

Arbovirüs İnfeksiyonları

Klinik ve Tedavi

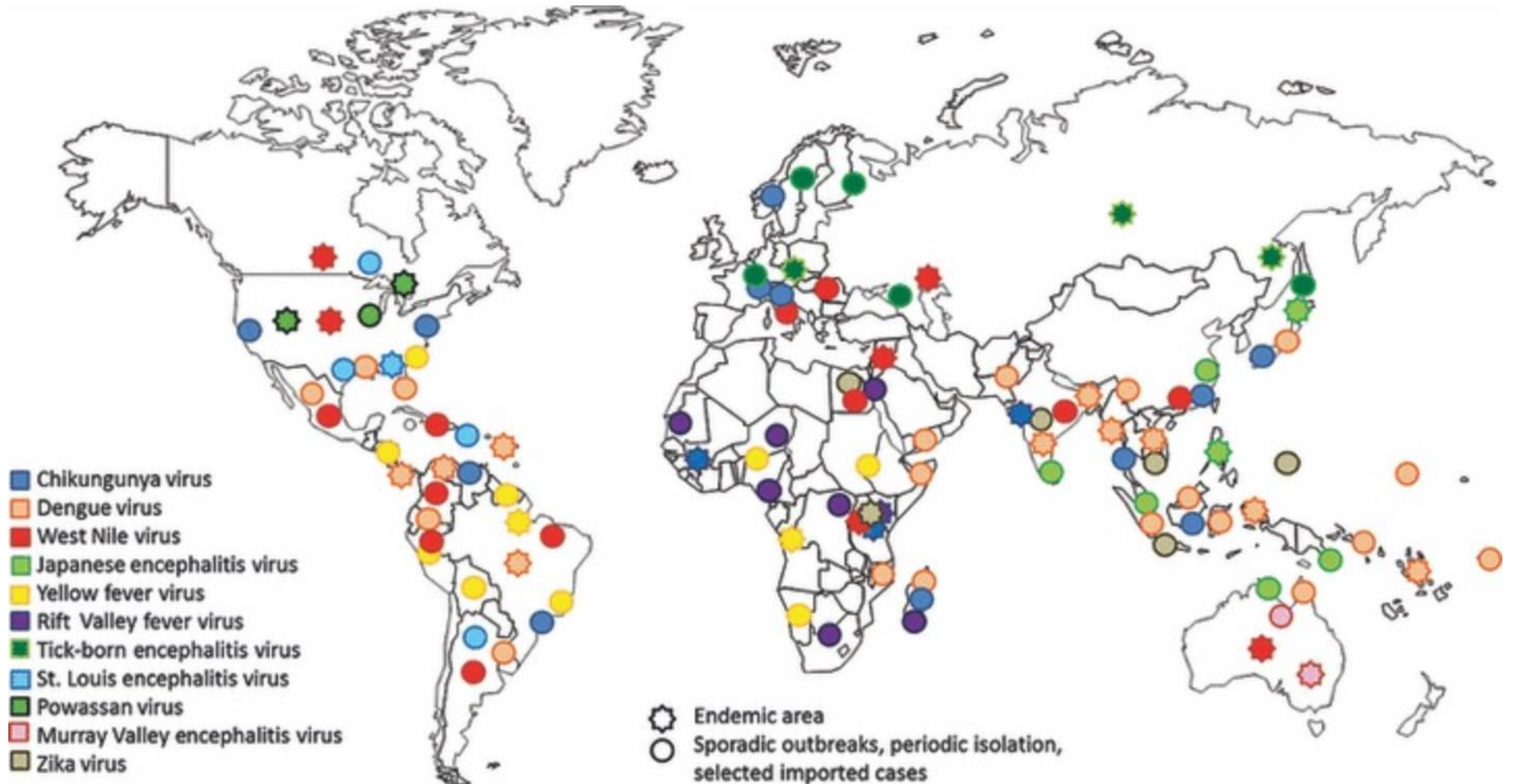
Dr. Sabri Atalay
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

KLİMİK İzmir Günleri
26 Ocak 2017

Arbovirüslerin genel özellikleri

- **Arthropod - Borne** (Ar-Bo)
- Kan emen böcekler tarafından bulaştırılır
- Çeşitli virüs ailesinden en az 400 virüs
- Ortak epidemiyolojik özellikler taşır
- Benzer klinik tablolara neden olur

