

Yeni ve Yeniden Önem Kazanan Virüsler

Emerging and Re-emerging Viruses

Shakhnoza Sarzhanova*, **^{ORCID}, Gülendam Bozdayı*^{ORCID}

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Hoca Ahmet Yesevi Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Türkistan

Öz

Yeni ortaya çıkan ve yeniden önem kazanan bulaşıcı hastalıklar dünya genelinde artmaktadır. Son otuz yılda Ebola, Nipah, Hendra, Zika, şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS), Ortadoğu solunum sendromu (MERS) ve yeni (Novel) koronavirüsler (COVID-19) dâhil olmak üzere 30'dan fazla yeni insan patojeni keşfedilmiştir ve bunların %75'inin hayvanlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Virüsler, insanlarda yaşamsal tehlike oluşturan, birçok hastalığa neden olan ve insan evrimi ile birlikte gelişen, etkili bulaşıcı ajanlardır. Yeni ortaya çıkan özellikle RNA virüsleri, yeni bir konakçıya ve değişen ortamlara diğer patojenlerden daha hızlı bir şekilde adapte olma potansiyeline sahiptir. Son yıllarda artış gösteren konak, çevre ve mikroorganizmalarla ilgili birçok faktör yeni ortaya çıkan ve yeniden önem kazanan enfeksiyon hastalıklarını gündeme getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Yeni virüsler, yeniden önem kazanan virüsler, salgın

ABSTRACT

Emerging and re-emerging infectious diseases are increasing worldwide. Over the last thirty years, more than 30 new human pathogens have been discovered, including Ebola, Nipah, Hendra, Zika, Severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle-East respiratory syndrome (MERS), Novel Coronavirus (COVID-19) and 75% of these are known to originate from animals. Viruses are potent infectious agents causing numerous life-threatening diseases in human beings and co-evolved with human evolution. Emerging viruses, especially the RNA viruses, have high potential to adapt rapidly to a new host and changing environments than other pathogens. Many factors related to host, environment and microorganisms that have been increasing in recent years bring new emerging and re-emerging infectious diseases to the agenda.

Keywords: Emerging viruses, re-emerging viruses, outbreak

Alındığı tarih / Received:

31.01.2020 / 31.January.2020

Kabul tarihi / Accepted:

26.02.2020 / 24.February.2020

Yayın tarihi / Publication date:

30.09.2020 / 30.September.2020

ORCID Kayıtları

Sh. Sarzhanova 0000-0003-1777-1701
G. Bozdayı 0000-0002-6036-6819

✉ shakhnoza.sarzhanova@gmail.com

Atf: Sarzhanova Sh, Bozdayı G. Yeni ve yeniden önem kazanan virüsler. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(3):117-33.

GİRİŞ

Yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar, yakın zamanda bir popülasyon içinde ilk kez tanımlanan veya insidansı, coğrafi aralığı hızla artmakta olan enfeksiyonlardır⁽¹⁾. Yeni ortaya çıkmış enfeksiyonlar tüm insan patojenlerinin en az %15'ini oluşturmaktadır⁽²⁾. “Yeni ortaya çıkan” terimi ilk olarak 1981 yılında Richard Krause ve Josphua Lederberg tarafından verilmiştir^(3,4). Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü

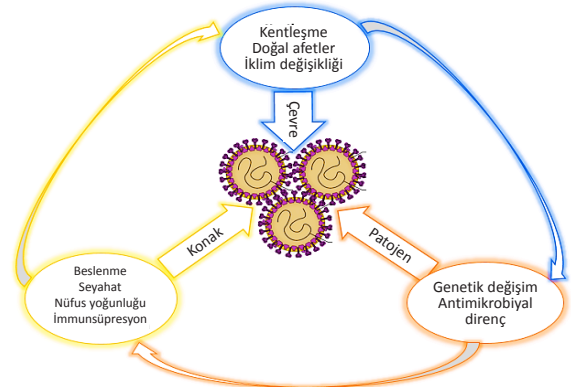
(SARS-CoV), Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), yeni (Novel) koronavirüs (COVID-19), Nipah ve Hendra gibi paramiksovirüsler yeni ortaya çıkan virüslerdir. Yeniden önem kazanan hastalıklar, bir zamanlar küresel olarak veya belirli bir ülkede önemli sağlık sorunları olan ve daha sonra dramatik bir şekilde azalan, ancak yine nüfusun önemli bir kısmı için sağlık sorunları hâline gelen enfeksiyonlardır⁽⁵⁾. Örneğin, Dang, Chikungunya, Lassa ateşi, Sarı humma gibi virüsler son zamanlarda

yeniden önem kazanan virüsler listesinde yer alırlar. Yeni ve yeniden önem kazanan virüsler Resim 1'de verilmiştir. Son otuz yılda 30'dan fazla yeni insan patojeni keşfedilmiştir ve bunların % 75'inin hayvanlardan kaynaklandığı bilinmektedir⁽⁶⁾. Yeni bir hastalığın ortaya çıkması için bulaşıcı ajanın savunmasız bir popülasyona sokulması ve ajanın insandan insana kolayca yayılabilme ve hastalığa neden olma yeteneğine sahip olması gerekir⁽²⁾. Yirmi birinci yüzyıl "virüs çağı" olmuştur⁽⁷⁾. Çünkü ortaya çıkan salgınların çoğu virüs kaynaklıdır. Virüsler, özellikle de RNA virüsleri, genomlarını çoğaltan RNA polimeraz enziminin yüksek hata oranlarından dolayı hızla değişen küresel ve yerel ortama adapte olma yeteneklerine sahiptir. Ayrıca bazı RNA virüsleri parçalı genom nedeniyle genetik reassortment ya da rekombinasyona yol açar ki, bu da yeni bir virüsün ortaya çıkması demektir ve insan sağlığı için çok ciddi bir tehdit oluşturulmasıdır⁽⁸⁾. Son zamanlarda görülen Batı Nil Virüsü (BNV) enfeksiyonu, Ebola hemorajik ateşi, SARS ve MERS, yüksek patojenite gösteren kuş gribi (H5N1) gibi hastalıklar dünya için korkulan ve ekonomik kayıplara neden olan salgınlara yol açmıştır. Ayrıca çok yakın günlerde ortaya çıkan COVID-19 şimdi gündemdedir ve dünya çapında yayılmaya devam etmektedir.

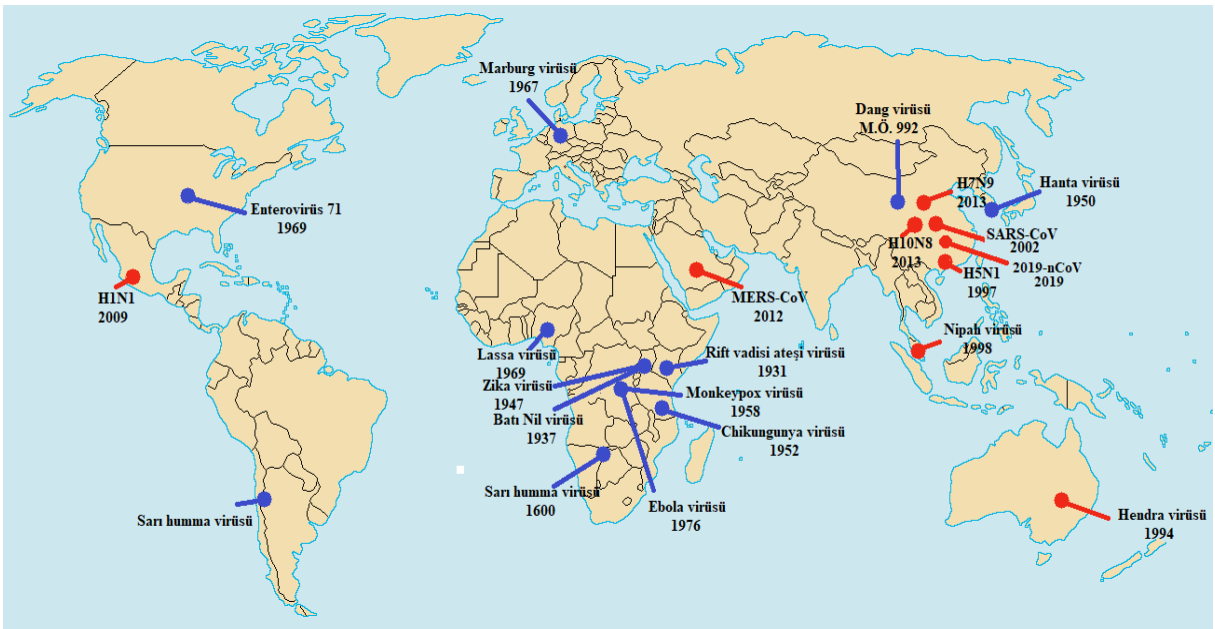
Bu derlemede, insanları enfekte eden ve ölümcül hastalıklara neden olabilecek yeni ortaya çıkan ve yeniden önem kazanan RNA virüslerine dikkat çekmek amaçlanmıştır. Konu başlıkları hemorajik ateş etkenleri, solunum yolu enfeksiyonları ve sivrisinek kaynaklı hastalıklar olarak sırayla değerlendirilmiştir.

Bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasına ve yeniden önem kazanmasına katkıda bulunan faktörler

Yeni ve yeniden önem kazanan enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığını etkileyen faktörler küresel düzeyde üç ana değişiklik olarak özetlenebilir (Şekil 1);



Şekil 1. Yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasını etkileyen, konak, çevre ve patojenle ilgili faktörler.



Resim 1. Yeni ve yeniden önem kazanan virüslerin haritası. Virüslerin ilk tanımlandığı ülke ve yılı verilmiştir. Yeni virüsler kırmızı renkle; yeniden önem kazanan virüsler mavi renkle işaretlenmiştir.

