

## ZOONOTİK VİRAL SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

**Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU**

### **Giriş:**

Santral sinir sistemine etkili zoonotik viral etkenlerden; kuduz (rabies), Batı nil virüsü ve Tick Borne Ensaefaliti gibi nisbeten daha iyi tanınan etkenler olabileceği gibi, Zika virüs etkenleri gibi yeni gündeme gelen etmenler de olabilmektedir. Daha nadir görülen etmenleri ise, Chikungunya virüs, Inkoo virüsü (INKV) ve Chatanga virüsü (CHATV), Cache Valley virus (CVV, St. Louis Encephalitis virüs, şeklinde sıralayabiliriz. Çoğu sivrisinek taşıyan virüsler üç büyük aileye aittir; Bunyaviridae, Flaviviridae ve Togaviridae (1). Bu virüslerin çoğu, bölgelere göre değişen dünyada değişik yerlerde yüksek morbidite, mortalite, kitlesel ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır (2).

**Zika virüsü (ZIKV)**, *Aedes vittatus* (Bigot) türü sivrisineklerle bulaşır. Hastalık özellikle tropikal bölgelerde, Asya, Afrika, Avrupa ve Akdeniz bölgesinde coğrafi dağılım göstermektedir ve sarı humma, dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) ve Zika (ZIKV) virüslerinin taşınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle Senegal ve Fildişi Sahili'nden ZIKV'in doğal izolasyonu bildirilmiştir. Özellikle ZIKV *Aedes* türündeki sivrisinek tarafından bulaştırılan Flavivirus cinsinin üyesi bir arbovirüsdür. Arbovirüsler nörotropik viruslardır (3-6). Virüs son yıllarda ortaya çıkmış ve Kuzey ve Güney Amerika kıtalarına yayılmıştır. ZIKV en önemli salgınını Brezilya'da (2015) yapmış, bir milyondan fazla insanı etkilemiştir (7). Zika'nın ateş, baş ağrısı, döküntü, artralji ve konjonktivit gibi hafif semptomatik enfeksiyonlara yol açtığına dair önceki inançların aksine ZIKV'in son dönemdeki salgınında mikrosefali, Guillain-Barre sendromu ve göz enfeksiyonları gibi ciddi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (6). ZIKV ile ilişkili nörolojik komplikasyonlardaki ve Guillain-Barre sendromundaki artış ilk defa 2015 yılındaki Brezilya salgınından sonra tariflenmiştir (7). ZIKV ile ilişkili mikrosefali birçok hastada

sık görülen klinik bir tablodur. Özellikle 2015 Brezilya salgını sonrası doğan çocuklarda beklenenden fazla görülen mikrosefali olguları dikkati çekmiş ve Mart 2016'da DSÖ ZIKV enfeksiyonu için baş çevresini erkeklerde 31.7 cm, kızlarda 31.5 cm kriter olarak benimsenmiştir (8). Konjenital ZIKV sendromunda korioretinal atrofi, optik sinir anormallikleri, lens subluksasyonu ve koloboma gibi oküler anomalilerde tanımlanmıştır (9). Yakın zamanda tanımlanan ZIKV ile ilişkili myelit ve meningoensefalit vakaları mevcuttur (6). DSÖ tarafından Aralık 2016 da ZIKV'in 'Uluslararası Sorunun Halk Sağlığı Acil Durumunun ' sona erdiğini ilan etmesine rağmen yakın zamanda tariflenen Zika ile ilişkili nörolojik ve oküler bulgular, Zika'nın halen önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir (10).