Arbovirüslerin küresel dağılımı

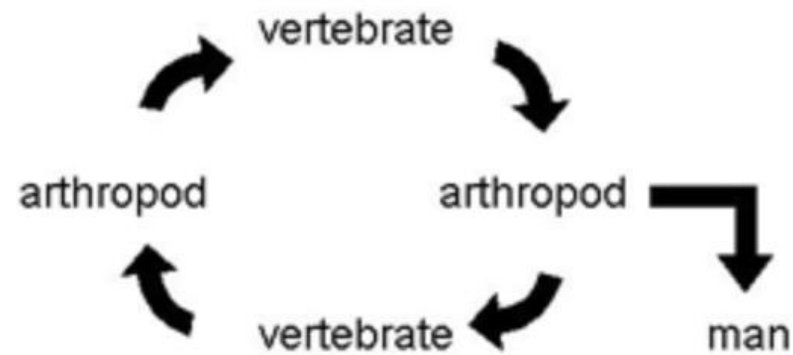


Arbovirüslerin sınıflandırılması

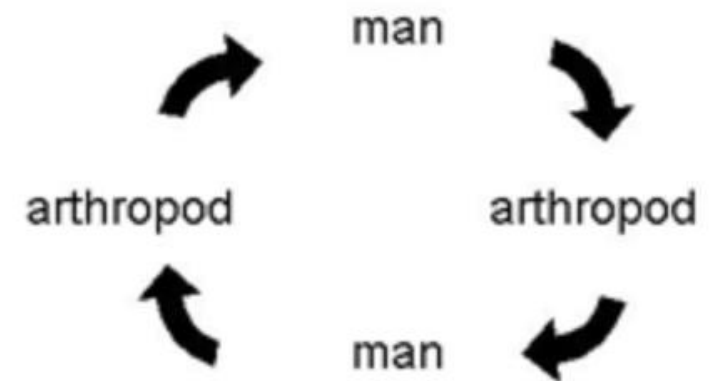
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	<i>Chikungunya, Mayaro, O'nyong-nyong, EEE, WEE, VEE virus etc</i>
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	<i>Japanese Encephalitis, West Nile, Dengue types 1, 2, 3, 4, KFD, MVE, Yellow fever virus</i>
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus Phlebovirus Nairovirus Hantavirus</i>	<i>California encephalitis, Oropouche, Turlock Rift valley fever, Sandfly fever virus Ganjam virus, Nairobi sheep disease virus Prospect hill, Hantan, Seoul, Puumala</i>
<i>Reoviridae</i>	<i>Orbivirus</i>	<i>African horse sickness, Blue tongue viruses</i>
<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Vesiculovirus</i>	<i>Vesicular stomatitis virus, Chandipura virus</i>

Arbovirüslerin yaşam döngüsü

SYLVATIC (JUNGLE) CYCLE



URBAN CYCLE



Arbovirüs enfeksiyonlarının artış nedenleri

- İnsanların vektör - rezervuar döngüsüne dahil olması
- Çevresel faktörler veya diğer nedenlerle vektör veya rezervuar sayısında belirgin artış olması
- Yeni bir vektöre adaptasyon
- Küreselleşme, küresel ısınma, göçler, ormanların yağmalanması, şehirleşme, nüfus artışı, artan seyahatler

Arbovirüslerin genel özellikleri

- Kan emici eklem bacaklılarda ürerler, hastalık oluşturmazlar
 - Sivrisinek, kene, tatarcık
 - Transovaryan geçiş, üreme ile geçiş
- Genellikle bir rezervuarları vardır (kuşlar, küçük memeliler, domuzlar vb.)

Arbovirüslerin genel özellikleri

- Bulaş yolu:
 - Kan emicilerin insan ve hayvanları ısırması ile bulaşırlar
 - Kan transfüzyonu
 - Organ nakli
 - Anneden bebeğe
 - Cinsel ilişki ve yakın temas?

Arbovirüs enfeksiyonlarının genel özellikleri

- Kuluçka süresi 2-15 gün, hastalık 3-5 gün sürer
- Asemptomatik/fulminan, monofazik/bifazik
 - Ateş +/-
 - Artrit +/-
 - Döküntü +/-
 - Ansefalit +/-
 - Hemoraji +/-
- Destek tedavisi
- Kalıcı hasarlar olabilir

Arbovirüslerin neden olduğu klinik tablolar

1. Genellikle asemptomatik
 2. Genelde döküntülü veya döküntüsüz, ateş ve baş ağrısı, halsizlik, kas-eklem ağrısı ile seyreden iyi huylu hastalık (IFN)
 3. Yüksek mortalite ile seyreden ansefalit
 4. Hemorajik humma (ateş, bulantı, kusma, kanama)
- Çocuk, yaşlılar, gebeler, immünsüpresif kişilerde ciddi hastalık daha sık

Ateş-eklem ağrısı-döküntü nedeni arbovirüsler

Virüs	Vektör	Klinik bulgular
Zika	Sivrisinek	Subfebril ateş , makülopapüler döküntü, artralji, konjunktivit
Dengue	Sivrisinek	Yüksek ateş , ciddi kas ağrısı, baş ağrısı, kanamalı ateşe neden olabilir, konjunktivit görülmez
Chikungunya	Sivrisinek	Yüksek ateş, çok ciddi el, ayak, diz ve sırt ağrısı , konjunktivit görülmez, günlük işleri yapmada zorlanma

Zika virüs

- Diğer Flavivirüslere (Dengue, Sarı Humma, BNH) benzer
- %20 oranında semptomatik
 - **Subfebril ateş**
 - **Makülopapüler kaşıntılı döküntü**
 - **Artralji (küçük el ve ayak eklemleri)**
 - **Konjunktivit**



Zika virüs

- Komplikasyonlar
 - Konjenital **mikrosefali**, fetal ölüm, gelişme geriliği
 - **Guillain-Barre sendromu**, miyelit, meningoensefalit



Zika virüs

- **Bulaş yolları;**
 - Enfekte sivrisinek ısırması (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*)
 - Maternal - fetal bulaş
 - Cinsel ilişki
 - Kan/kan ürünleri
 - Organ nakli
 - Laboratuvar teması

Euro Surveill. 2014;19(14)

<http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0223-zika-guidance.html>

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(28):716.