Tablo 1. Yeni ve yeniden önem kazanan virüsler.

Aile	Virüsler	Keşfedilen yıl	Zoonoz	Hastalık
Arenaviridae	Chapare virüsü	2004	-	Chapare kanamalı ateşi
	Guanarito virüsü	1989	Kemirgen	Venezuela kanamalı ateşi
	Junin virüsü	1958	Kemirgen	Arjantin kanamalı ateşi
	Lassa virüsü	1969	-	Lassa ateşi
	Lujo virüsü	2008	-	Lujo kanamalı ateşi
	Machupo virüsü	1963	Fare	Bolivya kanamalı ateşi
	Sabia virüsü	1993	Kemirgen	Brezilya kanamalı ateşi
Hantaviridae	Hanta virüs	1950	Kemirgen	Hantavirüs kardiyopulmoner sendromu
Nairoviridae	Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKA)	1944	Kene	Kırım Kongo kanamalı ateşi
Phenuiviridae	Rift vadisi ateşi virüsü (RVFV)	1931	Sivrisinek	Rift vadisi humması
	Trombositopeni ile şiddetli ateş sendrom virüsü (SFTSV)	2009	Eklem bacaklı	Trombositopeni ile şiddetli ateş
Coronaviridae	SARS-CoV	2002	Yarasa	Şiddetli akut solunum sendromu
	MERS-CoV	2012	Yarasa, Deve	Ağır akut solunum sendromu
	Yeni koronavirüs (COVID-19)	2019	-	COVID-19
Filoviridae	Ebola virüsü	1976	Muhtemelen yarasalar	Ebola virüs hastalığı
	Marburg virüsü	1967		Marburg kanamalı ateşi
Flaviviridae	Zika virüsü	1947	Sivrisinek	Ateş, konjenital mikrosefali
	Dang virüsü	-	Sivrisinek	Dang ateşi
	Batı Nil Virüsü	1937	Sivrisinek	Batı Nil ateşi ve ensefalit
	Sarı humma virüsü	-	Sivrisinek	Sarı humma hastalığı
Rhabdoviridae	Avustralya yarasa lyssavirus (ABLV)	1996	Yarasa	Ölümcül ensefalitik hastalık
	Avrupa yarasa lyssavirus (EBLV)	2015	Yarasa	Ölümcül ensefalitik hastalık
	Irkut virüsü (IRKV)	2002	Yarasa	Ölümcül ensefalitik hastalık
Orthomyxoviridae	İnfluenza virüsü	-	Domuz, Kuş	Domuz gribi, Kuş gribi
Paramyxoviridae	Hendra virüsü	1994	Yarasa	Hendra hastalığı
	Nipah virüsü	1998	Yarasa	Nipah hastalığı
Retroviridae	HIV	1959	-	AIDS
Togaviridae	Chikungunya virüsü	1952	Sivrisinek	Chikungunya ateşi

1) insan/toplum/davranış değişikliği; 2) çevre/eko-sistemdeki değişim; 3) mikroorganizmalardaki değişim⁽⁹⁾.

Konak ile ilgili faktörler bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasından ve yayılmasından sıklıkla sorumludur. Şu anda, küresel nüfusun 7.76 milyar olduğu tahmin ediliyor. Bu artış, özellikle Güney Asya, Sahra Altı Afrika ve Hindistan'da görülmektedir⁽¹⁰⁾. Nüfus artışı, gelişmekte olan bölgelerde yaygın bir sorundur ve yoksulluğu kolaylaştırmaktadır. Yüksek popülasyon ve yoğunluğu, bulaşıcı patojenlerin insandan insana temas yoluyla bulaşma riskini ve gelişmemiş alt yapı-

lardan kaynaklanan düşük hijyenik durumu artırmaktadır⁽⁹⁾.

Hava yolu ağlarının gelişmesi, dolayısıyla insanların geçmişten çok daha sık ve çok daha uzak mesafelere seyahat etmeleri, ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların hızla yayılması ve küresel salgınlara neden olmasını sağlar⁽¹¹⁾. Örneğin, 2002 yılında Çin'de keşfedilen SARS-CoV'unun hava yolculuğu ile bir hafta içerisinde en az 17 ülkeye yayıldığı ortaya çıkmıştır. Diğer yeni bir koronavirüs Ortadoğu ülkelerinde görülen MERS-CoV'u 2012 yılında Ürdün'de belirlenmiştir ve kısa sürede enfekte kişilerin seyahatlerinin bir sonu-

cu olarak, Arap Yarımadası dışındaki ülkelere yayılmaya devam etmiştir⁽¹²⁾. Ortaya çıkan virüslerin yayılması dolaylı olarak iç savaşlar, mültecilerin artması, davranış değişiklikleri ve doğal afetler dâhil olmak üzere sosyoekonomik problemlerle de ilgilidir⁽⁹⁾.

İklim değişikliği bulaşıcı yeni hastalıkların ortaya çıkmasında bir etken olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır⁽¹⁾. Özellikle sıcaklık artışı sivrisineklerin ve yaydıkları hastalıkların (Sarı humma, Zika, Chikungunya ve Dang ateşi) daha önce bulunmadıkları yeni coğrafi bölgelere yayılmasını sağlar⁽¹³⁾. Araştırmacılar, 2050 yılına kadar yaklaşık yarım milyar, 2080'e kadar ise bir milyardan fazla kişinin sivrisinekler yoluyla bulaşan hastalıklara maruz kalabileceği uyarısında bulundu⁽¹⁴⁾. Yeni ve yeniden önem kazanan virüsler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalıkların ortaya çıkmasında özellikle önemli olan diğer bir faktör, antimikrobiyal dirençtir. Bakteriler, virüsler ve diğer mikroorganizmalar zamanla değişebilir ve patojenlerin neden olduğu hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçlara direnç geliştirebilirler. Bu nedenle, geçmişte etkili olan ilaçlar artık hastalığın kontrolünde kullanışlı değildir^(1,15).

Viral hemorajik ateş etkenleri

Ebola virüs

Ebola virüs hastalığı, insan ve insan dışı primatlarda ateşe yol açabilen, iç ve dış kanamalarla seyreden ve yaşamı tehdit eden bir viral enfeksiyondur^(8,16). Bu hastalık *Filoviridae* ailesi içindeki Ebolavirus cinsine ait bir virüs enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkar⁽¹⁷⁾. Ebola zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Ebola virüs cinsi içinde altı tür vardır: Zaire ebola virüs (EBOV), Sudan ebola virüs (SUDV), Tai Forest ebola virüs (TAFV), Bundibugyo ebola virüs (BDBV), Reston ebola virüs (RESTV) ve Bombali ebola virüs (BOMV). Bunlardan BDBV, EBOV ve SUDV Afrika'daki salgınlara neden olan türlerdir. Şimdiye kadar, Reston ve Bombali suşlarının insanlarda hastalığa neden olduğu bilinmemektedir⁽¹⁸⁾. Bombali virüsü Sierra Leone⁽¹⁹⁾ ve Kenya'daki yarasalardan tespit edilmiştir⁽²⁰⁾.

Virüsün doğal rezervuarı Afrika'daki meyve yarasaları olduğu düşünülmektedir. Ebola virüsü bulaşıcıdır ve enfekte olmuş vahşi hayvanların veya insanların kanı, vücut sıvıları ve dokularının yanı sıra bu sıvıların kontamine olmuş yatak ve giysiler gibi yüzeyler ve malzemelerle doğrudan temas yoluyla bulaşır^(17,21). Güvenli olmayan geleneksel defin uygulamaları da hastalık bulaşmasında çok önemli bir rol oynamaktadır⁽²²⁾. Ebola virüsünün cinsel yolla da bulaştığına dair kanıtlar vardır^(23,24). Doğru enfeksiyon kontrol önlemlerini kullanmayan sağlık çalışanları da dâhil olmak üzere enfekte hastalara bakım sağlayan kişiler, enfeksiyon için en yüksek riski taşımaktadırlar^(25,26). Ebola virüs hastalığının 2 ila 21 gün arasında değişen bir kuluçka süresi vardır. Semptomların başlangıcı ani olabilir ve ateş, yorgunluk, kas ağrısı, baş ağrısı ve boğaz ağrısını içerebilir. Bunu kusma, şiddetli ishal, döküntü, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bazı durumlarda iç ve dış kanama takip eder^(8,27).

Enfeksiyonun ilk günlerinde, belirtiler sıtma ve tifo gibi diğer hastalıklarda daha sık görüldüğü için EBOV hastalığının teşhisi zordur. EBOV kanda ancak semptomların başlamasından sonra saptanır⁽¹⁷⁾. EBOV enfeksiyonunun teşhisinde, anti-EBOV antikorlarını belirleyen serolojik testler, EBOV viral proteinlerini belirleyen antijen testleri ve viral RNA dizilerini belirleyen moleküler testler kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾. EBOV hastalığı için tedavi seçenekleri sınırlıdır ve destekleyici tedaviye dayanır. Kanıtlanmış etkili ilaç tedavisi olmasa da, şu anda doğrulanmış Ebola hastaları için Regeneron® (REGN-EB3) ve mAb114 adı verilen antiviral ilaçlar kullanılmaktadır⁽¹⁷⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nin Gıda ve İlaç Dairesi (FDA); 19 Aralık 2019 tarihinde, 18 yaşında ve daha büyük bireylerde Zaire ebola virüsünün neden olduğu hastalığın önlenmesi için ilk FDA onaylı aşı olan Ervebo®'nun onayını duyurmuştur. Ervebo®, tek dozluk bir enjeksiyon olarak uygulanır ve Zaire ebolavirüsünden bir protein içerecek şekilde genetik olarak tasarlanmış canlı, zayıflatılmış bir aşıdır. Diğer Ebolavirüs veya Marburgvirüs türlerine karşı koruma sağlamaz. Ervebo® tarafından sağlanan koruma süresi bilinmemektedir⁽²⁸⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tara-

findan şimdiye kadar yapılan en hızlı ön yeterlilik sürecinden geçen ve virüse karşı dünyanın ilk tanınan aşısı olan Ervebo®'nun, lisanslı olarak 2020 yılının ortalarında piyasada olması beklenmektedir⁽²⁹⁾.

