaklı viral hastalıklarda semptomlar, laboratuvar tanı ve tedavi/aşısı durumları verilmiştir.

Heartland virüs (HRTV)

HRTV günümüze yakın bir zaman önce tanımlanan önemli patojenlerden biridir. Virüs 3 segmentli, negatif polariteli tek iplikçikli bir RNA (-ssRNA) virüsüdür⁽⁶⁾. HRTV *Bunyaviridae* ailesinin beş cinsinden biri olup, dünyanın hemen her yerinde görülen Flebovirüs cinsine ait bir patojendir. İlk olarak 2009 yılında, Missouri’de (ABD) lökopeni ve trombositopenisi olan iki çiftçiden izole edilmiştir⁽⁷⁾. Daha sonra *Amblyomma americanum* türü sert kenelerin bu virüsü taşıdığı gösterilmiştir⁽⁸⁾. Daha çok ağaçlıklı alanlarda yaşamayı tercih eden, larval, nimfal ve yetişkin evrelerini farklı konaklarda geçiren (üç-konaklı) kenelerden olan *Amblyomma americanum* dişilerinin sırtında yıldız benzer bir benek olması nedeniyle bu kenelere “tek yıldız kenesi (lone star tick)” adı verilmiştir⁽²⁾. Bu keneler Missouri’nin kuzeybatısında yaygındır ve Amerika Birleşik Devletleri’nin güneydoğu ve güney orta kesimini aşarak Atlantik kıyılarından Maine’ye kadar uzanır⁽⁹⁾.

Bunyaviridae ailesinin *Orthobunyavirus*,

Tablo 1. Kenelerle taşınan viral patojenlerin vektörleri, konakları ve coğrafik dağılımları.

Virüs	Majör Vektör	Majör Konaklar	Coğrafik dağılımı
HRTV	<i>Amblyomma americanum</i>	Rezervuar konağı bilinmiyor.	ABD (Missouri, Tennessee)
SFTSV	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	Kedi, fare, kirpi maymun, yaklar (İnsanlara kazaren bulaşır.)	Çin, Japonya, Güney Kore
TBEV	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>Ixodes persulcatus</i>	Ruminantlar, kemiriciler, etoburlar, kuşlar, atlar ve insanlar	Avrupa, Sibirya, Uzakdoğu ülkeleri
POWV	<i>Ixodes cookei</i> , <i>Ixodes scapularis</i>	Memeliler, kuşlar, insan	ABD (Kuzeydoğu ve Büyük Göller bölgesi), Kanada, Rusya ve Uzakdoğu
LIV	<i>Ixodes ricinus</i>	Koyun, keçi, sığır, kazaren insan	İngiltere, İskoçya ve diğer Avrupa ülkeleri
CCHFV	<i>Hyalomma</i> spp.	Sığır, koyun, keçi, kemiriciler, insan	Balkanlar, Afrika, Ortadoğu, Orta Asya, Türkiye (Orta Anadolu bölgesinde sık)
OHFV	<i>Dermacentor reticulatus</i>	Kemiriciler, Misk sıçanları, insan	Sibirya
CTFV	<i>Dermacentor andersoni</i>	Küçük kemirgenler (fare, gelengi)	Kuzey Amerika, Kanada, Kaliforniya, Kolorado Kayalık Dağlar

Tablo 2. Kene kaynaklı viral hastalıklarda semptomlar, laboratuvar tanı ve tedavi durumu.

