



*Toplantı sunumları
Dr.Mehmet Ali Öktem*

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU ETKENİ ARBOVİRÜSLER

Dr. i. Mehmet Ali ÖKTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ali.oktem@deu.edu.tr



ARBO-

- **Ar**thropod-**bo**rne virüses (arbo virüsler)
 - Artropod (eklem bacaklı) vektörlerle taşınan virüsler
 - Ekolojik bir sınıflandırma
 - Fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre değişkenlik gösterir
 - Bir çok farklı virüs ailesinden üyeler içerir



DSÖ tanımı

- Doğada varlığını çeşitli duyarlı omurgalı konaklar arasında taşınarak sürdürür
- Hematofaj eklem bacaklılar bu döngüye aracılık eder
- Trans-ovaryan veya venereal geçiş

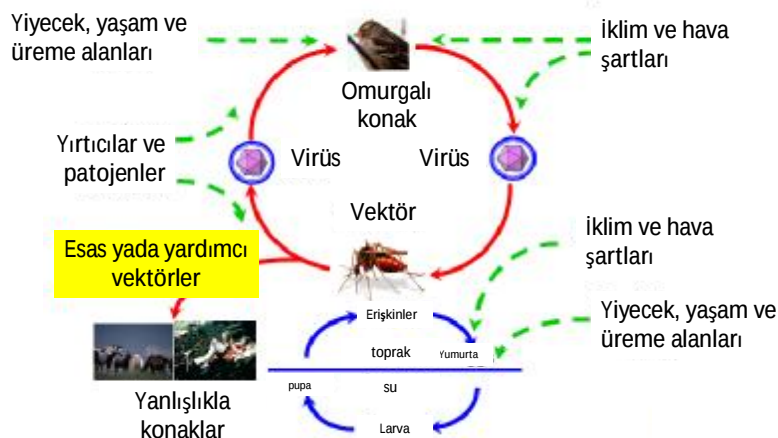


Sınıflandırma

- Bu güne dek tanımlanmış 500 den fazla tür var
- Başlıca dört virüs ailesi içerir;
 - *Togaviridae* ★
 - Chikungunya, Venezuela at ensefaliti, Semliki orman hastalığı, Sindbis virüs
 - *Flaviviridae* ★
 - Brezilya ensefaliti, Dengue humması, Japon B ensefaliti, Kyasanur orman hastalığı, Murray vadisi ensefaliti, Rus bahar-yaz ensefaliti, St. Louis ensefaliti, Kene ensefaliti, Batı Nil humması, Sarı humma,
 - *Bunyaviridae* ★
 - Kaliforniya ensefaliti,
 - *Reoviridae*
 - Colorado kene ateşi



Yaşam Döngüsü



Genel Özellikler

- Yaşam döngüleri ana omurgalı konak ile artropod vektörleri arasında dolaşır
- Bu döngü insanların doğal hayata patolojik müdahalesi
- iklim ve yağış değişiklikleri gibi nedenlerle vektörlerin insan yaşam alanlarına sokulmalarıyla ikincil konaklara yönelir
- insan ve evcil hayvanlar hastalanırlarsa da tesadüfi ya da son konak olurlar



Bitki örtüsündeki ve doğal yaşamdaki değişiklikler:



Prof. Dr. Ayşen Gargılı'nın izni ile kullanılmıştır.