Marburg virüs

Marburgvirüsler, ebolavirüslerle birlikte *Filoviridae* ailesine ait olup insanlarda ve insan olmayan primatlarda fulminan hemorajik ateşe neden olan bir RNA virüsüdür⁽¹⁸⁾. Marburg virüsü ilk kez 1967 yılında Almanya'nın Frankfurt ve Marburg şehirleri ile Belgrad'daki laboratuvar çalışanlarında eşzamanlı olarak meydana gelen salgın sırasında saptanmıştır. Hastaların çoğu Uganda'dan getirilen Afrika yeşil maymunlarıyla çalışan insanlar ve onların aile üyeleri idi. Toplam 31 kişi hastalanmış, 7 kişi yaşamını kaybetmiştir⁽³⁰⁾. Marburg virüsünün ikinci salgını 1975'te Güney Afrika'da meydana gelmiş ve bu Afrika kıtasında ilk olmuştur⁽³¹⁾. Daha sonra Angola, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Kenya, Uganda ve Zimbabve'de aralıklı salgınlar görülmüştür. Kaydedilen en büyük ve en ölümcül marburg virüs salgını 2004-2005 yıllarında Angola'da meydana gelmiştir ve hastaların %90'ı (252 hasta/227 ölüm) yaşamını yitirmiştir⁽³²⁾. Son salgın 2017 yılında Uganda'da ortaya çıkmıştır^(33,34).

Virüsün rezervuarı *Rousettus aegyptiacus* denilen Afrika meyve yarasalarıdır. Marburg virüsünün insanlara enfekte yarasaların bulunduğu mağaraları ziyaret sırasında yarasa çıktıları ile direkt temas veya hava yoluyla bulaştığı düşünülmektedir^(18,31). Örneğin, Ağustos 2008 ile Kasım 2009 arasında, Amerikalı ve Hollandalı turistler *R. aegyptiacus* yarasaları barındıran Uganda'daki Kraliçe Elizabeth Milli Parkı'nda Python Mağarası'nı ziyaret ettiklerinde enfekte olmuşlardır. Ayrıca, Afrika'da salgınların birçoğu, yarasaların barındığı maden ocaklarında çalışan işçilerin enfekte olması ile başlamıştır^(18,35). Bu şekilde ortaya çıkan insan olgusundan sonra, enfekte kişilerin vücut sıvılarıyla doğrudan temas yoluyla ve kontamine nesnelere veya malzemelerle temasla kişiden kişiye bulaşabilir. Virüs kontamine yüzeylerde 4-5 gün canlı kalabilir⁽³⁶⁾. Cinsel yolla bulaş olasıdır⁽³⁷⁾.

Marburg virüsü de aynı Ebola virüsünün oluşturduğu klinik tablolara neden olmaktadır. Olgu ölüm oranı %23 - %90 arasında değişmektedir⁽³⁸⁾. Başlangıç belirtiler nonspesifik olduğundan sıtma, tifo ve diğer viral hemorajik ateşler gibi hastalıklardan ayırt etmek zordur. Kesin tanı laboratuvar testleri ile konulmaktadır⁽³⁵⁾. Bu amaçla ELISA, PCR ve serum nötralizan testlerinden yararlanılmaktadır. Hasta örnekleri aşırı biyolojik tehlike riski taşımaktadır. Bu nedenle etkinleştirilmemiş numuneler üzerindeki laboratuvar testleri maksimum biyogüvenlik koşulları altında çalışılmalıdır⁽³⁸⁾.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), esas olarak *Hyalomma* cinsi kenelerinin ısırmasıyla insanlara bulaşan viral hastalıktır. Genellikle hafif, spesifik olmayan ateşli bir hastalıktır ve olguların bir kısmında şiddetli hemorajik hastalığa ilerleyebilir. KKKA virüsü *Nairoviridae* ailesindeki *Orthonairovirus* cinsine ait, segmentli, tek iplikli, negatif polariteli bir RNA virüsüdür⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Olgu ölüm oranları, salgının bölgesine ve büyüklüğüne bağlı olarak %5-30 arasında değişmekte olup, olgu ölümleri genellikle bildirilen olguların sayısı ile ters orantılıdır. Türkiye ve Rusya gibi yıllık en yüksek insidansa sahip endemik bölgeler, diğer ülkelere göre çok daha düşük olgu ölüm oranları bildirmektedir⁽⁴⁰⁾. Şu anda Afrika, Asya, Güney Doğu Avrupa ve Ortadoğu başta olmak üzere 50'dan fazla ülkede hastalık görülmektedir⁽⁴¹⁾. Türkiye'de ilk semptomatik olgu 2002 yılında Tokat ili Kelkit Vadisi'nden bildirilmiştir ve 2003 yılında tanısı konmuştur. O tarihten bugüne kadar 10 binden fazla olgu bildirilmiştir ve mortalite oranı %5 olarak gözlemlenmiştir^(42,43). Yapılan çalışmalar sonrasında Türkiye'de görülen KKKA olguları ve hastalığa bağlı ölümlerde düşüş görülmüştür. Hastalığa bağlı 2008 yılında 63, 2018 yılında 27, 2019 yılında ise 3 kişi hayatını kaybetmiştir⁽⁴⁴⁾. Laboratuvar tanısı ilk günlerde PCR ile daha sonra serolojik testlerle yapılmaktadır⁽⁴⁰⁾. Diğer hemorajik ateşlerde olduğu gibi destek tedavisi önemlidir. Günümüzde etkinliği tartışmalı olsa da, KKKA tedavisinde ribavirin kullanımının özellikle enfeksiyonun başladığı ilk günlerde çok önemli oldu-

ğu bildirilmektedir. Bu nedenle, hastalığın erken evresinde laboratuvar testleri ile enfekte olguların teşhisi hastalar için çok önemlidir. Ayrıca, hastalık hemorajik faza ilerlerse, kortikosteroidler gibi anti-enflamatuvar ilaçların hastanın yaşamda kalma olasılığını artıracaklığı görülmektedir⁽⁴⁵⁾.

Solunum yolu virüsleri

Yeni ortaya çıkan koronavirüsler

Koronavirüsler, pozitif polariteli tek iplikli, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeyleindeki, Latince corona, yani taç benzeri çubuksu uzantılarından dolayı bu virüsler koronavirüsler olarak isimlendirilmiştir⁽⁴⁶⁾. İnsanlarda başlıca solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan altı insan patojenik koronavirüsü (CoV) vardır⁽⁴⁷⁾. Aralık 2019'un son haftasında, Çin'in Wuhan şehrinde Novel coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırılan, insanları enfekte eden koronavirüs ailesinin yedinci üyesi ortaya çıkmıştır⁽⁴⁸⁾. Bunlardan dördü (229E, NL63, OC43 ve HKU1) dünya çapında yaygındır. Bu virüs tiplerinin yıllar boyunca insanlarda soğuk algınlığı gibi hafif-orta derecede üst solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir⁽⁴⁷⁾. İki yeni ortaya çıkan SARS ve MERS koronavirüsleri ölümcül ve insandan insana yayılabilme özelliği nedeniyle dünya için korkulan bir salgın etkeni olmuştur⁽⁴⁹⁾. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS), ilk kez Kasım 2002 yılında Çin'in Guangdong bölgesinde ortaya çıkmış ve yeni bir influenza salgını olarak değerlendirilmiştir. Enfekte olan ve daha sonra seyahat eden bireyler salgını Hong Kong'a, oradan da Vietnam, Kanada ve diğer bazı ülkelere yaymışlardır⁽¹²⁾. SARS'lı hastalardan alınan örneklerde koronavirüse karşı antikor varlığı gösterilmiş ve böylece Nisan 2003'te DSÖ, SARS etkeninin koronavirüs ailesinden daha önce insanda hastalık etkeni olarak saptanmamış bir virüs olduğunu resmen açıklamıştır⁽⁵⁰⁾. Dünyada 2002-2003 yıllarındaki salgında toplam 8096 olgu, 774 bu hastalığa bağlı ölüm ve %9.6'lık bir olgu-ölüm oranı bildirilmiştir, 2004'ten bu yana, dünyanın herhangi bir yerinde bildirilen SARS olgusu olmamıştır⁽⁵¹⁾.