***Tick-borne ensefalit (TBE)***, Kene kaynaklı ensefalit etkeni olup, kene kaynaklı bir zoonotik arbovirüs ensefalit virüsüdür. Esas olarak bulaş *Ixodes spp.* Cinsi kene tarafından kene ısırığı veya bulaşmış süt veya süt ürünlerinin yutulması yoluyla sporadik görülür. Avrupa ve Asya'nın büyük bir bölümünde endemik olan, merkezi sinir sisteminin önemli bir viral enfeksiyonudur. Etken viruslar, Avrupa, Sibiryaya ve Uzakdoğu olarak adlandırılan üç farklı TBE virüsü (TBEV) , küçük, nörotropik, lipid ile kuşatılmış küresel bir RNA virüsünden kaynaklanan flavivirüslerin alt türündendir (11). TBE, Orta Avrupa ve İskandinavya'dan Avrasya kıtasına doğru Kuzey-Doğu Çin'e ve Kuzey Japonya'ya uzanan büyük bir coğrafik alanda, endemik bir biçimde ortaya çıkar (12). Enfekte olmuş bir kene ısırığından sonra, TBEV replikasyonu lokal olarak gerçekleşir. Özellikle de dendritik hücreler, lokal viral replikasyon için en önemli hücrelerdir. Çoğunlukla kemik iliği, dalak ve karaciğer virüsün çoğalmasına ve vireminin devam etmesine neden olur bu dönem sonunda virüs muhtemelen beyne ulaşır ama doku yıkımının kesin mekanizması belirsizdir (13). Sero-epidemiyolojik araştırmalar TBEV enfeksiyonunun % 70-98 oranında asemptomatik olduğunu ortaya koymuştur. Klinik

bifazik olmakla beraber ilk fazda, en yaygın olan semptomları; ateş (% 99), yorgunluk (% 63), genel halsizlik (% 62), baş ağrısı ve vücut ağrısı (artralji ve miyalji) (% 54) şeklindedir. Klinik hastalığın başlangıcından bir hafta sonra menenjit, meningo-ensefalit veya meningo-ensefalo-miyelit tablosu ile SSS tutulumunun belirtileri ortaya çıkarak ikinci faza girer. Bu fazda ani bir ateş basmasıyla karakterizedir. Bu aşamada virüs MSS'ye yayılır ve anoreksiya, ateş, baş ağrısı, kusma, fotofobi ve bazen duyu değişiklikleri, görme bozuklukları, parezi, felç veya hatta koma görülebilir. Diğer semptomlar ekstremitelerde hiperkinezidir. Lingual tremor, konvülsiyonlar ve parezis gelişir ve solunum kaslarının etkilenmesiyle ölüm kısa sürede gerçekleşebilir (14-16). Yetişkin çağda ve yaşlılarda enfeksiyon daha şiddetli seyretmektedir (17).

***Inkoo virüsü (INKV) ve Chatanga virüsü (CHATV)***, mosquito borne cinsi sivrisinekler ile geçen ve California serogrubunun 2, üyesidir ve orto-bunyavirüsler'dandır. Orto-bunyavirüs ailesi içinde halk sağlığı açısından önem taşıyan diğer virüsler arasında Kaliforniya ensefalit virüsü, Jamestown Kanyonu virüsü ve LaCrosse virüsü bulunmaktadır. Orthobunyavirus cinsine (Bunyaviridae ailesine ait) trisegmental, zarflanmış negatif iplikçikli RNA virüsleri olup, birkaç tanısı bilinen sivrisinek virüsü da insan için patojendir (18). Dünya çapında, INKV ve CHATV enfeksiyonunun prevalansı tam olarak bilinmemektedir. INKV, Kuzey Avrupa'da endemiktir ve bir influenza benzeri hastalığa neden olabilir. Ensefalitik semptomlarla birlikte daha şiddetli form. İlginç olarak seroprevalansı beklenmedik derecede yüksektir. INKV Bunyaviridae ailesinden olup, Orthobunyavirus cinsinden, Kaliforniya serogrubudur (2). INKV ilk olarak Ochlerotatus(O.) communis ve O.punctor sivrisineklerden 1964'te Finlandiya'da izole edilmiş ve o zamandan beri İsveç, Norveç ve Rusya'da bulunmuştur (1, 19, 20). Bu ülkelerdeki yüksek seroprevalans, INKV enfeksiyonlarının bu lokalizasyonlarda sık görüldüğünü göstermektedir (21-23). Belirtiler arasında ateş, influenza benzeri hastalık,