Zika virüs

- Vaka tanımı:
 - **Epidemiyolojik risk:** Riskli bölgede yaşama, riskli bölgeye seyahat, riskli kişi ile korunmasız cinsel temas
 - **Uyumlu klinik bulgular** (en az 2)

Zika virüs - Mikrosefali

- Yaklaşık 70 yıl boyunca (1947) belirtisiz veya hafif belirtiler
- 2016 Şubat ayına kadar, Brezilya'da 4783 şüpheli mikrosefali rapor edilmiş, 1132 (%24)'si araştırılmış
- 404/1132 (%36)'ü mikrosefali ve/veya SSS malformasyonu kanıtlanmış
- 17/404 (%4)'sinde Zika virüs pozitif bulunmuş
- Beyin gelişim sırasında nöral kortikoprojenitör hücre hasarı?
- Fransız bir kadının sonlandırılan gebeliğinin biyopsisinde;
 - Belirgin beyin hasarı, girus yokluğu, lateral ventriküllerde genişleme, kalsifikasyon
 - Yüksek Zika virüs RNA düzeyi

Zika virüs - Tanı

- Epidemiyolojik risk faktörleri ve klinik bulguları uyumlu kişide;
- Semptom süresi <14 gün ise;
 - Serum, idrarda rRT-PZR (tükürük)
 - Pozitif ise tanı konur
 - Negatif ise, Zika virüs IgM (5. gün) ve plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) yapılır
 - Sarı Humma ve Japon Ansefaliti aşısı olanlarda ve diğer Flavivirüslerle çapraz reaksiyonlar görülebilir
- Semptom süresi >14 gün ise; Zika virüs IgM ve plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT)

Zika virüs - Tedavi

- Spesifik tedavisi yok
- İstirahat
- Semptomlara yönelik
- Bol sıvı alımı
- Asetaminofen
- Aspirin ve NSAİ ilaçlar, Dengue dışlanana kadar verilmemeli

Zika virüs - Korunma

- Sivrisineklerden korunma (gündüz ve alacakaranlıkta)
- Riskli bölgeden döndükten sonra 3 hafta sivrisinek sokmalarına karşı korunmalı
- Çevre kontrolü (Durgun sular)
- Kişisel korunma (standart önlemler, seyahat)
- Kan, doku nakli
- Cinsel temas sırasında bariyer önlemleri (genital sekresyonlarda viremi uzun sürebilir)
 - Erkekler 6 ay, kadınlar 8 hafta (DSÖ 6 ay) süreyle bariyer önlemi

Zika virüs - Komplo teorileri

1. Genetik olarak modifiye edilmiş sivrisinekler (Dengue virüsü kontrol etmek için)

- Oxitec (İngiltere): *Aedes*'leslerin içine tetracycline repressible activator variant (tTAV) geni yerleştirildi
- Hayatta kalmanın anahtarı olan genlerin ekspresyonunu önler ve böceklerin erken ölümüne yol açar
- Erişkin erkek sivrisinekler çevreye salınması ile vahşi larva oranında %82 azalma

2. Monash Üniversitesi, Avustralya: *Aedes*'ler ***Wolbachia*** bakterisi ile enfekte edildi

- Enfekte sivrisinekler virüsleri alıp, transfer edemez
- Yumurtalarla sonraki nesillere geçer, uzun süre doğada varlığını sürdürür

Zika virüs - Komplo teorileri

1. Mikrosefalinin nedeninin **larvasidler** olduğu (pyriproxyfen)
 1. Kullanılmadığı yerlerde de mikrosefali görülmüş
 2. DSÖ tarafından onaylı, mikrosefali yaptığı kanıtlanmamış
2. **Suçiçeği ve rubella aşılması**
3. Zengin ülkelerin dünya nüfusunu azaltmak istemeleri???