On yıl sonra, Haziran 2012'de, Suudi Arabistan'da

akut pnömoni ve böbrek yetmezliğinden ölen bir erkek hastanın balgamından yüksek derecede patojenik yeni bir koronavirüs izole edilmiştir. Analiz, hastalığın Ortadoğu Solunum Koronavirüsü (MERS-CoV) adlı yeni bir virüse bağlı olduğunu ortaya koymuştur⁽⁵²⁾. Nozokomiyal enfeksiyonlar bildirilmiştir^(53,54) ve uluslararası yolculuklar MERS-CoV'un Arap Yarımadası dışındaki ülkelere geçmesine neden olmuş ve böylece küresel bir sorun hâline gelmiştir. Mayıs 2015'te, Ortadoğu'dan dönen bir kişi nedeniyle Güney Kore'de bir MERS salgını ortaya çıkmıştır⁽⁵⁵⁾. Asemptomatik hastalıktan, öksürük, nefes darlığı, ağır pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen çeşitli klinik tablolara neden olabilir. Her ne kadar hastalığın ilerlemesi SARS ve MERS için oldukça benzer olsa da, MERS'in olgu ölüm oranı SARS'tan çok daha yüksektir⁽⁴⁹⁾. MERS-CoV ile enfeksiyonlar 2012'den beri sürekli olarak saptanmaktadır. Kasım 2019'da, 854 ölüm (olgu-ölüm oranı: %34.4) dâhil olmak üzere toplam 2494 laboratuvarında onaylanmış MERS olgusu görülmüştür. Bu olguların çoğunluğu Suudi Arabistan'dan bildirilmiştir (2102 olgu, 780 ölüm, olgu-ölüm oranı %37.1)⁽⁵⁶⁾. Hâlen, herhangi bir insan koronavirüsü için klinik tedavi veya önleme stratejisi mevcut değildir⁽⁵⁷⁾.

Yeni (Novel) koronavirüs (COVID-19)

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı Wuhan şehrinde yeni bir tip viral pnömoni olgusu bildirilmiştir. İlk olgular, epidemiyolojik olarak Wuhan'daki deniz ürünleri ve bir canlı hayvan pazarı ile ilişkilidir⁽⁴⁸⁾. Çin'deki ulusal yetkililer tarafından 3 Ocak 2020 itibarıyla, etiyojisi bilinmeyen toplam 41 pnömoni hastası DSÖ'ye bildirilmiştir. İlk hastalardan alınan solunum yolu örneklerinin incelenmesiyle 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda belirlenememiş yeni bir koronavirüs (yarasa SARS koronavirüsüne %85 benzerlik gösteren) olarak tanımlanmıştır^(48,58). Daha sonra 12 Ocak 2020'de DSÖ tarafından "Novel Coronavirus (2019-nCoV)" olarak adlandırılmıştır⁽⁵⁹⁾. Bu tarihten sonra olgu sayılarında artış bildirilmektedir. Yeni adıyla COVID-19, 12 Şubat 2020 itibarıyla dünya çapında 45.179 kişiye bulaşmış ve 1.116 (%2.4) kişinin yaşamını kaybetmesine neden olmuş-

tur. Çin dışında ilk impote olgu 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından 14 Ocak 2020'de, 30'lu yaşlarda bir erkek hasta doğurlanmış ikinci impote olgu olarak bildirilmiştir. Tayland ve Japonya'dan bildirilen iki impote olgunun Wuhan'a seyahat öyküsü bulunmaktadır. Ayrıca kıtalar arası impote olgu bildirimini de yapılmıştır⁽⁵⁹⁾. Hastalık, Çin haricinde 28 ülkede daha görülmüştür⁽⁶⁰⁾. Türkiye'de COVID-19 hastalığı henüz (7 Şubat 2020 itibariyle) saptanmamıştır ve tanı için gerekli moleküler testler ülkemizde mevcuttur⁽⁶¹⁾.

Hastalığın başlangıcındaki ilk kaynak araştırılmaktadır. Bununla birlikte, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda yasadışı olarak satılan vahşi hayvanlar düşünülmektedir. Diğer olgularda insandan insana ve sağlık merkezlerinde bulaş bildirilmiştir⁽⁶²⁾. Virüs damlacık, yakın temas ve diğer yollarla bulaşır ve kuluçka dönemindeki hastalar (inkübasyon süresi 2-14 gün) virüsü potansiyel olarak diğer kişilere bulaştırabilirler. Mevcut gözlemlere göre, COVID-19 patogenezi SARS'tan daha zayıftır, ancak bulaştırıcılığı çok daha yüksektir⁽⁶³⁾. Diğer solunum hastalıklarında olduğu gibi, COVID-19 enfeksiyonu burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük ve ateş gibi hafif semptomlara neden olabilir. Bazı kişiler için daha şiddetli olabilir ve pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, septik şok, böbrek yetmezliğine yol açabilir. Daha ender olarak, hastalık ölümcül olabilir. Yaşlı insanlar ve önceden mevcut tıbbi durumları (diyabet ve kalp hastalığı gibi) olan kişiler virüsle ciddi şekilde hastalanmaya karşı daha savunmasız görünmektedir^(64,65). Korunmada en etkili yöntem hasta kişilerle temas etmekten kaçınmaktır. Olabiliyorsa en az 1 metre uzakta bulunmalıdır. El temizliğine dikkat edilmelidir. Eller sık sık sabunla yıkanmalı veya alkol bazlı sıvılar ile temizlenmelidir. Öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burunun mendil ile veya bükülmüş dirsek içi ile kapatılması, mendilin atılarak ellerin yıkanması, kapalı ortamların sık sık havalandırılması, çiğ veya az pişmiş hayvansal ürünlerin tüketilmesi, olabiliyorsa tıbbi maske kullanılması önerilmektedir. Ayrıca sağlık çalışanlarının hastalarla veya

enfekte örneklerle temas sırasında kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılması ve hijyenik kuralları uygulaması nozokomiyal bulaşın önlenmesi için önemli ve gereklidir^(61,64,66). Şu an için virüse etkili bir ilaç veya aşı yoktur. Aşı çalışmaları ve bazı ilaçların virüs üzerindeki etkinliği araştırılmaktadır. Aşıların geliştirilmesi zaman alır. Ancak, hastanın genel durumuna göre gerekli destek tedavisi uygulanmaktadır⁽⁶⁰⁾.

İnfluenza virüsü

İnfluenza (grip) virüsü *Orthomyxoviridae* ailesine ait ve birçok türü enfekte eden zarflı, tek zincirli negatif polariteli RNA virüsleridir. Zarfın yüzeyinde hemagglutinin (H18 alttip) ve nöraminidaz (N11 alttip) aktivitesine sahip glikoprotein yapılar bulunur. Her iki glikoprotein de antijenik özelliktedir^(67,68). Dört tip influenza virüsü bulunmaktadır. Bunlar Alphainfluenzavirus (Tür: Influenza A virüsü), Betainfluenzavirus (Tür: Influenza B virüsü), Gammainfluenzavirus (Tür: İnfluenza C virüsü) ve Deltainfluenzavirus (Tür: İnfluenza D virüsü) influenza virüsleridir⁽⁶⁸⁾. İnfluenza virüslerinin bazı önemli özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. İnfluenza virüsleri insanlarda akut solunum yolu hastalığına neden olur. Özellikle sonbahar ve kış aylarında görülmektedir ve mevsimsel olarak seyreden influenza zaman zaman pek çok kişinin ölümüyle sonuçlanan salgınlara yol açmaktadır⁽⁶⁷⁾. Dünyada her yıl mevsimsel influenzaya bağlı tahmini 291.000-646.000 ölüm vardır⁽⁶⁹⁾. İnfluenza A virüsü en yüksek morbidite ve ölüm oranları ile önemli bir halk sağlığı sorunudur ve konak yelpazesi çok geniştir. İnsanların dışında, kuşları, domuzları, atları, balinaları, kedileri ve diğer hayvanları enfekte edebilir. Yaban kuşları bu virüslerin doğal konağıdır⁽⁷⁰⁾. Günümüzde dünya çapında en çok dolaşan ve insanlarda en çok hastalık oluşturan influenza A (H1N1)'dir. Bu virüs bazen A(H1N1) pdm09 olarak belirtilebilmektedir. Pandemi influenza A (H1N1) virüsünde ilk insan enfeksiyonu Mart 2009'da öncelikle Meksika'da ve hemen ardından ABD'de rapor edilmiştir, daha sonra ise global olarak yayılmış ve pandemi yapmıştır⁽⁷¹⁾. Bu yeni virus insan, domuz, kuş influenza virüslerinin karışımı olarak ortaya çıkmıştır⁽⁷²⁾. Dünya çapında Mart-Eylül 2009 döneminde DSÖ'ye 340.000 laboratuvar teyit olgula-

Tablo 2. İnfluenza virüslerinin özellikleri

Cins	Türler	Virüs keşif yılı	Segment sayısı	Konak	Mevcut antiviral tedavi	Aşı
Alfainflenzavirus	İnfluenza A virüsü	1931	8	İnsan, kuş, domuz, balina, at vb.	Oseltamivir, Peramivir, Zanamivir, Baloxavir marboxil, *Amantadin, *Rimantadin	Var
Betaİnflenzavirus	İnfluenza B virüsü	1940	8	İnsan	Oseltamivir, Zanamivir	Var
Gammaİnflenzavirus	İnfluenza C virüsü	1947	7	İnsan ve domuz	Antiviral tedavi mevcut değil	Yok
Deltaİnflenzavirus	İnfluenza D virüsü	2011	7	Siğır, domuz, koyun, **İnsan	Antiviral tedavi mevcut değil	Yok

* Dolaşımdaki influenza A (H3N2) ve influenza A (H1N1) pdm09 ("2009 H1N1") virüsleri arasında amantadin ve rimantadin karşı yüksek direnç (>% 99) olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, şu anda dolaşan influenza A virüslerinin antiviral tedavisi veya kemoprofilaksisi için amantadin ve rimantadin önerilmez(83). **İnsanlarda hastalığa neden olma olasılığı hakkında fazla bir bilgi yoktur.

rı ve 4.100'den fazla ölüm bildirilmiştir. Pandemi H1N1'in fatalite hızı binde 3-5 arasında değişmektedir. Bu normal influenzadan daha düşük bir orandır. Ancak hastalığa maruz kalanlar arasında belli gruplarda ölüm oranı normal influenzaya göre daha yüksektir^(70,71). Türkiye'de ilk olgu 18 Mayıs 2009 tarihinde belirlenirken, ilk yerli olgu da 18 Haziran 2009 tarihinde bildirilmiştir. Pandemi influenza virüsüne bağlı 2009-2010 sezonunda Türkiye'de konfirme toplam 13.591 olgu ve 656 ölüm görülmüştür⁽⁷³⁾. Günümüzde influenza A (H1N1) toplumda dolaşmaya devam ediyor ve mevsimsel grip etkeni olarak değerlendirilmektedir⁽⁶⁷⁾.