Genel Özellikler

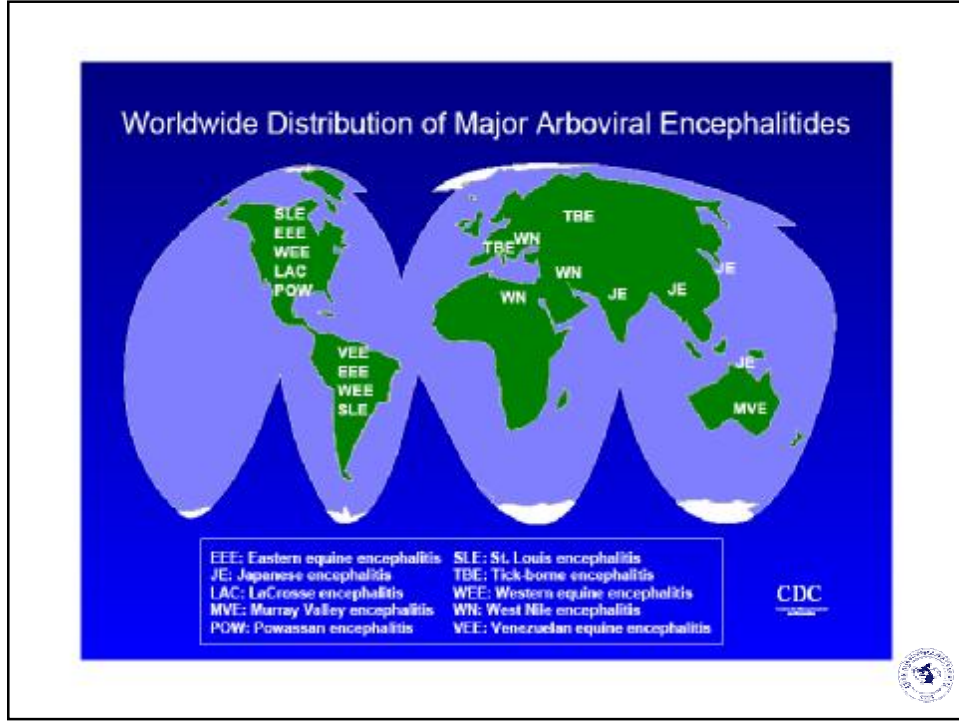
- Tesadüfi konaklarda belirgin ve uzun bir viremi görülmez ve dolayısı ile virüsün yaşam döngüsünü sürmez.
- Ensefalit etkeni olan arbovirüslerin çoğu birden çok omurgalı konağa sahiptir ve bazıları birden çok vektörle taşınabilir.
- Vertikal geçişin de olması virüslerin doğadaki varlığının sürdürülebilirliği açısından avantaj sağlar



Dünyada Yaygın Ensefalit Etkeni Arbovirüsler

- Doğu at ensefaliti (EEE);
 - *Aedes, Culex*
- Batı at ensefaliti (WEE);
 - *Culex tarsalis, Aedes*
- Japon ensefaliti (JE);
 - *Culex tritaeniorhynchus*
- Batı Nil ensefaliti (WNE);
 - *Culex, Aedes, Anopheles*
- Kene ile bulaşan ensefalit (TBE);
 - *Ixodes, Haemaphysalis concinna*
- Murray Vadisi ensefaliti (MVE)
 - *Culex annulirostris*
- Venezuela at ensefaliti (VEE);
 - *Aedes, Psorophora, Culex*
- LaCrosse ensefaliti (LAC);
 - *Aedes triseriatus*
- StLouis ensefaliti (SLE)
 - *Culex*





Genel Klinik Tablo

- İnsan enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik ya da grip benzeri hastalık tablosunda sonuçlanır
- Klinik bulgular sinsi gelişebileceği gibi ani ateş yükselmesi, baş ağrısı, kas ağrısı, bitkinlik ve huzursuzlukla da ortaya çıkabilir.
- Enfeksiyon ölümle ya da kalıcı nörolojik sekelle sonuçlanabilmesine karşın enfekte bireylerin küçük bir bölümünü belirgin ensefalitle seyrederek

Genel Patogenez

- Santral sinir sistemine yayılım genellikle virüsün çeşitli periferik bölgelerde ilk replikasyonu takip eden viremi aşamasında gerçekleşir
- Virüsün kandan santral sinir sistemine geçişinin olfaktor sinir aracılığıyla olduğu düşünülmektedir.



Sağaltım ve Korunma

- Arbovirüs ensefalitlerinin sağaltımında etkin bir anti viral henüz keşfedilmemiştir
 - Hastada destekleyici sağaltım esastır.
 - Beyin ödemi, solunum depresyonu ve sekonder bakteriyel pnömoniler gibi komplikasyonlarla mücadele önemlidir
 - Japon ensefaliti
 - JE-VAX®
 - Ixiaro®
 - Kene ile bulaşan ensefalit
 - Encepur™
 - FSME-IMMUN®
- virüsleri için sırası ile ABD ve Avrupa'da geliştirilmiş aşılar var.