Chikungunya

- Togavirüs, Alpha virüs
- Vektör *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus*
- Afrika'nın Kimakonde dilinde "*that which bends up*" "eğilen şey" anlamına gelir
- Hasta kişilerde görülen **ciddi eklem ağrıları - artrit** dolayısı ile gelişen kamburluk nedeniyle

Chikungunya - Klinik

- 3-7 gün sonra;
 - Ateş (39 C)
 - Poliartralji - Artrit (uzun sürebilir)
 - Baş ağrısı - Kas ağrısı
 - Bulantı
 - Makülopapüler döküntü
- Lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, kreatinin yüksekliği, KCFT yüksekliği

Chikungunya - Ansefalit

- 2005 yılında Reunion adasında 300.000 kişiyi etkileyen salgında;
 - Semptomlar genelde hafif
 - Ansefalit oranı 8.6/100.000 (24 olgu)
 - Yenidoğanlarda 187/100.000
 - 65 yaş üstünde 37/100.000
 - Ansefalit olgularında mortalite %16
 - Uzun süreli nörolojik komplikasyonlar
 - 15 ay sonra %50 hastada romatolojik semptomlar

Table 27.2 Arboviruses causing fevers and haemorrhagic disease

Viruses	Disease reservoir	Geographic distribution	Vector	Animal
Yellow fever (alphavirus)	Fever, hepatitis	Africa, Central and South America	Mosquito <i>Aedes</i> spp.	Nil (monkeys for jungle type)
Dengue (4 serotypes) (flavivirus)	Fever, rash (haemorrhagic shock syndrome)	India, southeast Asia, Pacific, South America, Caribbean	Mosquito	Nil
Kyasanur forest (flavivirus)	Haemorrhagic fever	India	Tick	Monkeys, rodent
Ross river (alphavirus)	Fever, arthralgia, arthritis	Australia, Pacific Islands	Mosquito	Birds
Rift Valley fever (bunyavirus)	Fever, sometimes haemorrhage	Africa	Mosquito	Sheep, cattle, camels
Sandfly fever (bunyavirus)	Fever (mild disease)	Asia, South America, Mediterranean	Sandflies	Gerbils
Congo-Crimean haemorrhagic fever (bunyavirus)	Fever, haemorrhage	Asia, Africa	Tick	Rodents
Colorado tick fever (reovirus)	Fever, myalgia	USA (Rocky Mountains)	Tick	Rodents
La Crosse (bunyavirus)	Fever	USA	Mosquito	Rodents

There are many other less important arboviruses. For example, there are almost 200 in the bunyavirus family, most of which are arthropod-borne, with about 40 occasionally causing human disease.

Table 27.2 Arboviruses causing fevers and haemorrhagic disease

Viruses	Disease reservoir	Geographic distribution	Vector	Animal
Yellow fever (alphavirus)	Fever, hepatitis	Africa, Central and South America	Mosquito <i>Aedes</i> spp.	Nil (monkeys for jungle type)
Dengue (4 serotypes) (flavivirus)	Fever, rash (haemorrhagic shock syndrome)	India, southeast Asia, Pacific, South America, Caribbean	Mosquito	Nil
Kyasanur forest (flavivirus)	Haemorrhagic fever	India	Tick	Monkeys, rodent
Ross river (alphavirus)	Fever, arthralgia, arthritis	Australia, Pacific Islands	Mosquito	Birds
Rift Valley fever (bunyavirus)	Fever, sometimes haemorrhage	Africa	Mosquito	Sheep, cattle, camels
Sandfly fever (bunyavirus)	Fever (mild disease)	Asia, South America, Mediterranean	Sandflies	Gerbils
Congo-Crimean haemorrhagic fever (bunyavirus)	Fever, haemorrhage	Asia, Africa	Tick	Rodents
Colorado tick fever (reovirus)	Fever, myalgia	USA (Rocky Mountains)	Tick	Rodents
La Crosse (bunyavirus)	Fever	USA	Mosquito	Rodents

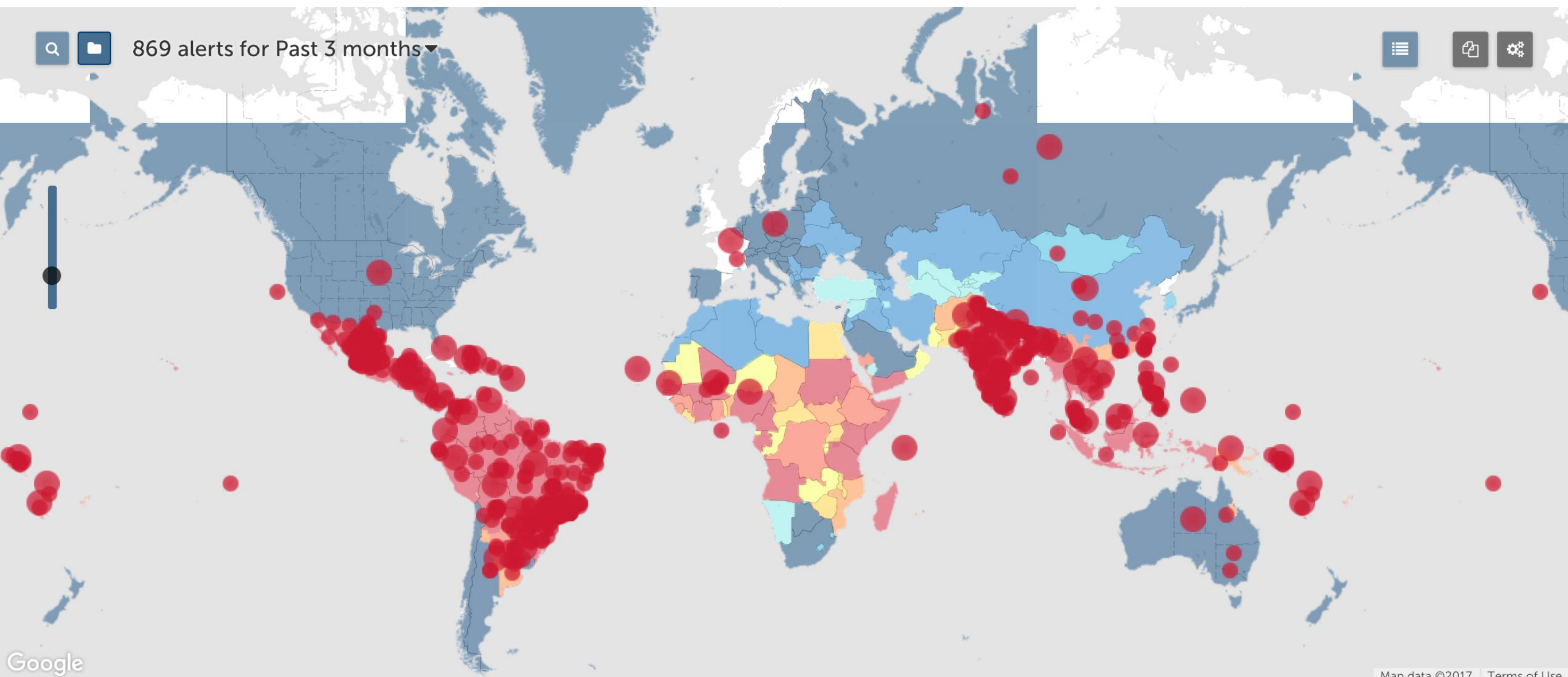
There are many other less important arboviruses. For example, there are almost 200 in the bunyavirus family, most of which are arthropod-borne, with about 40 occasionally causing human disease.