İnfluenza A (H5N1) virüsü veya kuş gribi kuşlarda yüksek derecede bulaşıcı, ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olur. Bu virüs çok ölümcüldür (olguların yaklaşık %60'ı), ancak insandan insana bulaş gösterilmemiştir. Hastalıklı kuşlarla doğrudan temas eden insanlarda oranla ender görülen enfeksiyon olgularıyla sınırlıdır⁽¹⁾. İnfluenza A (H5N1) virüsüne bağlı ilk insan enfeksiyonunun ilk salgını Hong Kong'da 1997 yılında 18 kişinin enfekte olduğu ve 6 ölümcül sonuçlar yaşandığı⁽⁷⁴⁾, 2003 yılında Güneydoğu Asya bölgelerinde yeniden ortaya çıkmasının ardından 392 olgu ve 247 ölümler meydana geldiği bildirilmiştir⁽⁷⁵⁾. Türkiye'de H5N1 kaynaklı ilk salgın Ekim 2005'de Balıkesir ili Manyas ilçesinde görülmüştür. İkinci salgın, Iğdır ilindeki Aralık ilçesinden, Kasım 2005'te bildirilmiştir ve köy tavukçuluğu yapılan 53 ile yayılmıştır. Hastalığın kontrolü amacıyla

la 2.5 milyon üzerindeki kanatlı hayvan itlaf edilmiştir. Bu salgında kanatlılar ile teması bulunan 12 kişide H5N1 virüsü belirlenmiş ve bunlardan çocuk olan 4 hasta ölmüştür⁽⁷⁶⁾.

Avian influenza A virüsünün oldukça patojenik yeni bir türü olan H7N9 ise ilk olarak Mart 2013'te Çin'de görülmüştür. Ancak, o zamandan beri hem insanlarda hem de kuşlarda enfeksiyonlar gözlenmiştir. Nisan 2013'ten 26 Aralık 2019'a kadar, DSÖ 1568 olgu ve 616 ölüm, genel olgu ölüm oranının ise yaklaşık %39 olduğunu doğrulamıştır⁽⁷⁷⁾.

İnfluenza B virüsleri alt tiplere sahip değildir. Ancak, B/Yamagata ve B/Victoria olarak isimlendirilen 2 ana grubu mevcuttur. Bu iki virüste mevsimsel grip virüsleri içerisinde yer almaktadır. İnfluenza C virüsünün insanlarda hafif solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir^(77,78).

Son zamanlarda influenza D virüsü olarak sınıflandırılan yeni bir influenza virüsü, domuz, siğır ve koyun gibi birçok hayvanda tanımlanmıştır. İnsanlarda hastalığa neden olma olasılığı hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. İskoçya'da 3300 insan solunum numunesi üzerinde yapılan bir süreyans çalışması, hiçbir örnekte influenza D virüsünün belirlenemediğini ortaya koymuştur⁽⁷⁹⁾. Başka bir serolojik çalışmada, Florida'daki siğır işçileri ve siğırlara maruz kalmayan yetişkinler influenza D virüsü antikorları açısından taranmıştır. Siğırlarla mesleki maruziyeti olan

insanlarda influenza D virüsünün seropozitifliği çok yüksek (%97) ve sığırlara maruz kalmayan erişkinlerde %18 olduğunu bulmuşlardır⁽⁸⁰⁾. Serolojik analiz influenza D virüsünün insanları etkilediğini öne sürse de, yine de çok sayıda insan örneğinde influenza D virüsü tespit etmeyen diğer çalışmaların sayesinde, daha net bir sonuca varmak için daha fazla epidemiyolojik çalışma yapılması gerekmektedir⁽⁶⁸⁾.

İnfluenza için kültür, serolojik testler, hızlı antijen testleri, RT-PCR, immunflorasan assay ve hızlı moleküler testler gibi birçok tanı testleri kullanılmaktadır⁽⁸¹⁾. Aşılama, influenza virüslerinin neden olduğu enfeksiyon ve ciddi sonuçları önlemenin en etkili yoludur. Özellikle ciddi grip komplikasyonları riski taşıyan insanlar için ve yüksek riskli bireylerle birlikte yaşayan, bakımını yapan kişiler için aşılama önemlidir. Eğer aşı içeriğindeki virüs ile dolaşan virüs maksimumda eşleşirse influenza aşılarının koruyuculuğu yüksek oluyor. İnfluenza virüslerinin sürekli değişim özelliğinden dolayı DSÖ, Global Influenza Sürveyans ve Yanıt Sisteminin (GISRS), ulusal influenza merkezleri ve tüm dünyadaki işbirliği merkezlerini içeren bir sistem insanlarda dolaşan influenza virüslerini sürekli izlemekte ve aşı içeriğini yılda iki kez güncellemektedir⁽⁸²⁾.

Sivrisinek kaynaklı hastalıklar

Zika virüsü

Zika virüsü (ZIKV), Flavivirus cinsinin *Flaviviridae* ailesine ait yeniden önem kazanmış bir RNA virüsüdür⁽⁸⁾. Dang, Sarı humma ve Batı Nil virüsleri ile benzer özelliklere sahiptir. İlk olarak 1947 yılında Dick ve ark.⁽⁸⁴⁾ Uganda'nın Zika ormanlarında yaşayan *Rhesus* maymunlarından izole etmişlerdir. ZIKV insanlarda ilk kez 1954 yılında Nijerya'da 10 yaşında bir kız çocuğunda saptanmıştır⁽⁸⁵⁾. ZIKV enfeksiyonunun ilk önemli salgını 2007'de Mikronezya Yap Adası'nda gerçekleşmiştir⁽⁸⁶⁾. Bundan sonraki dönemlerde, Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Amerika, Fransız Polinezyası ve diğer Pasifik Adalarına yayılmıştır. Ayrıca, 2015 yılında, ZIKV Amerika'da ilk kez (Mart ayında Brezilya'da) ortaya çıkmıştır ve Avrupa kıtasındaki 20 ülkede importe

olgular saptanmıştır⁽⁸⁷⁾. Zika virüsünün ana bulaş yolu enfekte *Aedes* türü (*A. aegypti*, *A. albopictus*) sivrisineklerin insanları ısırmasıyla olur^(84,88). Bununla birlikte, insandan insana geçiş yolu hamile ananeden bebeğine vertikal yolla, enfekte kan veya cinsel yolla, organ transplantasyonu ve kemik iliği yoluyla bulaşabilmektedir^(89,90). ZIKV RNA ayrıca anne sütünde, amniyon sıvısı ve fetal dokularda tanımlanmıştır^(91,92). Bununla birlikte, bu yollardan yayılan ZIKV kanıtı şimdiye dek henüz rapor edilmemiştir⁽⁹³⁾.

ZIKV enfeksiyonunun %80'i asemptomatiktir ve inkübasyon süresi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak genellikle olgular sivrisineklerin ısırmasından 3-13 gün sonra ortaya çıkmaktadır⁽⁹⁴⁾. Semptomatik hastalarda ateş, baş ve kas ağrısı, döküntü, göz nezlesi şeklinde görülmektedir⁽⁹⁵⁾. Klinik genellikle hafif geçer ve hastaneye yatış çoğunlukla gerektirmez⁽⁹³⁾. Ancak, virüsün özellikle yeni doğan bebekler üzerinde etkili olması ciddi endişeler yaratmıştır. Hamile kadınlara bulaşması durumunda bebeklerin beyin gelişimini engelleyen ve kafalarının normalden küçük kalmasına yol açan (mikrosefali) Zika virüsü için, 1 Şubat 2016 tarihinde, DSÖ tarafından küresel acil durum ilan edilmesine neden olmuştur^(92,95). Ayrıca erişkinlerde görülen bir otoimmün hastalık olan Guillain-Barre Sendromu da ZIKV'den kaynaklı olduğu düşünülmektedir⁽⁹⁶⁾. Amerika'da, artan doğumsal mikrosefali ve Guillain-Barré sendromu olgularının sayısı ZIKV enfeksiyonu ile ilişkilidir^(8,90).

Hastalığın tanısı serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) virüse spesifik IgM ve IgG antikorlarını gösterilmesi; diğer flavivirüsler ile çapraz reaksiyon vermeleleri ve heterolog antikor varlığı nedeniyle şüpheli durumlarda doğrulayıcı tanı için plak nötralizasyon testi (PRNT)⁽⁹⁷⁾, doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle viral antijenlerin saptanması; serum, idrar, BOS, plasental ve fetal doku örneklerinde viral RNA'nın gösterilmesi ile konulmaktadır. Bunların dışında araştırma amacı ile virüsün hücre kültürlerinde üretilmesi ya da moleküler yöntemlerle genotipleme ve sekans analizi gibi ileri düzey analizleri de yapılmaktadır⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

Türkiye’de yerli Zika virüs bulaşı bulunmamaktadır. Şu ana kadar yalnızca, endemik bölge ziyareti öyküsü bulunan 4 importe (yurtdışı kaynaklı) olgu saptanmıştır. Bu kişiler virüse ziyaret ettikleri ülkede (Küba) maruz kalmış ve döndükten sonra hastalık bulguları başlamıştır. Bununla beraber, Türkiye’den hastalığın endemik olduğu bölgeleri ziyaret edenler veya bu bölgelerden gelenler olduğundan, yeni importe ZKV olguları saptama olasılığı mevcuttur⁽⁹⁸⁾.