Korunmada Vektörlere Yönelik Önlemler

- Kişisel koruyucu önlemler;
 - Vektörle temas etme ya da maruz kalma olasılığını azaltıcı önlemler
 - Akşam saatlerinde dışarıda geçirilen zamanı azaltmak
 - Uzun pantolon ve uzun kollu kıyafetler giymek
 - Uzaklaştırıcı kimyasallar kullanmak
- Enfekte sivri sinek topluluğunu azaltmaya yönelik çevre ve halk sağlığı önlemleri;
 - ilaçlama ile erişkin ve larvaları öldürerek azaltmak



Laboratuvar Tanı

- Geçmişte antikorların tanımlanması esasında dört test geçerliydi
 - Hemaglütinasyon inhibisyon
 - Kompleman birleşmesi
 - Plak azaltma nötralizasyon testi
 - indirek floresan antikor testi
- Bu yöntemlerde özgül (?) IgM
- Akut ve konvalesan serum örneklerinde özgül IgG titresindeki en az dört katlık artış



Laboratuvar Tanı

- Son yıllarda özellikle IgM-yakalayan katı faz (ELISA) testlerin geliştirilmesi ile erken dönemdeki IgM yanıtı çok özgül olarak yakalanabilirken IgG ELISA ise biraz daha geç dönemde çok reaktif bir tanı olanağı sunmuştur.
- Virüsün izolasyonu ve tanımlanması (IFA/PCR)
 - Serum
 - BOS
 - Vektörler
- RT-PCR ve DNA dizi analizi ile tanımlanması (Klinik tanı?)
 - Serum
 - BOS
 - Vektörler



Türkiye’de Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Etkeni Arbovirüsler



Kene ile Bulaşan Ensefalit virüsü (TBEV)

- Kene ile bulaşan ensefalit ilk kez 1931 yılında Schneider tarafından hastalık olarak tanımlanmıştır.
- Bu hastalığa bir virüsün, yani kene ile bulaşan ensefalit virüsünün (TBEV) yol açtığı ise 1937 yılında Zilber tarafından gösterilmiştir.



Taksonomi

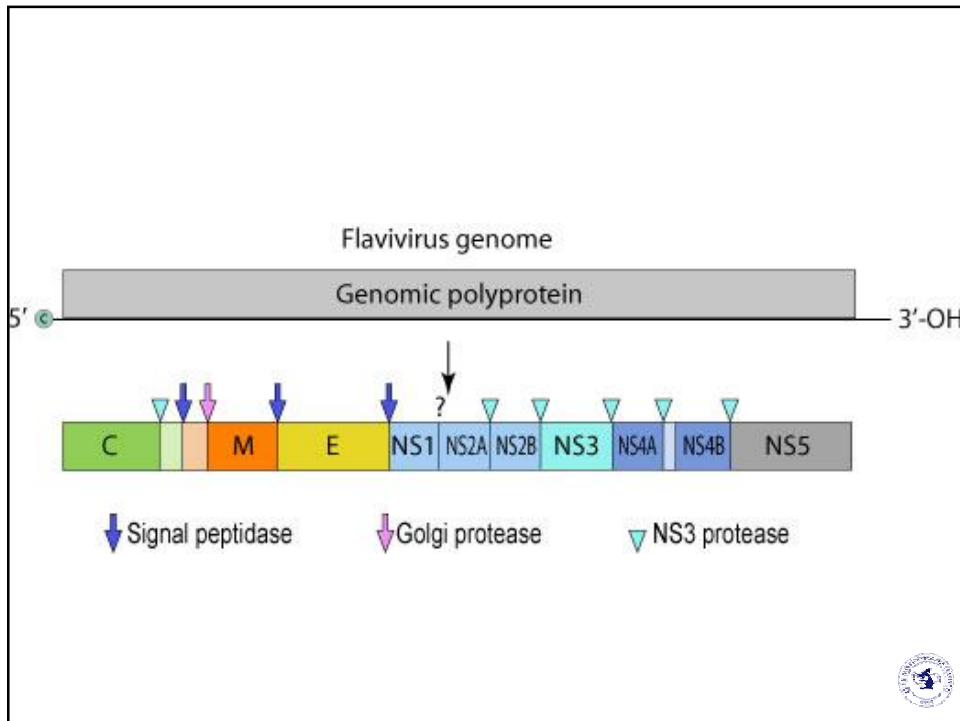
- *Flaviviridae* ailesi
- *Flavivirus* cinsi içerisinde tek tür
- Üç alt tipi var
 - Avrupa
 - Sibiryaya
 - Uzak doğu

Heinz FX, Collett MS, Purcell RH et al. virüs taxonomy: the classification and nomenclature of virüses. The seventh report of the International Committee for the Taxonomy of virüses. San Diego: Academic Press, 2000; 859–878.