Dengue

- *Aedes* - insan - *Aedes* döngüsü
- Serolojik olarak benzer 4 virüsten oluşur (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4)
- Dünya’da en sık görülen sivrisinek kaynaklı arbovirüs
 - 390 milyon enfeksiyon, 96 milyon semptomatik
 - Asya’da 400.000 Dengue Hemorajik Humması (DHH)
 - Orta ve Güney Amerika’da da önemli bir sağlık sorunu
 - Akut febril hastalıkların %10’u
 - Son 20 yılda 200.000 olgu / 5.500 DHH

Dengue

- Ateş
- Eklem ve kas ağrıları
- Deride döküntülerle karakterize hafif hastalık
- Dengue hemorajik humması / Dengue şok sendromu, karaciğer yetmezliği ve SSS işlev bozuklukları



Dengue

- Ege Bölgesinde yaşayan kişilerde HAÖ testi;
 - DENV-1'e karşı %2.79 (+)
 - DENV-2'ye karşı %5.3 (+)
 - DENV-4'e karşı %9.77 (+)
 - En az bir tipe karşı %12.56
- HAÖ pozitif olan 30 serum ile yapılan nötralizasyon testinde ise 16 tanesi DENV-1 virüsüne karşı pozitif

Dengue

- Kuluçka süresi 4-7 gün (3-14 gün)
- Çocuklarda genelde belirtisiz veya özgül olmayan belirtiler
- Tipik olgularda ateş ve aşağıdakilerden en az ikisi;
 - Baş ağrısı
 - Karakteristik göz küresi ağrısı
 - Kas-eklem ağrıları, kemik ağrısı “**breakbone disease**”
 - Kızamık veya kızıla benzer bir döküntü çıkar
 - Burun, diş eti kanaması, morarma, peteşi
 - Lökopeni

Turnike testi



Dengue hemorajik humması

- Çeşitli serotiplerin bir arada görüldüğü hiperendemik ülkelerde (Güneydoğu Asya)
- Türe özgü ömür boyu, çapraz serotiplere zayıf ve kısa süreli bağışıklık gelişir
- İlk enfeksiyonda %0.2, daha önce enfeksiyon geçirenlerde %2
- Aşı çalışmaları için bir tehlike
- Başlangıç tablosu benzer, antijen-antikor kompleksi, kompleman sistemi aktivasyonu, DİK
- Genel durumda bozulma, hipoproteinemi, trombositopeni, kanama zamanlarında uzama - **Dengue şok sendromu**



Figure 11.8. A case of dengue hemorrhagic fever from Thailand, showing swollen arm and severe hemorrhage (Courtesy of World Health Organization)

Dengue hemorajik humması

- Aşağıdakilerden en az birisi varsa ciddi Dengue enfeksiyonu;
 1. Şoka neden olacak damar dışına sıvı kaçıışı/solunum distresine neden olacak sıvı birikimi (taşikardi, nabız basıncında düşme)
 2. Ciddi kanama
 3. Ciddi organ tutulumu belirtileri (ALT >1000 U/mL, bilinç kaybı)

Dengue - SSS bulguları

- Vietnam'da 1995 yılında, SSS enfeksiyonu kuşkulanan hastaların %4'ünde Dengue
- 21 olguda baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve kasılmalar en belirgin klinik belirtiler
- Hastaların tümü iyileşmiş, ancak 6 hastada nörolojik sekele