Dang virüs

Dang virüs (DENV) enfeksiyonu, bugün dünyadaki en önemli sivrisinek kaynaklı virüs hastalıklarından sorumludur. DENV *Flaviviridae* ailesi, Flavivirus cinsinde yer alan, 40-60 nm çapında, zarflı, tek zincirli bir RNA virüsüdür⁽¹⁰¹⁾. Diğer flavivirüsler gibi, viral RNA 3 yapısal (kapsid, membran, zarf) ve 7 yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) proteini kodlamaktadır. Diğer flavivirüslerin aksine, genetik olarak benzer, fakat antijenik olarak farklı DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4 olmak üzere dört serotipi vardır⁽¹⁰²⁾. Enfeksiyondan iyileşme, o belirli serotipe karşı ömür boyu bağışıklık sağlar. Bununla birlikte, iyileşmeden sonra diğer serotiplere çapraz bağışıklık yalnızca kısmi ve geçicidir⁽¹⁰¹⁾. Dang ateşinin küresel insidansı son yıllarda çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Bir modelleme araştırması, DENV’ünün yılda yaklaşık 390 milyon enfeksiyona neden olduğunu; bunlardan 96 milyonunda semptomatik enfeksiyon ortaya çıktığını ve her yıl, özellikle çocuklarda olmak üzere 25.000 ölüm meydana geldiğini göstermektedir⁽¹⁰³⁾. Diğer bir çalışma dünyada 3.9 milyar insanın dang virüsleriyle enfeksiyon riski altında olduğunu tahmin etmektedir. Dang ateşi olduğuna dair kanıtlar 128 ülkede rastlanmaktadır⁽¹⁰⁴⁾. Amerika, Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik bölgeleri en ciddi şekilde etkilenmektedir. Asya ise küresel hastalık yükünün % 70’ini temsil etmektedir⁽¹⁰³⁾.

Seroepidemiolojik çalışmalar Türkiye’de DENV varlığını göstermektedir. Serter’in 1980 tarihli çalışmasında⁽¹⁰⁵⁾, DENV seroprevalansı (Ege bölgesi) %12.6 olarak bulunmuştur. Ergünay ve ark.⁽¹⁰⁶⁾ 2010

yılında, Orta ve Kuzey Anadolu Bölgesi’nden (Ankara, Konya, Eskişehir ve Zonguldak) 2.435 kan bağışçısının da yaptıkları çalışmada; Ankara ve Konya illerinde sporadik olarak DENV ile karşılaşıldığını ve DENV-2’nin baskın serotip olduğunu işaret etmişlerdir. Ancak Türkiye’de Dang ateşi tanısı almış bir yerli olgu bildirimini henüz rastlanmamıştır.

Hastalığın bulaşması ve yayılmasında *Aedes* türü (*A. aegypti*, *A. albopictus*) sivrisinekler rol oynar⁽¹⁰⁷⁾. Bununla birlikte, kan tranfüzyonu, enfekte kana maruz kalan sağlık çalışanları ve anneden bebeğe vertikal yolla bulaşmada bildirilmiştir^(108,109). Klinik asemptomatik enfeksiyondan kanamalı ateş ve/veya şok sendromu gibi klasik dang ateşine kadar değişebilir. Semptomlar enfektif sivrisinek ısırığından 4-6 gün sonra başlar⁽¹⁰²⁾. Hastalık yüksek ateş (40°C’ye kadar), hâlsizlik, şiddetli baş ağrısı, retro-orbital ağrı, şiddetli eklem ve kas ağrısı, bulantı-kusma, döküntü ile karakterizedir. Birincil enfeksiyonun ardından, hasta, bu özel dang serotipinin neden olduğu hastalıklardan immünolojik olarak korunur. Sekonder enfeksiyon geliştiğinde primer enfeksiyona göre daha ağır klinik tablo gözlenmektedir⁽¹¹⁰⁾. Bununla birlikte, küçük bebeklerde primer enfeksiyon da ciddi hastalık sonuçlarıyla ilişkili olabilir⁽¹¹¹⁾.

Laboratuvar tanısı virolojik testler (virüs komponentlerinin doğrudan belirlenmesi) ve virüse cevaben üretilen insan kaynaklı bağışıklık bileşenlerini saptayan serolojik testlerle konular. Her bir testin sensitivitesi hastalığın fazına göre değişmektedir. Hastalığın ilk haftasında toplanan hasta örnekleri hem serolojik hem de virolojik yöntemlerle (RT-PCR) test edilmelidir^(110,112).

Dang ateşi için spesifik bir tedavi yoktur. Ağrıları ve ateş belirtilerini kontrol etmek için ateş düşürücüler ve ağrı kesiciler alınabilir⁽¹⁰²⁾. Sanofi Pasteur tarafından geliştirilen ilk dang aşısı olan Dengvaxia® (CYD-TDV) Aralık 2015’te lisanslanmıştır ve şimdi 20 ülkede onaylanmıştır. Kasım 2017’de, aşılama sırasında serostatusu geriye dönük olarak belirlemek için ek bir analizin sonuçları açıklandı. Analiz, ilk aşılama

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 18 Ekim 2019-6 Şubat 2020 döneminde bildirilen salgın olguları^(59,121).

Etken	Yer	Tarih	Toplam olgu	Doğrulanmış olgu	Ölüm
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	6.02.2020	8	4	9
MERS-CoV	Birleşik Arap Emirlikleri	31.01.2020	2	2	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	30.01.2020	5	5	4
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	23.01.2020	23	10	2
2019-nCoV	Kore Cumhuriyeti	21.01.2020	1	1	0
2019-nCoV	Japonya (Çin'den)	17.01.2020	1	1	0
2019-nCoV	Japonya (Çin'den)	16.01.2020	1	1	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	16.01.2020	14	14	1
2019-nCoV	Tayland (Çin'den)	14.01.2020	1	1	0
2019-nCoV	Çin	12.01.2020	41	41	1
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	9.01.2020	12	12	3
MERS-CoV	Birleşik Arap Emirlikleri	8.01.2020	1	1	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	2.01.2020	29	29	15
MERS-CoV	Katar	26.12.2019	3	3	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	19.12.2019	11	11	7
MERS-CoV	Suudi Arabistan	18.12.2019	10		1
Dang humması	Afganistan	13.12.2019	40	14	1
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	12.12.2019	27	27	3
MERS-CoV	Suudi Arabistan	5.12.2019		15	6
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	5.12.2019	9	9	1
Dang humması	İspanya	29.11.2019	2	2	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	28.11.2019	6	6	2
Lassa ateşi	Hollanda/Sierra Leone	28.11.2019	2/2	2/2	1/2
Aşı türevi Polio Tip 2	Pakistan	28.11.2019	11	11	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	28.11.2019	6	6	2
Dang humması	Sudan	22.11.2019	99		0
Sarı humma	Venezuela	21.11.2019	1	1	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	21.11.2019	7	7	4
Dang humması	Pakistan	19.11.2019		47.120	75
Rift vadisi ateşi	Sudan Cumhuriyeti	14.11.2019	47		2
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	14.11.2019	22	21	11
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	7.11.2019	19	19	8
Zika virüsü hastalığı	Fransa	1.11.2019	3	3	0
MERS-CoV	Birleşik Arap Emirlikleri	31.10.2019	1	1	0
Ebola	Kongo Cumhuriyeti	24.10.2019	23	21	20
MERS-CoV	Suudi Arabistan	18.10.2019	4	4	1

sırasında seronegatif olduğu düşünülen deneme katılımcılarının alt grubunun aşılınmamış katılımcılara kıyasla daha şiddetli dang ve hastaneye yatış riski daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle aşının kullanımı (6 aylık aralıklarla 3 doz), daha önce en az 1 kanıtlanmış dang virüsü enfeksiyonu geçiren 9-45 yaş arasında değişen endemik bölgelerde yaşayan kişiler için hedeflenmiştir^(102,107,113).

Batı Nil virüsü

İlk kez 1937 yılında Uganda'nın Nil bölgesinde tanımlanan Batı Nil Virüsü (BNV), yıllar içinde dünya geneline yayılmaya devam eden sivrisinek kaynaklı bir arbovirüs enfeksiyonudur⁽¹¹⁴⁾. Çoğunlukla *Culex* türü sivrisinekler ile bulaşmaktadır. Etken, başta atlarda olmak üzere insan ve birçok memeli hayvan ile kuşlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Yabani kuşlar,

virüsün çoğalmasını sağlamak ve barındırmak için en uygun konakçı olabilir. Ek ve ender bulaş yolları arasında enfekte olmuş donör kanı, organlar, anne sütü veya transplasental enfeksiyon bulunur. Hastalığın dünya genelinde hızlı bir coğrafik yayılım göstermesinde enfekte olmuş pek çok göçmen kuşlar rol oynamaktadır^(115,116). Başlangıçta Afrika'da görülen BNV, 1990 yıllarında Amerika, Asya ve Avrupa kıtalarında ortaya çıkmaya başlamıştır⁽¹¹⁶⁾. Kalaycıoğlu ve ark.'nın⁽¹¹⁷⁾, 2010 ve 2011 yıllarında 47 BNV enfeksiyonu tanı koydukları olguyu bildirmesiyle, Türkiye'de ilk kez akut BNV enfeksiyonları bir salgın şeklinde tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nden 1999 yılı ile 2018 yılları arasında toplam 50.830 olgu, 24.657 nöroinvaziv hastalık ve 2.330 ölüm bildirilmiştir⁽¹¹⁸⁾. Avrupa'da 2019 yılı itibarıyla, 463 insan enfeksiyonu, 50 ölüm görülmüştür. Toplam 10