Virüs	Semptomlar	Laboratuvar	Tedavi/aşı
HRTV enfeksiyonu	Ateş, yorgunluk, anoreksi, baş ağrısı, bulantı, miyalji, atralji, lökopeni, pıhtılaşma bozuklukları	Viral nükleik asit aranması	Özgün tedavi ya da aşı yok
SFTSV enfeksiyonu	Yüksek ateş, diyare, karın ağrısı, iştahsızlık, yorgunluk, kas ağrısı, lökopeni, karaciğer ve böbrekte hasar, pıhtılaşma bozuklukları, bazen cilt, konjunktiva ve diş etlerinde kanama	Hücre kültürü, Viral nükleik asit tespiti, EIA ile serumda antikor arama, IFA ve serum nötralizasyon testleri	Özgün tedavi ya da aşı yok
TBEV enfeksiyonu	Genelde asemptomatik, menenjit, meningoensefalit, baş ağrısı, ateş	BOS'ta ELISA ile IgG ve IgM aranması	Aşısı var, özgün tedavi yok
POWV enfeksiyonu	Ateş, baş ağrısı, kusma, zayıflık, konfüzyon, koordinasyon bozukluğu, konuşma güçlüğü	Serum ve BOS'ta ELISA ile özgün antikorların aranması	Özgün tedavi ya da aşı yok
LIV enfeksiyonu	Grip benzeri semptomlar, ateş, nefes almada güçlük, sinirlilik, koordinasyon bozukluğu, ataksi	Hücre kültürü, BOS'ta viral antijen ya da nükleik asit; serumda nötralizan antikor aranması	Koyun, keçi ve sığırlar için aşı var, özgün tedavi yok
CCHFV enfeksiyonu	Ateş, miyalji, kas ağrısı, baş dönmesi, boynunda ağrı ve sertlik, sırt ağrısı, fotofobi (ışığa duyarlılık), kusma, ishal, karın ağrısı, depresyon, uykusuzluk, hâlsizlik, taşikardi, ciltte ve iç mukozal yüzeylerde kanamadan kaynaklanan döküntü	ELISA ile serumda özgün IgM, nötralizan antikor aranması; PCR ile viral RNA aranması, kültürde virüs izolasyonu	Tedavi de ribavirin kullanılır, güvenli ve etkili bir aşı yok
OHFV enfeksiyonu	Ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, şiddetli kas ağrısı, öksürük ve orta şiddette hemoraji	Serolojik testlerle antijen, dokuda viral RNA aranması	Özgün tedavi ya da aşı yok
CTFV enfeksiyonu	Ateş, titreme, baş ağrısı, göz arkasında ağrı, fotofobi, kas ağrısı, hâlsizlik, karın ağrısı, bulantı-kusma, hepatosplenomegali	Direkt ve indirekt İmmünoflüoresans testleri, kompleman fiksasyon testi, eritrositlerde viral antijen aranması	Özgün tedavi ya da aşı yok

Nairovirus ve *Phlebovirus* cinsine ait türler artropodlar ile bulaşan ve insan ve/veya hayvan hastalıklarına neden olan virüslerdir^(10,11). Diğer bir cins olan Hantavirus artropod vektörü olmayan esas itibarıyla kemirgenlerin virüsleri olup, insanlara aerosollerle taşınırlar⁽¹²⁾. Bu ailenin 1980'lerden beri dünya çapında giderek önem kazandığı belirtilen Tosopovirus cinsi ise bitkileri etkileyen ve *Thysanoptera* üyesi böceklerle taşınan virüslerdir⁽¹³⁾. *Phlebovirus* cinsi içerisinde Rift Vadisi ateşi, kumsineği ateşi, Toscana, SFTS ve Heartland virüslerini içinde barındıran, flebotomin kum sinekleri, sivrisinekler ve sert ve yumuşak keneler dâhil olmak üzere çok sayıda eklembacaklının vektör olduğu, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden etkenler bulunmaktadır⁽¹⁴⁾. Bu etkenlerden biri olan HRTV, hastalarda, çoklu organ yetmezliği ile hızlı ölüme neden olan geniş çaplı yayılma gösteren bir enfeksiyona neden olur. Fill Ma ve ark.⁽¹⁵⁾. 2016 yılında yaptıkları çalışmada, birden fazla organ dokusunda bu virüse ait antijen belirleyerek HRTV'nin yayılcı özelliğini kanıtlamıştır. Heartland virüs enfeksiyonunu önlemek veya tedavi etmek için geliştirilmiş herhangi bir aşı veya ilaç yoktur. Virüsün insanlara bulaşmasında keneler veya diğer eklembacaklılar rol oynadığı için korunmak amacıyla böcek kovucuların kullanılması, dağlık ve ağaçlık alanlarda uzun kollu gömlek ve uzun paçalı pantolon giyilmesi uygundur. Ateş, lökopeni ve trombositopenisi olan, *Ehrlichia* ve *Anaplasma* enfeksiyonu açısından negatif bulunmuş veya doksisisiklin tedavisine yanıt vermeyen hastaların Heartland virus enfeksiyonu yönünden dikkate alınması ve test edilmesi önerilmektedir⁽⁸⁾.