Dengue - Tedavi

- Semptomatik
- İstirahat
- Salisilat ve NSAİ dışı analjezikler dikkatli kullanılmalı
- Sıvı
- Kan ve kan ürünleri

Dengue - Korunma

- Dengvaxia (CYD-TDV) (Sanofi Pasteur)
 - Rekombinan, canlı-atenüe, tetravalan
 - 0-6-12. aylarda, etkinlik %60, DENV 3-4>DENV 1-2
 - 9-45 yaş arasındaki endemik bölgede yaşayan kişilere önerilir
- 5 aşı adayı (canlı, subünit, DNA, pürifiye inaktif, virüs vektörlü)

Table 27.1 Arboviruses causing encephalitis

Virus and disease	Geographic distribution	Vector for human infection	Vertebrate reservoir	Severity of infection
Easter equine encephalitis (alphavirus)	USA (Atlantic Gulf states)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	50% case fatality
Western equine encephalitis (alphavirus)	USA (west of Mississippi)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	Up to 2% case fatality
West Nile encephalitis (flavivirus)	Africa, Europe, Central Asia, USA	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 5% case fatality
St Louis encephalitis (flavivirus)	USA (Southern, Central and Western States)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds	10% case fatality
California encephalitis (bunyavirus)	USA (Northern and Central States)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Small mammals	Fatalities rare
Japanese encephalitis (flavivirus)	Far East, South East Asia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds, pigs	Greater than 10% case fatality
Murray valley encephalitis (flavivirus)	Australia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 70% case fatality
Tick-borne encephalitis (flavivirus)	Eastern Europe	Tick	Mammals, birds	Up to 10% case fatality (variable)
Venezuelan encephalitis (alphavirus)	Southern USA, Central and South America	Mosquito	Rodents	70% case fatality (cases rare)
Powassan (flavivirus)	USA, Canada	Tick	Rodents	Cases rare

The great majority of infections are either subclinical or are associated with non-specific febrile illness (e.g. 70% case fatality in encephalitis due to Venezuelan encephalitis virus, but only 3% develop encephalitis).

Table 27.1 Arboviruses causing encephalitis

Virus and disease	Geographic distribution	Vector for human infection	Vertebrate reservoir	Severity of infection
Easter equine encephalitis (alphavirus)	USA (Atlantic Gulf states)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	50% case fatality
Western equine encephalitis (alphavirus)	USA (west of Mississippi)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	Up to 2% case fatality
West Nile encephalitis (flavivirus)	Africa, Europe, Central Asia, USA	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 5% case fatality
St Louis encephalitis (flavivirus)	USA (Southern, Central and Western States)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds	10% case fatality
California encephalitis (bunyavirus)	USA (Northern and Central States)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Small mammals	Fatalities rare
Japanese encephalitis (flavivirus)	Far East, South East Asia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds, pigs	Greater than 10% case fatality
Murray valley encephalitis (flavivirus)	Australia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 70% case fatality
Tick-borne encephalitis (flavivirus)	Eastern Europe	Tick	Mammals, birds	Up to 10% case fatality (variable)
Venezuelan encephalitis (alphavirus)	Southern USA, Central and South America	Mosquito	Rodents	70% case fatality (cases rare)
Powassan (flavivirus)	USA, Canada	Tick	Rodents	Cases rare

The great majority of infections are either subclinical or are associated with non-specific febrile illness (e.g. 70% case fatality in encephalitis due to Venezuelan encephalitis virus, but only 3% develop encephalitis).

Ansefalit nedeni arbovirüsler - Alphavirüs

Tablo 1. Ansefalit etkeni alfavirüsler, coğrafi dağılımları ve vektörleri.

Hastalık/Virüs	Bulunduğu bölgeler	Vektör
Doğu beygir ansefaliti (DBA)	ABD'nin doğu kıyıları, Kanada, Güney Amerika, Karayipler	<i>Culex</i> spp
Batı beygir ansefaliti (BBA)	Kuzey ve Güney Amerika kıtaları	<i>Culex tarsalis</i>
Venezuela beygir ansefaliti (VBA)	Orta ve Güney Amerika	<i>Culex, Aedes, Mansonia, Psorophora, Deinocerites</i>

Ansefalit nedeni arbovirüsler - Alphavirüs

- Özgül bir sivrisinek veya kene türü ile bulaşır
- Rezervuar (kuşlar, yarasalar) - vektör - duyarlı hayvan/insan
- İnsanlar ve beygirler “dead-end host”
- Genelde asemptomatik (1/1000)
- Çocuklarda ciddi seyretme eğiliminde
- Ansefalit gelişenlerde ölüm %30-35, sekel oranı yüksek (DBA)