BNV enfeksiyonu olgusu 2019 yılında Türkiye tarafından bildirilmiştir⁽¹¹⁹⁾. Batı Nil virüsü, *Flaviviridae* ailesi, Flavivirus cinsinde yer alan zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli, ikozahedral simetrikli, yaklaşık 50 nm çapında bir RNA virüsüdür. Özellikle insan, at gibi memeli konaklarda yüksek ateşle birlikte yaşamı tehdit edici nöroinvaziv hastalığa yol açmaktadır⁽¹¹⁶⁾. Kuluçka süresi genellikle 3-14 gündür. İnsanlarda %20-30 oranında ateşle seyreden hastalık tablosu görülürken olguların az bir kısmında da menenjit, ensefalit, depresyon, ataksi gibi nörolojik bulgu ve ölüme neden olmaktadır⁽¹¹⁴⁾. BNV laboratuvar tanısında genellikle IgM Capture ELISA, Plak Redüksiyon Nötralizasyon (PRNT), doku kültüründe izolasyon, Serum Nötralizasyon (SN), İmmüno-histokimyasal Test (IHCT) ve moleküler testler kullanılabilir. Hâlen BNV enfeksiyonun aşı veya antiviral tedavisi yoktur. Korunmada sivrisinek kontrol programları, kişisel korunma önlemleri ve donör tarama programları yer almaktadır⁽¹²⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Baylor College of Medicine. Emerging infectious diseases Houston, Texas: Baylor College of Medicine. 2019 [https://www.bcm.edu/departments/molecular-virology-and-microbiology/emerging-infections-and-biodefense/emerging-infectious-diseases]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
2. McArthur DB. Emerging infectious diseases. Nurs Clin North Am.2019;54(2):297-311. https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.006
3. Krause RM. The Restless Tide: The Persistent Challenge of the Microbial World. Michigan: National Foundation of Infectious Diseases;1981.
4. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, Jr. Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States. Washington, DC: The National Academies Press;1992:312.
5. Sarma N. Emerging and re-emerging infectious diseases in South East Asia. Indian J Dermatol. 2017;62(5):451-5. https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_389_17
6. WHO. Zoonotic disease: emerging public health threats in the Region: World Health Organization. 2019 [http://www.emro.who.int/fr/about-who/rc61/zoonotic-diseases.html]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
7. Grubaugh N, Ladner J, Lemey P, Pybus O, Rambaut A, Holmes E, et al. Tracking virus outbreaks in the twenty-first century. Nat Microbiol. 2019;4(1):10-9. https://doi.org/10.1038/s41564-018-0296-2
8. Jaijyan DK, Liu J, Hai R, et al. Emerging and reemerging human viral diseases. Ann Microbiol Res. 2018; 2(1):31-44. https://doi.org/10.36959/958/567
9. Kobayashi N. Impact of emerging, re-emerging and zoonotic viral infectious diseases, in a virologist's perspective. Open Virol J. 2018;12(Suppl 2):S131-3. https://doi.org/10.2174/1874357901812010131
10. Worldometers. Current world population 2019 [https://www.worldometers.info/world-population/]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
11. Pybus OG, Tatem AJ, Lemey P. Virus evolution and transmission in an ever more connected world. Proc R Soc B. 2015;282(1821):20142878. https://doi.org/10.1098/rspb.2014.2878
12. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81
13. Polat Y, Yanıkoğlu A, Cetin H. İklim değişikliğinin sivrisinek kaynaklı hastalıklar üzerine etkisi. Anadolu University Journal Of Science And Technology –C Life Sciences And Biotechnology. 2017;6(2):14-22. https://doi.org/10.18036/aubtdc.296680
14. Ryan SJ, Carlson CJ, Mordecai EA, Johnson LR. Global expansion and redistribution of *Aedes*-borne virus transmission risk with climate change. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(3):e0007213. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007213
15. Brinkac L, Voorhies A, Gomez A, Nelson KE. The threat of antimicrobial resistance on the human microbiome. Microb Ecol. 2017;74(4):1001-8. https://doi.org/10.1007/s00248-017-0985-z
16. Nicastrì E, Kobinger G, Vairo F, et al. Ebola virus disease: epidemiology, clinical features, management, and prevention. Infect Dis Clin North Am. 2019;33(4):953-76. https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.005
17. CDC. Ebola (Ebola virus disease): Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [https://www.cdc.gov/vhf/ebola/diagnosis/index.html]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
18. Languon S, Quaye O. Filovirus disease outbreaks: A chronological overview. Virology (Auckl). 2019;10:117822X19849927. https://doi.org/10.1177/1178122X19849927
19. Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for

- bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol.* 2018;3(10):1084-9.
<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0315-3>
20. Forbes KM, Webala PW, Jaaskelainen AJ, et al. Bombali Virus in *Mops condylurus* Bat, Kenya. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):955-7.
<https://doi.org/10.3201/eid2505.181666>
 21. Bausch DG, Towner JS, Dowell SF, et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis.* 2007;196(Suppl 2):S142-7.
<https://doi.org/10.1086/520545>
 22. Tiffany A, Dalziel BD, Kagume Njenge H, et al. Estimating the number of secondary Ebola cases resulting from an unsafe burial and risk factors for transmission during the West Africa Ebola epidemic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(6):e0005491
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005491>
 23. Diallo B, Sissoko D, Loman NJ, et al. Resurgence of Ebola virus disease in Guinea linked to a survivor with virus persistence in seminal fluid for more than 500 days. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1353-6.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw601>
 24. Mate SE, Kugelman JR, Nyenswah TG, et al. Molecular evidence of sexual transmission of Ebola virus. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2448-54.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509773>
 25. Hasan S, Ahmad SA, Masood R, Saeed S. Ebola virus: A global public health menace: A narrative review. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(7):2189-201.
https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_297_19
 26. Grinnell M, Dixon MG, Patton M, et al. Ebola virus disease in health care workers Guinea, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(38):1083-7.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6438a6>
 27. Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, Scaini R, Giuliani R, Sprecher A. Ebola virus disease in West Africa--clinical manifestations and management. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2054-7.
<https://doi.org/10.1056/NEJMp1413084>
 28. Food and Drug Administration News Release. First FDA-approved vaccine for the prevention of Ebola virus disease, marking a critical milestone in public health preparedness and response. Food and Drug Administration. 2019 [<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-ebola-virus-disease-marking-critical-milestone-public-health>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 29. WHO prequalifies Ebola vaccine, paving the way for its use in high-risk countries: World Health Organization; 2019 [<https://www.who.int/news-room/detail/12-11-2019-who-prequalifies-ebola-vaccine-paving-the-way-for-its-use-in-high-risk-countries>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 30. World Health Organization & Candau, Marcolino Gomes. The work of WHO, 1967: annual report of the Director-General to the World Health Assembly and to the United Nations. WorldHealth Organization. 1968 [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85804/>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 31. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J.* 1975;4(5995):489-93.
<https://doi.org/10.1136/bmj.4.5995.489>
 32. CDC. Outbreak of Marburg virus hemorrhagic fever-Angola, October 1, 2004-March 29, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(12):308-9.
 33. Nyakarahuka L, Shoemaker TR, Balinandi S, et al. Marburg virus disease outbreak in Kween District Uganda, 2017: Epidemiological and laboratory findings. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(3):e0007257.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007257>
 34. WHO. Marburg virus disease – Uganda: World Health Organization. 2007 [<https://www.who.int/csr/don/25-october-2017-marburg-uganda/en/>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 35. Miraglia CM. Marburgviruses: An Update. *Laboratory Medicine.* 2019;50(1):16-28.
<https://doi.org/10.1093/labmed/lmy046>
 36. Belanov EF, Muntianov VP, Kriuk VD, et al. Survival of Marburg virus infectivity on contaminated surfaces and in aerosols. *Vopr Virusol.* 1996;41(1):32-4.
 37. Schindell BG, Webb AL, Kindrachuk J. Persistence and sexual transmission of filoviruses. *Viruses.* 2018;10(12):683.
<https://doi.org/10.3390/v10120683>
 38. WHO. Marburg hemorrhagic fever: Centers for Disease Control and Prevention. 2014 [<https://www.cdc.gov/vhf/marburg/diagnosis/index.html>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 39. ICTV. Virus Taxonomy: 2018b Release EC 50, Washington, DC, July 2018 [<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>]. (Erişim tarihi: Şubat 2020)
 40. Spengler JR, Bergeron É, Spiropoulou CF. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions. *Curr Opin Virol.* 2019;34:70-8.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.12.002>
 41. Nasirian H. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) seroprevalence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2019;196:102-20.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.05.019>
 42. TC Sağlık Bakanlığı. Kirim Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA): TC Sağlık Bakanlığı. 2019 [<https://cankirism.saglik.gov.tr/TR,133622/kirim-kongo-kanamali-atesi-kkka.html>]. (Erişim tarihi: Ocak 2020)