Trombositopeni sendromlu yüksek ateş virüsü

Henüz Türkçemizde ismi herhangi bir bilimsel çalışmada dillendirilmemiş olan "Trombositopeni sendromlu yüksek ateş virüsü; bazı hastalarda 40°C'den daha yüksek bir ateşe neden olmaktadır. İngilizce "Severe fever with thrombo-

cytopenia syndrome virus" olarak anılan virüsten ilk olarak 2009 yılında Çin'de şüphe edilmiş ve 2011 yılında izole edilerek varlığı doğrulanmıştır⁽¹⁶⁾. İnsanlara taşınmasında ana vektörlüğünü *Haemaphysalis longicornis* türü kenelerin yaptığı bu virüse atıfta bulunmak için literatürde önceleri "trombositopeni sendromu virüsü" adı kullanılmıştır. Hastalarda ortaya çıkardığı klinik bulguları ve genetik yapısının Heartland virüsüne çok benzediği belirtilmektedir⁽¹⁷⁾. Bunyaviridae ailesine yeni katılan bu virüs *Phlebovirus* cinsi içerisinde yer almaktadır. Ailenin diğer üyeleri gibi negatif zincirli üç RNA segmenti içerir. Büyük segmenti L viral transkripsiyon ve replikasyonda rol oynayan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRP) enzimini kodlar, orta büyüklükteki M segmenti bağımsızlık ile ilgili olan ve "glikoprotein n" (Gn) ile "glikoprotein c" (Gc)'yi kodlayan bölgedir; diğerlerinden küçük olan S segmenti ise virüsün nükleoproteinleri (Np) ve yapısal olmayan proteinlerini (NSs) kodlar⁽¹⁸⁾.

Esas itibarıyla bahar ve yaz aylarında *Haemaphysalis* cinsine ait kenelerin ısırıkları sonrasında ya da SFTS'li hastaların vücut sıvılarıyla temas sonrasında ortaya çıkan hastalık ani bir ateş, trombositopeni, kanama eğilimi ve gastrointestinal semptomlarla kendini gösterir. Çin, Güney Kore ve Japonya'ya özgü olduğu belirtilen bu virüsün neden olduğu enfeksiyondan kaynaklanan ölüm oranı yüksek olduğu gibi bulaşıcılığı da yüksektir⁽¹⁹⁾. Geliştirilmiş herhangi bir aşısı veya özgün bir tedavisi olmayan hastalığın ileri evrelerinde çoklu organ bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Bu virüsle enfekte kişilerde ölüm oranının %12-30 arasında değiştiği, bu rakamın Japonya'da %55'e kadar yükseldiği belirtilmiştir⁽²⁰⁾. Hasta serumundaki viral RNA seviyesi hastalığın klinik seyir hakkında önemli ipuçları verir. Ölümcül olgularda vireminin mL başına 109 viral kopyaya kadar yükseldiği, iyileşme evresinde viremi seviyelerinin düştüğü ve klinik laboratuvar parametrelerinin

normalleştirildiği görülür⁽¹⁹⁾. SFTS ve diğer bulaşıcı hastalıklara, özellikle semptomlar spesifik olmadığında klinik olarak mikrobiyolojik testler olmadan tanı koymak zordur. SFTS tanısı için konvansiyonel reverz transkripsiyon-PCR (RT-PCR), kantitatif RT-PCR ve diğer genom amplifikasyona dayalı yöntemler ya da viral Ag'lerin saptanması için sandviç ELISA yönteminin kullanılabilirliği belirtilmiştir⁽¹⁹⁾. Günümüzde SFTSV'nin laboratuvar tanısı çeşitli hücre kültürlerinde virüs izolasyonu, nükleik asit belirlenmesi ve serumda antikor arama yöntemleriyle yapılmaktadır. Nükleik asit tespiti diğer yöntemlere göre kısmen daha pahalı olsa da erken tanı için uygundur. Viral nükleik asit genellikle hastalığın başlangıcından 2 hafta sonra, hastalığın akut döneminde hastalardan alınan serum örneklerinde saptanabilir. Virüse özgü IgM, IgG antikorları "in-house Mac-EIA", indirekt EIA ve çift antijen sandviç EIA testleri ve ayrıca indirekt immünofluoresans (IFA) ve serum nötralizasyon testleri ile araştırılır⁽²¹⁾.

İlk kez Çin'in kırsal yörelerinde tanımlanan daha sonra bu ülkenin 11 ilinde yüksek mortalite oranıyla kendini gösteren SFTS daha sonra Japonya ve Kore'de gözlenmiş ve artık dünyanın başka yerlerinde de halk sağlığı yönünden önemli bir risk hâline gelmiştir⁽²²⁾.

Kene kaynaklı ensefalit virüsü

İngilizcede adı Tick-borne encephalitis virüs (TBEV) olan "kene kaynaklı ensefalit virüsü" Flaviviridae familyasına ait tek sarmallı bir RNA virüsüdür⁽²³⁾. Olgun viriyonlar yaklaşık 50 nm çapındadır ve E (zarf) ve M (membran) olmak üzere iki zarf glikoproteini içeren lipid çift katmanı ile çevrelenmiş bir elektron yoğun çekirdekten oluşur⁽²⁴⁾.