Ansefalit nedeni arbovirüsler (Alphavirüs) - Tanı

- Akut ve iyileşme dönemlerine ait serumlarda 4 misli titre artışı (serokonversiyon)
- BOS, kan veya dokulardan virüs izolasyonu, viral antijen saptanması veya viral genomik dizinlerin saptanması
- BOS'ta virüse karşı IgM tipi antikorların varlığı
- Hasta serumlarında tek başına IgM tipi antikorların bulunması yeterli değildir, nötralizasyon veya hemagglütinasyon önlenim testleri gibi değişik yöntemlerle IgG tipi antikorların varlığı

Ansefalit nedeni arbovirüsler

- Alphavirüs

- Günümüzde;
 - At sayısındaki azalma
 - Atların aşılınması
 - Etkili vektör kontrolü ile olgu sayısı azalmıştır (ABD'de 1964'ten beri 250 doğrulanmış vaka)
- Aerosollerle bulaşabilmesi nedeniyle potansiyel biyoterörizm ajanları
- Laboratuvar bulaşı mümkün
- Bölgemiz için önem taşımazlar

Table 27.1 Arboviruses causing encephalitis

Virus and disease	Geographic distribution	Vector for human infection	Vertebrate reservoir	Severity of infection
Easter equine encephalitis (alphavirus)	USA (Atlantic Gulf states)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	50% case fatality
Western equine encephalitis (alphavirus)	USA (west of Mississippi)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	Up to 2% case fatality
West Nile encephalitis (flavivirus)	Africa, Europe, Central Asia, USA	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 5% case fatality
St Louis encephalitis (flavivirus)	USA (Southern, Central and Western States)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds	10% case fatality
California encephalitis (bunyavirus)	USA (Northern and Central States)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Small mammals	Fatalities rare
Japanese encephalitis (flavivirus)	Far East, South East Asia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds, pigs	Greater than 10% case fatality
Murray valley encephalitis (flavivirus)	Australia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 70% case fatality
Tick-borne encephalitis (flavivirus)	Eastern Europe	Tick	Mammals, birds	Up to 10% case fatality (variable)
Venezuelan encephalitis (alphavirus)	Southern USA, Central and South America	Mosquito	Rodents	70% case fatality (cases rare)
Powassan (flavivirus)	USA, Canada	Tick	Rodents	Cases rare

The great majority of infections are either subclinical or are associated with non-specific febrile illness (e.g. 70% case fatality in encephalitis due to Venezuelan encephalitis virus, but only 3% develop encephalitis).

Table 27.1 Arboviruses causing encephalitis

Virus and disease	Geographic distribution	Vector for human infection	Vertebrate reservoir	Severity of infection
Easter equine encephalitis (alphavirus)	USA (Atlantic Gulf states)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	50% case fatality
Western equine encephalitis (alphavirus)	USA (west of Mississippi)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds, horses (dead-end hosts)	Up to 2% case fatality
West Nile encephalitis (flavivirus)	Africa, Europe, Central Asia, USA	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 5% case fatality
St Louis encephalitis (flavivirus)	USA (Southern, Central and Western States)	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Wild birds	10% case fatality
California encephalitis (bunyavirus)	USA (Northern and Central States)	<i>Aedes</i> spp. mosquitoes	Small mammals	Fatalities rare
Japanese encephalitis (flavivirus)	Far East, South East Asia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds, pigs	Greater than 10% case fatality
Murray valley encephalitis (flavivirus)	Australia	<i>Culex</i> spp. mosquitoes	Birds	Up to 70% case fatality
Tick-borne encephalitis (flavivirus)	Eastern Europe	Tick	Mammals, birds	Up to 10% case fatality (variable)
Venezuelan encephalitis (alphavirus)	Southern USA, Central and South America	Mosquito	Rodents	70% case fatality (cases rare)
Powassan (flavivirus)	USA, Canada	Tick	Rodents	Cases rare

The great majority of infections are either subclinical or are associated with non-specific febrile illness (e.g. 70% case fatality in encephalitis due to Venezuelan encephalitis virus, but only 3% develop encephalitis).