bulantı veya kusma, denge bozukluğu, ense sertliği, baş ağrısı, uyuşukluk, EEG bozukluğu ve epileptik nöbetler yer alır. Birçok INKV ve CHATV enfeksiyonu subklinik olarak gözükse de, bu virüsler özellikle çocuklarda daha ağır hastalığa neden olabilmektedir. INKV ve CHATV hastalık belirtileri, California serogrup virüsü enfeksiyonlarının belirtilerini andırır. Ateşi en çok göze çarpan influenza benzeri hastalık olup çoğu akut vakanın subklinik olduğu ve hastaların küçük bir kaldırılması gerektiği bildirilmiştir.. Yetişkinlere kıyasla, çocukların INKV enfeksiyonu daha ağır olup hastalığa yakalanma riski daha yüksektir ve daha sık hastaneye kaldırılması gerekmektedir. Yetişkinlerde ise CHATV enfeksiyonu INKV enfeksiyonuna göre daha şiddetli gözükmektedir (23, 24).

***Chikungunya Virus***, sivrisinek kaynaklı tek iplikçikli RNA genomuna sahip bir alfa virüsdür; *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* mosquitoes tipi sivrisineklerle taşınır. Chikungunya adı, Chikungunya virüsünün sebep olduğu şiddetli eklem ağrısı olan kişilerin bükülmüş duruşunu anlatan ‘eklemleri kıvıran hastalık anlamındaki’ bir Makonde sözcüğünden gelmektedir. Chikungunya virüsü ilk olarak bugünkü Tanzania'da 1952-1953 salgınından sonra izole edilmiştir. Salgınlar daha sonra 1950 ve 1960'lı yıllarda Asya'da tespit edildi. Kliniđi şiddetli eklem ağrısı eşlik eden akut ateşli hastalık ile karakterizedir. Chikungunya ateşi genellikle şiddetli asteni, artralji, miyalji, baş ağrısı, lenfopeni ve döküntü ile karakterize, hızlı başlayan bir ateşli hastalıktır. Üç gün inkübasyon periyodundan sonra viremi ile 39 ° ye kadar çıkan ateş aniden başlar. Bu dönemde viral yük, mililitre kan başına 10<sup>9</sup> viral genom kopyasına hızla ulaşabilir (25). Akut enfeksiyonun şiddeti, IgM ortaya çıktığında viremi sona erene kadar genellikle 1 hafta sürer. Ateş, şiddetli myaljiler ve artraljiler öyle ağırdır ki hastalar semptomları başladığında buldukları yerden ayrılmakta güçlük çekerler. Eklem ağrısı genellikle simetriktir ve her iki kol ve bacakta %90 büyük eklemleri tutar. Ayrıca küçük eklemler ve

vertebral kolon da tutulan eklemlerdir (26). Akut dönemde baygınlık hissi, bayılma, konfüzyon ve dikkat eksikliği bozuklukları görülmekle birlikte, bu klinik tablodan ateşin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Nörolojik tutulum miyeloradikülopati gibi nörolojik komplikasyonlar olabilmektedir. Meningoensefalit, konjonktivit, üveit, iridosiklit ve retiniti de içeren akut faz sırasında nadir rastlanan komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir (25-27). Chikungunya enfeksiyonunun teşhisi, bir virüsün moleküler tespiti, virüslere spesifik antikorların genomu ve / veya serolojik algılanması. Serolojik tanı testleri arasında ELISA, immüno Floresans testi ve hızlı immünokromatografik test içeren RT-PCR ve gerçek zamanlı RT-PCR moleküler tespit için kullanılabilir (28). Chikungunya ateşi ile ilgili 2012 yılında Hindistan'dan gelen bir kadın hasta Türkiye'de bildirilmiş ilk olgu olmakla birlikte (29) yakın zamanda Türkiye'de Kırıkkale ve çevresinde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada Chikungunya virüs prevalansı %0.4 olarak tespit edilmiştir (30).