Ülkemizde bildiri zorunlu hastalıklardan biri olan "kene kaynaklı ensefaliti" (TBE)'nin Avrupa'da en sık gözlenen kene ısırması sonucu

ortaya çıkan viral enfeksiyon olduğu ve etkeninin coğrafik farklılıklarına göre tümü nörotropik olan Avrupa TBEV (TBEV-Eur), Sibirya TBEV (TBEV-Sib) ve Uzak Doğu TBEV (TBEV-FE) olmak üzere 3 alt tipinin bulunduğu belirtilmiştir⁽²³⁾. Konağın merkezi sinir sistemine saldıran bu virüs insanda ölüme neden olabilmektedir. Zoonotik bir patojen olan TBEV'nin omurgalı konakları küçük memeliler ve kemirgenlerdir. Ana vektörlüğünü yapan keneler Avrupa'da *Ixodes ricinus*; Sibirya ve Uzakdoğu'da ise *Ixodes persulcatus*'tir⁽²⁵⁾.

Virüsün patogenezi hakkındaki bilgilerin çoğu diğer flavivirüslerle ilgili çalışmalardan elde edilmiştir. Diğer laboratuvar sonuçları nonspesifik olduğundan tanı mikrobiyolojik bulgularla onaylatılmalıdır. Kene kaynaklı ensefalit virüsü enfeksiyonunun rutin laboratuvar tanısı genellikle beyin omurilik sıvısında virüse özgü IgM ve IgG antikorlarının ELISA yöntemi ile belirlenmesiyle yapılır. Hastalığın spesifik bir antiviral tedavisi yoktur. Kene kaynaklı ensefalitin endemik olduğu alanlarda yaşayanlar ya da o alanları ziyaret edenler için uygulanan aşılama ile hastalıktan korunmak olasıdır⁽²⁶⁾.

Powassan virus (POWV)

Nörotropik özellikte olan POWV zarflı, pozitif polariteli ve Flavivirus cinsine ait tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Zarf (E) glikoproteinlerine karşı organizmada oluşan antikorların nötralizan etkisi vardır.

Esas konakları fareler ve tarla fareleri olan POWV'nin diğer konakları arasında dağ sıçanları, sincaplar, beyaz ayaklı fare, beyaz kuyruklu geyik gibi hayvanlar yer almaktadır. Vektörleri ise *Ixodes scapularis*, *Ixodes cookie*, *Ixodes marxi*, *Ixodes spinipalpus* ve *Dermacentor andersoni* gibi sert kenelerdir^(27,28). Powassan virus enfeksiyonları bu kenelerin yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Rusya'da

görülür⁽²⁹⁾. İlk olarak Kanada'da 1958 yılında keşfedilen ve insidansı Kuzey Amerika'da artmaya devam eden POWV'nin insanlarda semptomatik bir hastalığa ender olarak neden olduğu ancak semptomatik olduğunda neredeyse her zaman ciddi ensefalit olarak kendini gösterdiği belirtilmektedir⁽³⁰⁾. Enfekte kenelerle insana bulaşan POW virüsünün % 10'un üzerinde olgu ölüm hızı ile ciddi bir nöroinvaziv hastalığa neden olabildiği dile getirilmektedir⁽³¹⁾. POWV enfeksiyonlarının tanısı kan ve omurilik sıvısının biyokimyasal değerleri ile enfeksiyona karşı oluşan antikorların tespitine yönelik laboratuvar testlerinin birleşimi ile konulur.

POWV enfeksiyonlarından korunmada kene kovucu maddeler kullanmak, ormanlık ve ormanlık alanlarda uzun kollu gömlek ve pantolon giymek etkili olmaktadır.

Louping ill virüs (LIV, Louping hastalığı virüsü)

LIV, genetik ve antijenik olarak TBEV ile yakın ilişkisi olan ve özellikle koyunlarda ve orman tavuklarında hastalık ve ölüme neden olarak ekonomik açıdan önem taşıyan bir flavivirüstür⁽³²⁾. Bu virüslerin konaklarına taşınmasında Avrupa'da *Ixodes ricinus* vektörlük yapar. Koyunların hastalığı olarak bilinen Louping hastalığı ender olarak insanlarda da görülmektedir. İlk insan enfeksiyonu 1934 yılında bildirilmiştir⁽³³⁾. Hastalık koyun çobanlığı yapan, mezbahalarda koyun kesimi ile ilgilenen kişilerde hayvan sağlığı ile ilgili meslek gruplarında ya da laboratuvar çalışanlarında görülmüştür⁽³⁴⁾. LIV enfeksiyonları yalnızca koyun ve insanlarla sınırlı olmayıp sığır, keçi, domuz, at, geyik, dağ tavşanı ve orman tavuğu da dâhil olmak üzere çeşitli çiftlik ve yabani hayvan türlerini de enfekte ettiği belirtilmektedir⁽³⁵⁾.