Genel Özellikler

- Yaklaşık 50 nm çapında bir viral partikül
- Tek iplikli, pozitif polariteli RNA
- Zarflı,
- Tek açık okunan bölge (ORF)
 - 3400 aa'lık poliprotein
- 3' ve 5' uçlarında iki kodlanmayan bölge
 - Genom çoğalması
 - ifadesi
 - Paketlenmesi



Kaynak

- Avrasya bölgesinde
 - *Ixodes ricinus*,
 - *Ixodes persulcatus*,
 - *Haemaphysalis concinna* türü kenelerle taşınırlar.
- enfekte keneler yaşam döngüleri boyunca virüsü taşırlar.
- *Apodemus* cinsi fareler virüsün alandaki en belirgin taşıyıcı konakları olarak bildirilmektedir.
- Enfekte kenelerden enfekte olmayan kenelere bulaşma özellikle omurgalıların deri hücreleri aracılığı ile de görülebilir.
- insan, dana, keçi, koyun, geyik, kuğu gibi büyük omurgalılar yanlışlıkla konak



Klinik 1

- Kene ısırmasından sonra ortalama 8 gün (4-28 gün) kuluçka
- Olguların % 72-87 sinde **iki dönemli** klinik gidiş görülür
- **Birinci dönem;** Belirgin bir özellik göstermeyen influenza benzeri hastalık tablosu ile başlar
 - Ateş, bitkinlik, baş, eklem, sırt ağrıları ile bulantı ve kusma
 - Lökopeni, trombositopeni,
 - Serum transaminazlarında hafif artma
 - Ortalama 5 gün (2-10 gün)
- **Semptomsuz dönem**
 - Ortalama 8 gün (1-33 gün)