**Cache Valley virus (CVV):** Immün yetmezlik durumunda kronik meningoensefalitin nedenlerinden biri olan CVV; 1956'da, Utah'da tanımlanan sivrisinek esaslı orthobunyavirus ailesinden bir virüstür (31). Bilindiği gibi Orthobunyaviruses, genomları büyük, orta ve küçük segmentlerden oluşan bölünmüş negatif iplikçikli RNA virüsleridir. CVV'nin nadiren immün yetmezliği olan hastalarda nöroinvaziv hastalığa neden olmaktadır. Klinik olarak, literatürde kuzey ve güney Amerika ve avustralyadan bildirilmiş aseptik menenjit ya da ölümcül meningoensefalit olguları tariflenmiştir (31-33). CVV'nin insanlarda kronik enfeksiyona neden olduğu bildirilmemiştir. CVV'yi tedavi eden bilinen herhangi bir antiviral ajan bulunamamıştır (31).

**St. Louis ensefaliti (SLEV) virüsleri,** Saint Louis ensefalit virüsü, enfekte bir Culex türü sivrisinek ısırmasıyla insanlara bulaşır. Bir flavivirüs, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve Japon ensefaliti, Powassan ve West Nile virüsü ile yakından ilişkilidir. Sivrisinekler ve

serçeler konakçı türlerdir (34). Saint Louis ensefalit virüsü, enfekte bir Culex türü sivrisinek ısırmasıyla insanlara bulaşır. Bir flavivirüs, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve Japon ensefaliti, Powassan ve West Nile virüsü ile yakından ilişkilidir. Virüs, Kanada'dan Arjantin'e kadar geniş bir coğrafi bölgede bulunabilmesine rağmen, çoğu ABD'de yaz ve erken sonbaharda gerçekleşir. Klinikte asemptomatik veya yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve vücut ağrısı gibi gribe benzer belirtiler gösterir. Çoğu hasta ensefalite ilerlemeden kendiliğinden düzelir. Ensefalit ile sonuçlanan ciddi, invaziv hastalık nadirdir ve yaşlı erişkinlerde daha yaygındır. Ensefalit veya beynin ve meninkslerin iltihabı, grip benzeri prodromu takiben baş dönmesi, ajitasyon, karışıklık, titreme veya komaya yol açar. Antiviraller semptomlarını değiştirmez (35).

## **Kaynaklar**

1. Hubálek Z. Mosquito-borne viruses in Europe. *Parasitology research*. 2008;103(1):29-43.
2. Lwande OW, Bucht G, Ahlm C, Ahlm K, Näslund J, Evander M. Mosquito-borne Inkoo virus in northern Sweden-isolation and whole genome sequencing. *Virology journal*. 2017;14(1):61.
3. Dick G, Kitchen S, Haddow A. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952;46(5):509-20.
4. Chotiwan N, Andre BG, Sanchez-Vargas I, Islam MN, Grabowski JM, Hopf-Jannasch A, et al. Dynamic remodeling of lipids coincides with dengue virus replication in the midgut of *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS pathogens*. 2018;14(2):e1006853.
5. Sudeep A, Shil P. *Aedes vittatus* (Bigot) mosquito: An emerging threat to public health. *Journal of Vector Borne Diseases*. 2017;54(4):295.