Virüsün vektörleri *Ixodes ricinus* olup konakları koyunlardır. Bu virüsün enfeksiyonları bu kene-

lerin görüldüğü İngiltere, İskoçya ve diğer Avrupa ülkelerinde yaygındır⁽³³⁾. Ağırıklı olarak ormanlık alanlarda bulunan ve küçük kemirgenlerin rezervuarlığını yaptığı Batı TBEV'den farklı olarak, LIV genellikle küçük kemirgenler tarafından değil, koyun, orman tavuğu ve dağ tavşanları tarafından bulaştırılmaktadır⁽³²⁾.

Kırım-Kongo hemorajik ateşi virüsü (Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, CCHFV)

Kırım-Kongo hemorajik ateşi (KKHA), ilk kez 1944'te Kırım'da tanımlandığı için hastalık bir süre "Kırım hemorajik ateşi" adıyla anılmış sonraki yıllarda Kongo'da da tanımlanmış olduğundan hastalığın adı KKHA olarak değiştirilmiştir⁽³⁶⁾. KKHA etkeni CCHFV zarflı, negatif polariteli ve üç segmentten oluşan tek iplikçikli bir RNA virüsüdür. Büyük segmenti viral polimeraz enzimini, orta büyüklükteki segmenti zarf proteinlerini ve küçük segmenti ise viral nükleokapsidi kodlayan parçalardır.

CCHFV yurdumuzda yaptığı enfeksiyonlarla çok sayıda olgu bildirimini yapıldığı virüslerden biridir. Viral kanamalı ateşlerin öldürücülüğü yüksek zoonotik karakterli hastalıklar olduğunu belirten Uğurlu ve ark.⁽³⁷⁾ bu hastalıklar içinde yurdumuz için en önemli olanının KKHA olduğunu vurgulamışlardır. Virüsün vektörleri *Hyalomma* cinsine ait kenelerdir. Konakları arasında sığır, koyun keçi, kemirgenler, tavşan ve kuşlar yer almaktadır. KKHA bu kenelerin görüldüğü Doğu Avrupa, Afrika, Ortadoğu ve Orta Asya ülkelerinde yaygındır⁽³⁸⁾. KKHA'ya neden olan Nairovirusların vektörlüğünü yapan *Hyalomma anatolicum*, *H. marginatum*, *H. detritum*, *H. dromedarii*, *H. excavatum* *H. turanicum* yurdumuzda sıklıkla bulunan türlerdir.

CCHFV kenelerin ısırması ile ya da enfekte viremik hayvanların kesilmesi sırasında hayvan

kanı ve dokuları ile temas sonucu bulaşabildiği gibi nozokomiyal olarak da bulaşabilmektedir⁽³⁹⁾. Hastalığın etkili bir aşısı ve özel bir antiviral tedavisi yoktur^(40,41). Bu nedenle hastalığın mortalite oranının % 10–60'a kadar ulaşabildiği bildirilmektedir⁽³⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü özel bir tedavisi olmayan hastalığın tedavisinde ribavirin kullanılması önermektedir⁽⁴²⁾. Bodur ve ark.⁽⁴³⁾ 2004 yılında yayınladıkları ve KKHA'lı iki olguyu sundukları çalışmalarında, ülkemizde o zamanlar yeni tanımlanan bu hastalığa dikkat çekmişler ve hastalardaki yakınmaların yüksek ateş, baş ağrısı, cilt ve mukozalarda kanama, ishal, bulantı-kusma olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁴³⁾. Hastalığın kuluçka süresi enfekte kenenin ısırmasını takiben daha kısa (genellikle 1-3 gün) buna karşın enfekte kan, salgı ve diğer dokularla temas durumuna göre bu süre daha uzun (genellikle 5-6 gün) olmaktadır⁽³⁹⁾.

Güvenli ve etkili bir aşısı bulunmayan KKHA'dan korunmak için akarasitlerle kenelerin kontrolü gerekir. Ayrıca endemik bölgelerde kenelerin yaygın bulunduğu alanlardan kaçınması, giysilerin ve vücudun kene yönünden kontrol edilerek varsa kenelerin çıkarılması alınacak önlemlerdendir. Klinik örneklerin işlenmesinde çalışan tüm personelin laboratuvar güvenlik önlemlerine eksiksiz uymalıdır.