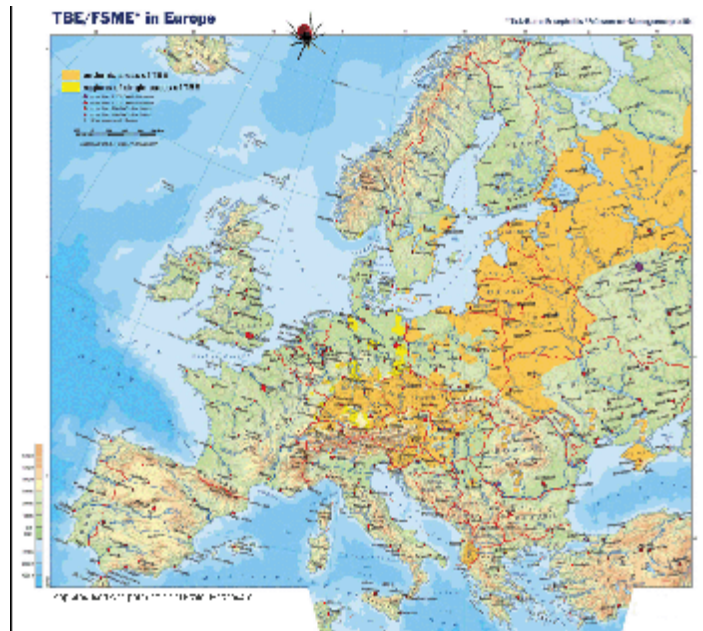


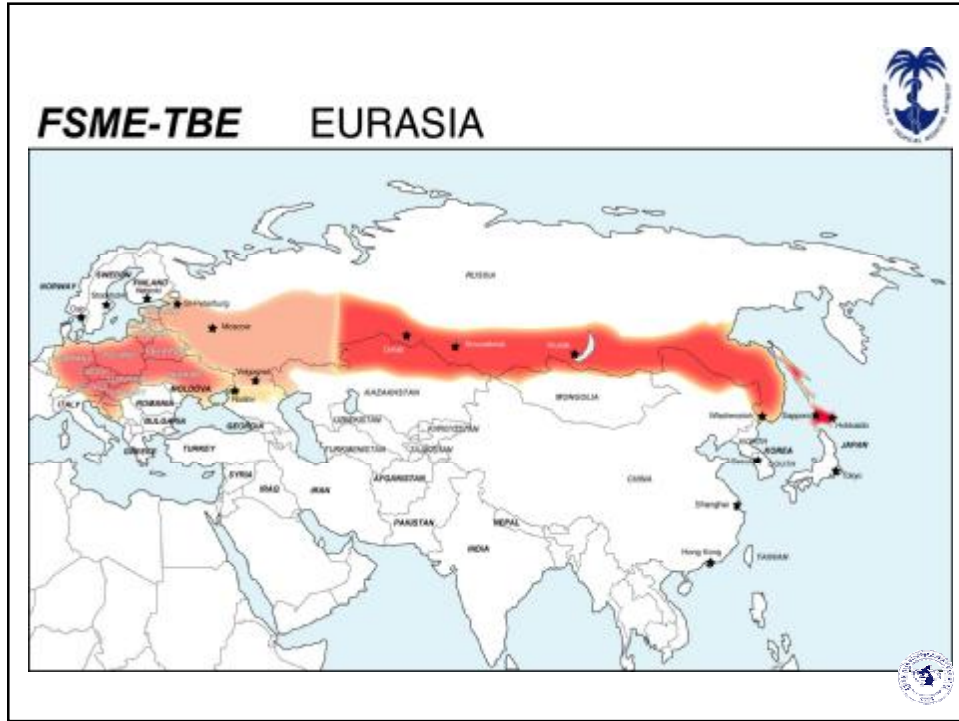
Klinik 2

- **ikinci dönem;** Olguların genellikle doktora şiddetli nörolojik bulgular ve ateşle başvurdukları dönem
 - Ateş, şiddetli baş ağrısı
 - Meninks irritasyon bulguları
 - Meningoensefalit bulguları (%20-30 olguda)
 - Ataksi, konsantrasyon ve hafıza kaybı gibi nörolojik bulgular
 - Olguların % 13-26 sında bu dönem görülmeksizin iyileşme
 - Olguların %1 den azı kaybedilir
- **Uzun dönem sekeller**
 - Nörolojik ve nöropsikiyatrik bulgular ön planda
 - İşitme kaybı
 - Nöropsikiyatrik değişiklikler
 - Spinal sinir felçleri
 - Disfazi
 - Ataksi
 - Pareziler



Coğrafi Dağılım





Laboratuvar Tanı

- virüsün izolasyonu (**Hastalığın ilk fazında**)
 - Serum ve/veya beyin omurilik sıvısı (BOS)
 - Çeşitli memeli hücre hatlarına inokülasyon (Vero, BHK-21, PK, RH, 293 veya A549)
- RT-PCR ile virüsün RNA'sının gösterilmesi (**Hastalığın ilk fazında**)
 - Kan veya BOS örneklerinde
- **Ancak bu yöntemler neden genellikle işe yaramaz?**
 - Hastalar genellikle enfeksiyonun **ikinci döneminde** başvurur

RT-PCR

RT-PCR ile virüsün RNA'sının saptanması sıklıkla virüsün epidemiyolojik takibi için kenelerde ve omurgalı konaklardaki vireminin araştırılmasında kullanışlıdır.