6. Araujo AQ, Silva MTT, Araujo AP. Zika virus-associated neurological disorders: a review. *Brain*. 2016;139(8):2122-30.
7. Zanluca C, Melo VCAd, Mosimann ALP, Santos GIVd, Santos CNDd, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569-72.
8. Brasil P, Pereira Jr JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2321-34.
9. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VVD, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2016;79(1):1-3.
10. Sahiner F, Sig AK, Savasçi Ü, Tekin K, Akay F. Zika Virus-associated Ocular and Neurologic Disorders: The Emergence of New Evidence. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(12):e341-e6.
11. Mansfield K, Johnson N, Phipps L, Stephenson J, Fooks A, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus—a review of an emerging zoonosis. *Journal of General Virology*. 2009;90(8):1781-94.
12. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(5):1163-71.
13. Růžek D, Salát J, Palus M, Gritsun TS, Gould EA, Dyková I, et al. CD8+ T-cells mediate immunopathology in tick-borne encephalitis. *Virology*. 2009;384(1):1-6.
14. Valarcher J, Hagglund S, Juremalm M, Blomqvist G, Renstrom L, Zohari S, et al. Tick-borne encephalitis. *Rev Sci Tech*. 2015;34:453-66.
15. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *The Lancet*. 2008;371(9627):1861-71.
16. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(4):882-90.

17. Studahl M, Lindquist L, Eriksson B-M, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs*. 2013;73(2):131-58.
18. Hughes HR, Lanciotti RS, Blair CD, Lambert AJ. Full genomic characterization of California serogroup viruses, genus *Orthobunyavirus*, family *Peribunyaviridae* including phylogenetic relationships. *Virology*. 2017;512:201-10.
19. Huhtamo E, Putkuri N, Kurkela S, Manni T, Vaehri A, Vapalahti O, et al. Characterization of a novel flavivirus from mosquitoes in northern Europe that is related to mosquito-borne flaviviruses of the tropics. *Journal of virology*. 2009;83(18):9532-40.
20. Brummer-Korvenkontio M. Arboviruses in Finland. V. Serological survey of antibodies against Inkoo virus (California group) in human, cow, reindeer, and wildlife sera. *Am J Trop Med Hyg*. 1973;22:654-61.
21. Putkuri N, Vaehri A, Vapalahti O. Prevalence and protein specificity of human antibodies to Inkoo virus infection. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14(12):1555-62.
22. Demikhov V, Chaitsev V, Butenko A, Nedyalkova M, Morozova T. California serogroup virus infections in the Ryazan region of the USSR. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1991;45(3):371-6.
23. Putkuri N. California encephalitis orthobunyaviruses in northern Europe. 2016.
24. Putkuri N, Kantele A, Levanov L, Kivistö I, Brummer-Korvenkontio M, Vaehri A, et al. Acute human Inkoo and Chatanga virus infections, Finland. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(5):810.
25. Lum F-M, Ng LF. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. *Antiviral research*. 2015;120:165-74.
26. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231-9.
27. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurology India*. 2009;57(2):177.



28. Okabayashi T, Sasaki T, Masrinoul P, Chantawat N, Yoksan S, Nitatpattana N, et al. Detection of chikungunya virus antigen by a novel rapid immunochromatographic test. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(2):382-8.
29. Yağcı DÇ, Uyar Y, Korukluoğlu G, Ertek M, Unal S. An imported Chikungunya fever case from New Delhi, India to Ankara, Turkey: the first imported case of Turkey and review of the literature. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2012;46(1):122-8.
30. ATALAY T, Kaygusuz S, AZKUR AK. A study of the chikungunya virus in humans in Turkey. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(4):1161-4.
31. Wilson MR, Suan D, Duggins A, Schubert RD, Khan LM, Sample HA, et al. A novel cause of chronic viral meningoencephalitis: Cache Valley virus. *Annals of neurology*. 2017.
32. Nguyen NL, Zhao G, Hull R, Shelly MA, Wong SJ, Wu G, et al. Cache valley virus in a patient diagnosed with aseptic meningitis. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(6):1966-9.
33. Campbell GL, Mataczynski JD, Reisdorf ES, Powell JW, Martin DA, Lambert AJ, et al. Second human case of Cache Valley virus disease. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(5):854.
34. Duggal NK, Bosco-Lauth A, Bowen RA, Wheeler SS, Reisen WK, Felix TA, et al. Evidence for co-evolution of West Nile virus and house sparrows in North America. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014;8(10):e3262.
35. Simon LV, Graham C. Encephalitis, St. Louis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2017.