Omsk hemorajik ateşi virüsü (Omsk haemorrhagic fever virus, OHFV)

Omsk hemorajik ateşi (OHF) *Flaviviridae* ailesinde yer alan B grubu arboviruslerin neden olduğu ve özellikle Rusya'da Batı Sibirya'nın bazı bölgelerinde görülen akut bir arboviral hastalıktır⁽⁴⁴⁾. OHFV'nin yerleştiği bölgelerde hasarlar ve orta şiddette kanamalarla özellilenen bu hastalığın belirtileri arasında ateş, hâlsizlik, baş ağrısı, mide bulantısı, şiddetli kas ağrısı ve öksürük vardır. OHF'nin primer hedefi sinir sistemi olup, hastaların 1/3'ünde pnömoni, nefroz, menenjit ya da bu komplikasyonların bir

kombinasyonu ortaya çıkar. Mevcut tek tedavi semptomların kontrolüne yöneliktir. Özgün bir aşısı bulunmamaktadır. TBE'ye karşı kullanılan aşılar Omsk hemorajik ateş virüsüne karşı da kullanılarak çapraz bağışıklama yoluyla koruma sağlanabilmektedir⁽⁴⁵⁾. Virüs çoğunlukla *Dermacentor reticulatus* keneleri tarafından taşınır, ancak insanlar esas olarak enfekte misk sıçanları (*Ondatra zibethicus*) ile temastan sonra enfekte olur. Misk sıçanları Omsk hemorajik ateş virüsüne karşı çok duyarlı hayvanlardır. Bu türün 1930'larda Sibirya'ya girmesi olasılıkla daha önce bu bölgede bulunmayan OHF'nin bu bölgeye girmesine yol açmıştır⁽⁴⁴⁾.

Dermacentor reticulatus'un yüksek üreme hızı, hayatta kalma ve değişken habitatlar içinde yayılma yeteneğiyle, misk sıçanları, tarla fareleri başta olmak üzere 60'ın üzerinde farklı vahşi ve evcil hayvanları konak olarak kullanmasıyla sıra dışı özellikleri olan kusursuz bir biyolojik vektör olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁶⁾.

Kolorado kene ateşi virüsü

İngilizce "Colorado tick fever (CTF)" adıyla bilinen Kolorado kene ateşi *Reoviridae* ailesinde *Coltivirus* cinsinin bir türü olan CTFV tarafından oluşturulan, hemopoietik hücreleri, özellikle eritrositleri tutan bir enfeksiyondur. Virüsün eritrositleri enfekte etmesi onun kan nakli yoluyla bulaşma riskinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Çoğu zarfsız ancak endoplazmik retikulumdan geçmesi sırasında bazıları zarflanan CTFV ikosahedral nükleokapsit simetrisine sahip 80 nanometre çapında çembersel yapıda bir viriyondur. Çift sarmallı RNA'sı 12 segmentli olup, viral genomu yaklaşık 29 kbp uzunluğundadır⁽⁴⁷⁾.

Koltivirüsler, kemirgenlerden, insanlardan ve sert kenelerden izole edilmiştir. CTFV insanlara odun keneleri olarak bilinen *Dermacentor andersoni* ısırığıyla bulaşır. Rakımı 1200-3000

metre arasındaki yerlerde rastlanılan hastalığın kuluçka süresi, kene ısırmasından sonra yaklaşık 3-5 gün kadar sürer⁽⁴⁸⁾. Hastalığın insandan insana bulaştığını gösteren herhangi bir kanıt gösterilememiştir. Ancak ender olarak kan nakline bağlı olarak hastalığın bulaştığı olgular bildirilmiştir. CTFV, Kuzeybatı Amerika’da (Kolorado, Kaliforniya ve “Kayalık Dağlar” bölgesinde) endemiktir ve daha çok ilkbahar aylarında görülen hastalığı ateş, titreme, baş ağrısı ve hâlsizlik gibi belirtilerle karakterizedir⁽⁴⁹⁾. Hastalığın özgün bir antiviral tedavisi ya da aşısı yoktur.