Seroloji

- Yaygın olarak kullanılan HAI yöntemi ile antikor titre artışının gösterilmesi
- Doktora başvuran hastalarda
 - TBEV özgül spesifik IgM antikorlarının saptanması
 - Serum ve BOS'ta kullanılmak üzere ELISA
 - Hızlı tanıda IgM yakalayan ELISA
 - Hatalı pozitif sonuçlardan kaçınılmaya çalışılmaktadır
- Şu an için BOS ve serumda **spesifik IgM** antikorlarının saptanması **hızlı** TBEV tanısındaki en güvenilir yöntem



Seroloji 2

- Yine de;
 - IgM yanıtının enfeksiyonu doğal yolla kazanmış veya aşıli bazı bireylerde 10 aydan fazla uzayabilmesi nedeniyle sonuçların ELISA ile **spesifik IgG'nin titre artışı**nın gösterilmesi gerekli.
- TBE virüslerinin serolojik olarak tanısındaki sorunlar;
 - **Diğer flavivirüslerle** önceden geçirilmiş enfeksiyonlar
 - **Sarı humma, Japon ensefaliti** gibi etkenlerin aşılara karşı yanıtlarla çapraz reaksiyon vermeleridir.
- Bu gibi durumlarda olguların doğrulanmasında altın standart **nötralizasyon (PRNA)** testleridir



Sağaltım ve Korunma

- TBEV için spesifik antiviral sağaltım yok
- TBE' den aktif bağışıklama ile korunmak mümkün
 - Rus aşısı; TBEV-FE tipi bazlı aşı
 - Avrupa'da lisanslanmış iki firmanın aşıları;
 - Bu aşılar antijenik açıdan hemen hemen identik
 - Her ikisi de 1. ve 3. ayda iki doz olarak uygulanmakta
 - Çocuklarda ve erişkinlerde >%90 koruyucu olduğu bildirilmekte

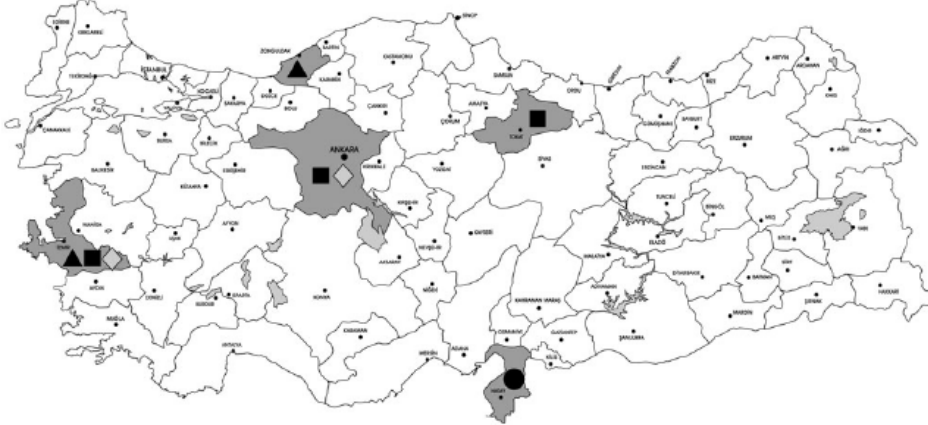


Türkiye’de TBEV

- Türkiye’de TBE virüs seroprevalansı ile ilgili çeşitli veriler bulunmakla birlikte bunların çoğundaki seropozitiflikler viral nötralizasyon ile doğrulanmamıştır
- Türkiye’de nötralizasyon testleri ile doğrulanmış TBE virüs olgularının bildirildiği tek çalışma 1980 yılında Serter D. tarafından bildirilmiştir.



Türkiye’de Kene ile Bulaşan Ensefalit Virüsü



- ▲ İnsan seropozitifliği
- Hayvan seropozitifliği
- Klinik konfirme ya da muhtemel olgular



Ergunay K. et al. Vector Born Zoonot Dis 2010

Batı Nil Virüsü

- *Flaviviridae* ailesi içinde *Flavivirüs* genusunda
- Pozitif yönelimli RNA genomu
- Başlıca vektörleri
 - *Culex*
 - *Aedes*
 - *Anopheles*
- Ana konak çeşitli kuş türleri
- İnsan, at ve çeşitli memeliler son konak
- Virüse maruz kalan insanların %20'sinde ateş



Klinik

- Batı Nil ateşi ani başlayan ateş, baş ağrısı, iştahsızlık, sırt ve kas ağrıları ile karakterli.
- Olguların %1'inden azında santral sinir sistemini tutan ciddi nörolojik hastalık görülmekte
- Nörolojik tutulum özellikle yaşlı veya bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde görülmekte

Hayes EB, et al. Emerg Infect Dis 2005b; 11:1167–1173