43. Gözalan A, Akin L, Rolain J, ve ark. Tokat ili ve çevresinde saptanan olası bir salgının epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2004;38(1-2):33-44.
44. TC Sağlık Bakanlığı. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi / Uyarı ve Önlemler: TC Sağlık Bakanlığı. 2019 [https://www.saglik.gov.tr/TR,55309/kirim-kongo-kanamali-atesi--uyari-ve-onlemler-09052019.html]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
45. Arab-Bafrani Z, Jabbari A, Mostakhdem Hashemi M, Arabzadeh AM, Gilanipour A, Mousavi E. Identification of the crucial parameters regarding the efficacy of ribavirin therapy in Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF) patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(12):3432-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz328>
46. Kanra G, Kara A. SARS: Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003;46:155-61.
47. Shi Z-L, Guo D, Rottier PJM. Coronavirus: epidemiology, genome replication and the interactions with their hosts. *Virologia Sin.* 2016;31(1):1-2. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3746-0>
48. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
49. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
50. WHO. Update 31 - Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS: World Health Organization. 2003 [https://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_04_16/en/]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
51. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. World Health Organization, 2004. [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
52. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1814-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
53. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369(5):407-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742>
54. Hunter JC, Nguyen D, Aden B, et al. Transmission of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infections in healthcare settings, Abu Dhabi. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(4):647-56. <https://doi.org/10.3201/eid2204.151615>
55. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus outbreak in the Republic of Korea, 2015. *Osong Public Health Res Perspect.* 2015;6(4):269-78. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.08.006>
56. WHO. Middle East respiratory syndrome/MERS situation update, October 2019: World Health Organization. 2019 [http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-november-2019.html]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
57. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
58. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus-Important information for clinicians. *JAMA.* 2020; (Baskıda) <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1490>
59. WHO. Emergencies preparedness, response: World Health Organization. 2020 [https://www.who.int/csr/don/archive/year/2020/en/]. (Erişim tarihi: Şubat 2020)
60. ECDC. Novel coronavirus/Situation update-wordwide European Centre for Disease Prevention and Control 2020 [https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases]. (Erişim tarihi: Şubat 2020)
61. TC Sağlık Bakanlığı. Yeni 2019-nCoV halka yönelik sıkça sorulan sorular: TC Sağlık Bakanlığı. 2020 [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/2019-n-cov/liste/2019-ncov-sik-sorulan-sorular.html]. (Erişim tarihi: Şubat 2020)
62. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4): 2000058. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
63. Tian H. 2019-nCoV: new challenges from coronavirus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2020;54(0):E001. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.0001>
64. WHO. Q&A on coronaviruses: World Health Organization. 2020 [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses]. (Erişim tarihi: Şubat 2020)
65. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
66. KLİMUD. Yeni koronavirüs ('Novel coronavirus' 2019-nCoV)-KLİMUD Klinik Viroloji Çalışma Grubu Bilgi Notu. 2020 [https://www.klimud.org/content/7788/

- yeni-koronavirus-coronavirus-2019-ncov-salgini]. (Erişim tarihi: Şubat 2020)
67. CDC. Types of influenza viruses: Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 68. Asha K, Kumar B. Emerging influenza D virus threat: What we know so far! J Clin Med. 2019;8(2):192. https://doi.org/10.3390/jcm8020192
 69. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet. 2018; 391(10127):1285-300. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2
 70. Saxena SK, Haikerwal A, Kumar S, Bhatt ML. Introductory Chapter: Human influenza A virus infection-Global prevalence, prevention, therapeutics, and challenges. Influenza: Therapeutics and Challenges. 2018. https://doi.org/10.5772/intechopen.77350
 71. CDC. The 2009 H1N1 Pandemic: summary highlights, April 2009-April 2010. Centers for Disease Control and Prevention. 2010 [https://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcreponse.htm]. (Erişim tarihi: Ocak 2019)
 72. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med. 2009;360(25):2605-15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903810
 73. Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı/Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2019.
 74. Claas EC, de Jong JC, van Beek R, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Human influenza virus A/HongKong/156/97 (H5N1) infection. Vaccine. 1998;16(9-10):977-8. https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00005-X
 75. Peiris JSM, Yu WC, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. Lancet. 2004;363(9409):617-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15595-5
 76. Hayvan Sağlığı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Kuş Gribi. Hayvan Sağlığı Daire Başkanlığı. 2008 [http://www.kusgribi.gov.tr/TR/ Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAAF6AA849816B2EF3F93D97214554F97]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 77. Public Health England. Risk assessment of avian influenza A(H7N9) – eighth update. Public Health England. 2020 [https://www.gov.uk/government/publications/avian-influenza-a-h7n9-public-health-england-risk-assessment/ risk-assessment-of-avian-influenza-ah7n9-sixth-update]. (Erişim tarihi: Ocak 2020)
 78. Bailey ES, Choi JY, Fieldhouse JK, Borkenhagen LK, Zemke J, Zhang D, et al. The continual threat of influenza virus infections at the human-animal interface: What is new from a one health perspective? Evol Med Public Health. 2018;2018(1):192-8. https://doi.org/10.1093/emph/eoy013
 79. Smith DB, Gaunt ER, Digard P, Templeton K, Simmonds P. Detection of influenza C virus but not influenza D virus in Scottish respiratory samples. J Clin Virol. 2016;74:50-3. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.036
 80. White SK, Ma W, McDaniel CJ, Gray GC, Lednicky JA. Serologic evidence of exposure to influenza D virus among persons with occupational contact with cattle. J Clin Virol. 2016;81:31-3. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.017
 81. Dolin R. Diagnosis of seasonal influenza in adults. Infectious Diseases ed: Wolters Kluwer; 2019. [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-seasonal-influenza-in-adults]. (Erişim tarihi: Ocak 2020)
 82. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals/ Influenza: World Health Organization. 2019 [https://www.who.int/immunization/diseases/influenza/en/]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 83. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians: Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 84. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46(5):509-20. https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4
 85. MacNamara FN. Zika virus : A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1954;48(2):139-45. https://doi.org/10.1016/0035-9203(54)90006-1
 86. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009;360(24):2536-43. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715
 87. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. Clin Microbiol Rev. 2016;29(3):487-524. https://doi.org/10.1128/CMR.00072-15
 88. Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from Aedes albopictus? PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(2):e2681-e. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002681
 89. Freour T, Mirallie S, Hubert B, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic

- couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(23):30254. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30254>
90. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol.* 2017;308:50-64. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>
 91. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the field: Evidence of Zika Virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(6):159-60. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1>
 92. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-60. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5)
 93. Hasan S, Saeed S, Panigrahi R, Choudhary P. Zika Virus: A global public health menace: A comprehensive update. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019;9(4):316-27. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_433_18
 94. Slenczka W. Zika virus disease. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3) <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.E110-0019-2016>
 95. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>
 96. Çalman F, Öztürkcan SA, Karahan M. İnsanlarda zika virüsü enfeksiyonları ve korunma. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2017(3):287-308.
 97. Singh RK, Dhama K, Karthik K, et al. Advances in diagnosis, surveillance, and monitoring of Zika virus: An update. *Front Microbiol.* 2017;8:2677. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02677>
 98. Zika Virüsü Hastalığı Türkiye Risk Değerlendirmesi Raporu. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlık Tehditleri Erken Uyarı ve Cevap Dairesi Başkanlığı. 2017.
 99. Şahin O, Mihmanlı V. Zika virus. *Microbiol Rev.* 2016;29(3):487-524. <https://doi.org/10.5222/otd.2016.029>
 100. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1232-9. <https://doi.org/10.3201/eid1408.080287>
 101. Uno N, Ross TM. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):167. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0168-0>
 102. WHO. Dengue and severe Dengue: World Health Organization. 2019 [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Dengue-and-severe-Dengue>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 103. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of Dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504-7. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
 104. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al. Refining the global spatial limits of Dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
 105. Serter D. Present status of arbovirus sero-epidemiology in the Aegean region of Turkey. *Zentralbl Bakteriol.* 1980;9:155-61.
 106. Ergunay K, Saygan MB, Aydoğan S, ve ark. Orta/Kuzey Anadolu Bölgesi kan donörlerinde Dengue virusu ve Sarı Humma virusu seropozitifliğinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(3):415-24.
 107. Ahmad Z, Poh CL. The conserved molecular determinants of virulence in Dengue virus. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):355-65. <https://doi.org/10.7150/ijms.29938>
 108. Chen LH, Wilson ME. Transmission of Dengue virus without a mosquito vector: nosocomial mucocutaneous transmission and other routes of transmission. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):e56-e60. <https://doi.org/10.1086/423807>
 109. Basurko C, Matheus S, Hilderal H, et al. Estimating the risk of vertical transmission of Dengue: A prospective study. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(6):1826-32. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0794>
 110. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of Dengue virus infection. *J Infect Dis.* 2017;215(suppl_2):S89-S95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw649>
 111. Simmons CP, Chau TNB, Thuy TT, et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of Dengue virus in infants. *J Infect Dis.* 2007;196(3):416-24. <https://doi.org/10.1086/519170>
 112. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: World Health Organization; 2009. [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)
 113. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, et al. Effect of dengue serostatus on Dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med.* 2018;379(4):327-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>
 114. WHO. West Nile virus: World Health Organization. 2017 [<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>]. (Erişim tarihi: Kasım 2019)

115. Mamak N, Bilgili İ. Batı Nil virüsü enfeksiyonu. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2019;1(2):31-8.
116. Clark MB, Schaefer TJ. West Nile Virus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
117. Kalaycioglu H, Korukluoglu G, Ozkul A, et al. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. Euro Surveill. 2012;17(21): 20182.
118. CDC. West Nile Virus; Final Cumulative Maps & Data for 1999–2018: Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cumMapsData.html#one]. (Erişim tarihi: Kasım 2019)
119. CDC. Surveillance and disease data for West Nile fever/Weekly updates West Nile virus transmission season. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc]. (Erişim tarihi: Kasım 2019)
120. CDC. West Nile Virus/Symptoms, Diagnosis, & Treatment Centers for Disease Control and Prevention. 2018 [https://www.cdc.gov/westnile/healthcareproviders/healthCareProviders-Diagnostic.html]. (Erişim tarihi: Kasım 2019)
121. WHO. Emergencies preparedness, response: World Health Organization. 2019 [https://www.who.int/csr/don/archive/year/2019/en/]. (Erişim tarihi: Aralık 2019)