Sonuç olarak, CTFV enfeksiyonu tanısında kanda lökopeni, trombositopeni saptanması ve periferik yaymada tipik olmayan eritrositlerin gösterilmesi önemli kriterlerdir. Kan ve BOS’tan virüs izolasyonu zaman alıcılığı ve enfeksiyonun ilk haftasında kanda reverz transkriptaz-PCR ile viral nükleik asit aranması pahalı oluşu ile pratik değildir. Enfeksiyondan 10-14 sonra indirekt immünoflüoresans antikor (İFA), nötralizasyon, kompleman fiksasyon ve ELISA ve testleri ile antikor aranması uygundur⁽⁵⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. **Anderson JF.** The natural history of ticks. *Med Clin North Am* 2002; 86:205-18.
[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00083-X](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00083-X)
2. **Aktaş O.** Tıbbi Arthropodoloji. Eser Basın Yayın Dağıtım Matbaacılık, Erzurum, 2014: 151-2.
3. **Anderson JF, Magnarelli LA.** Biology of ticks. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 2:195-215.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.006>
4. **Zoller T, Naucke TJ, May J, et al.** Malaria transmission in non-endemic areas: case report, review of the literature and implications for public health management. *Malar J* 2009; 8:71.
<https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-71>
5. **Leiby DA, Gill JE.** Transfusion-transmitted tick-borne infections: a cornucopia of threats. *Transfus Med Rev* 2004; 18:293-306.
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2004.07.001>
6. **Klimentov AS, Butenko AM, Khutoretskaya NV, et al.** Development of pan-phlebovirus RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2016; 232:29-32.
<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.02.009>
7. **Bosco-Lauth AM, Calvert AE, Root JJ, et al.** Vertebrate host susceptibility to Heartland Virus. *Emerg Infect Dis* 2016; 22:2070-7.
<https://doi.org/10.3201/eid2212.160472>
8. **Pastula DM, Turabelidze G, Yates KF, et al.** Heartland virus disease - United States, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:270-1.
9. **McMullan LK, Folk SM, Kelly AJ, et al.** A New phlebovirus associated with severe febrile illness in Missouri. *Engl J Med* 2012; 367:834-41.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203378>
10. **Hart TJ, Kohl A, Elliott RM.** Role of the NSs protein in the zoonotic capacity of Orthobunyaviruses. *Zoonoses Public Health* 2009; 56:285-96.
<https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01166.x>
11. **Savage HM, Godsey MS Jr, Lambert A, et al.** First detection of heartland virus (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) from field collected arthropods. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89:445-52.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0209>
12. **Polat C, Karataş A, Sözen M, Matur F, Abacıoğlu H, Öktem MA.** Yabani kemiricilerde eski Dünya Hantavirus IgG antikorlarının saptanması için ELISA ve immüno-blot yöntemlerinin optimizasyonu. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50:245-55.
<https://doi.org/10.5578/mb.23161>
13. **Oliver JE, Whitfield AE.** The Genus *Tospovirus*: Emerging bunyaviruses that threaten food security. *Annu Rev Virol* 2016; 3:101-24.
<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055036>
14. **Wuerth JD, Weber F.** Phleboviruses and the Type I interferon response. *Viruses* 2016; 8:E174.
<https://doi.org/10.3390/v8060174>
15. **Fill MA, Compton ML, McDonald EC, et al.** Novel clinical and pathologic findings in a Heartland Virus-associated death. *Clin Infect Dis* 2017; 64:510-2.
16. **Wu Y, Gao GF.** Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus expands its borders. *Emerg Microbes Infect* 2013; 2:e36.
<https://doi.org/10.1038/emi.2013.36>
17. **Godsey MS Jr, Savage HM, Burkhalter KL, Bosco-Lauth AM, Delorey MJ.** Transmission of Heartland Virus (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) by experimentally infected *Amblyomma americanum* (Acari: *Ixodidae*). *J Med Entomol* 2016; pii:tjw080 (baskıda).
<https://doi.org/10.1093/jme/tjw080>
18. **Sun Y, Qi Y, Liu C, et al.** Nonmuscle myosin heavy chain IIA is a critical factor contributing to the efficiency of early infection of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *J Virol* 2014; 88:237-48.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02141-13>
19. **Fukuma A, Fukushi S, Yoshikawa T, et al.** Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus antigen detection using monoclonal antibodies to the nucleocapsid protein. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10:e0004595.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004595>
20. **Hiraki T, Yoshimitsu M, Suzuki T, et al.** Two autopsy cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) in Japan: A pathognomonic histological feature and unique complication of SFTS. *Pathol Int* 2014; 64:569-75.
<https://doi.org/10.1111/pin.12207>
21. **Hu CY, Ouyang L, Wang LY, Yu Y, Feng LL, Zhang XJ.** Research advances on epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome: A systematic review of the literature. *J Infect Dis Treat* 2016; 2:2.

22. Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:763-72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70718-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70718-2)
23. Rieille N, Bressanelli S, Freire CC, et al. Prevalence and phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in field-collected ticks (*Ixodes ricinus*) in southern Switzerland. *Parasit Vectors* 2014; 7:443. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-443>
24. Carletti T, Zakaria MK, Marcello A. The host cell response to tick-borne encephalitis virus. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; pii: S0006-291X(17)30267-X. (baskıda)
25. Tonteri E, Kipar A, Voutilainen L, et al. The three subtypes of tick-borne encephalitis virus induce encephalitis in a natural host, the bank vole (*Myodes glareolus*). *PLoS One* 2013; 8:e81214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081214>
26. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015; 3:430-41. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>
27. Brackney DE, Brown IK, Nofchissey RA, Fitzpatrick KA, Ebel GD. Homogeneity of Powassan virus populations in naturally infected *Ixodes scapularis*. *Virology* 2010; 402:366-71. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.03.035>
28. Raval M, Singhal M, Guerrero D, Alonto A. Powassan virus infection: case series and literature review from a single institution. *BMC Res Notes* 2012; 5:594. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-594>
29. Pesko KN, Torres-Perez F, Hjelle BL, Ebel GD. Molecular epidemiology of Powassan virus in North America. *J Gen Virol* 2010; 91:2698-705. <https://doi.org/10.1099/vir.0.024232-0>
30. Doughty CT, Yawetz S, Lyons J. Emerging causes of Arbovirus encephalitis in North America: Powassan, Chikungunya, and Zika viruses. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:12. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0724-3>
31. Hermancea ME, Thangamani S. Tick saliva enhances Powassan Virus transmission to the host, influencing its dissemination and the course of disease. *J Virol* 2015; 89:7852-60. <https://doi.org/10.1128/JVI.01056-15>
32. Gilbert L. Louping ill virus in the UK: a review of the hosts, transmission and ecological consequences of control. *Exp Appl Acarol* 2016; 68:363-74. <https://doi.org/10.1007/s10493-015-9952-x>
33. Davidson MM, Williams H, Macleod JA. Louping ill in man: A forgotten disease. *J Infect* 1991; 23:241-9. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(91\)92756-U](https://doi.org/10.1016/0163-4453(91)92756-U)
34. Lawson JH, Manderson WG, Hurst EW. Louping-ill meningo-encephalitis a further case and a serological survey. *Lancet* 1949; 254:696-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(49\)91328-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(49)91328-8)
35. Zintl A, Moutailler S, Stuart P, et al. Ticks and Tick-borne diseases in Ireland. *Ir Vet J* 2017; 70:4. <https://doi.org/10.1186/s13620-017-0084-y>
36. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: klinik özellikler. *Klinik Derg* 2004; 17:59-61.
37. Uğurlu M, Uzun R, Soydal T. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde vaka yönetimi ve izolasyon önlemleri. *Klinik Derg* 2004; 17:65-7.
38. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol* 2012; 2:215-20. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.03.001>
39. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2004; 17:151-6.
40. Güneş T. Kırım-Kongo hemorajik ateşi. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40:279-87.
41. Taşyaran MA, Özkurt Z. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: tedavi ve korunma. *Klinik Derg* 2004; 17:157-60.
42. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. *Klinik Derg* 2004; 17:62-4.
43. Bodur H, Akıncı E, Çolpan A, Erbay A, Eren S, Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: iki olgu sunumu. *Klinik Derg* 2004; 17:214-5.
44. Růžek D, Yakimenko VV, Karan LS, Tkachev SE. Omsk haemorrhagic fever. *Lancet* 2010; 376:2104-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61120-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61120-8)
45. Gökahmetoğlu S. Hemorajik ateş etkeni virüsler. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20:137-44.
46. Földvári G, Široký P, Szekeres S, Majoros G, Sprong H. Dermacentor reticulatus: a vector on the rise. *Parasit Vectors* 2016; 9:314. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1599-x>
47. Attoui H, Mohd Jaafar F, de Micco P, de Lamballerie X. Coltiviruses and Seadornaviruses in North America, Europe, and Asia. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1673-9. <https://doi.org/10.3201/eid1111.050868>
48. Meagher KE, Decker CF. Other tick-borne illnesses: tularemia, Colorado tick fever, tick paralysis. *Dis Mon* 2012; 58:370-6. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.03.010>
49. Naphine S, Yek C, Powell ML, Brown TD, Brierley I. Characterization of the stop codon readthrough signal of Colorado tick fever virus segment 9 RNA. *RNA* 2012; 18:241-52. <https://doi.org/10.1261/rna.030338.111>
50. Johnson AJ, Karabatsos N, Lanciotti RS. Detection of Colorado tick fever virus by using reverse transcriptase PCR and application of the technique in laboratory diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1203-8.