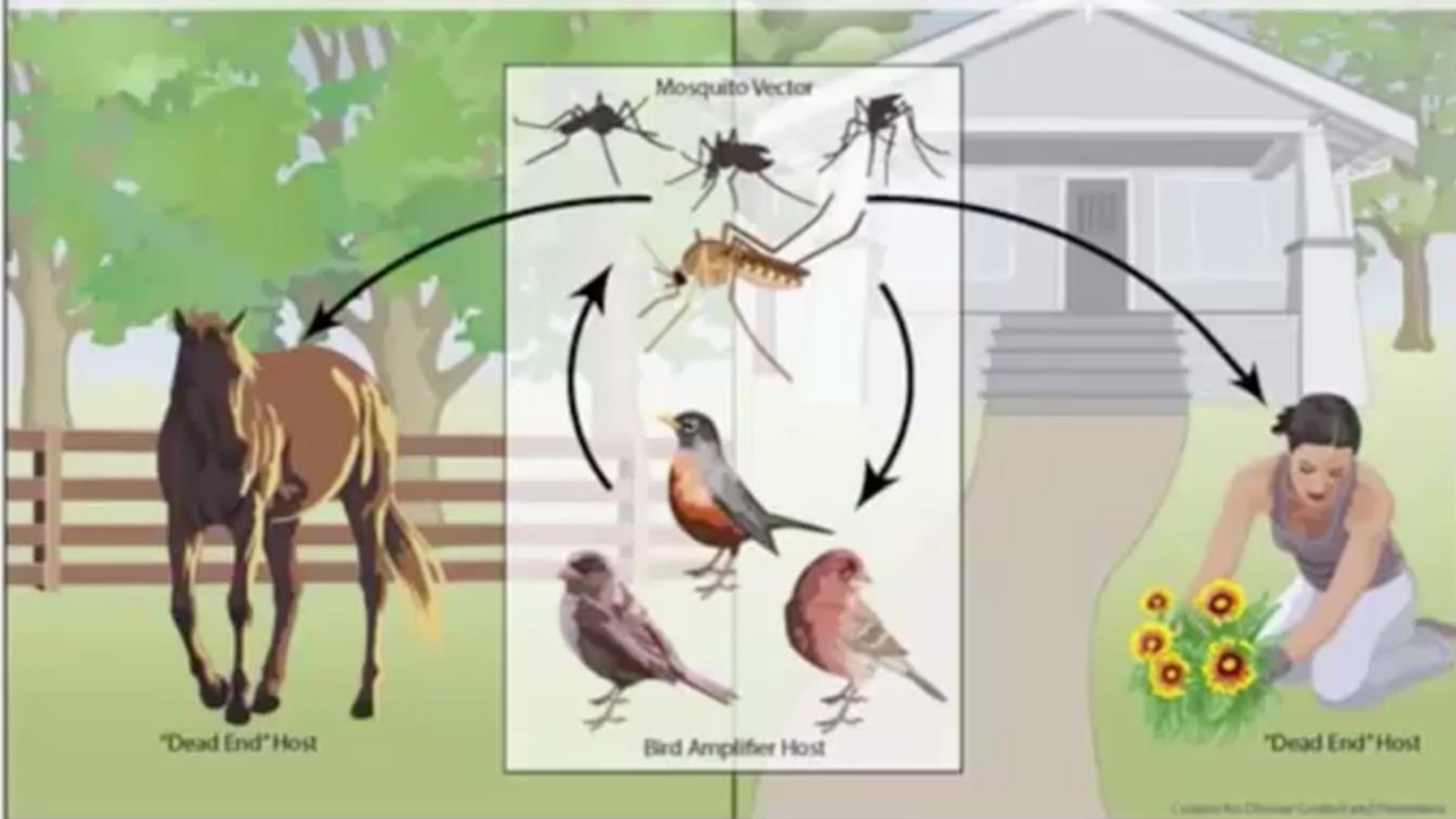
Batı Nil Humması (BNH)

- *Culex* cinsi sivrisinekler
- Akut, hafif bir hastalık
- **%80 belirtisiz**
- Hastalığın endemik olduğu bölgelerde enfeksiyon oranı yüksek, klinik bulgular silik

West Nile Virus Transmission Cycle

In nature, West Nile virus cycles between mosquitoes (especially *Culex* species) and birds. Some infected birds, can develop high levels of the virus in their bloodstream and mosquitoes can become infected by biting these infected birds. After about a week, infected mosquitoes can pass the virus to more birds when they bite.

Mosquitoes with West Nile virus also bite and infect people, horses and other mammals. However, humans, horses and other mammals are 'dead end' hosts. This means that they do not develop high levels of virus in their bloodstream, and cannot pass the virus on to other biting mosquitoes.



Batı Nil Humması (BNH)

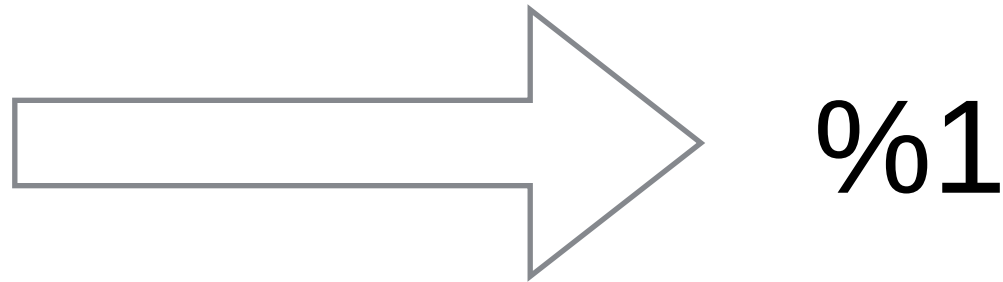
- %20 olguda;
 - 3-6 günlük bir kuluçka dönemi
 - Ateş, halsizlik, yorgunluk
 - Baş ağrısı, kas-eklem ağrısı
 - Retroorbital ağrı
 - Lenfadenopati
 - Hafif bir kızamığa benzer, daha çok göğüs, sırt ve kollarda, makülopapüler döküntü



Ferguson D, et al. Characteristics of the rash associated with West Nile Virus Fever. Clin Infect Dis 2005;41:1204

Batı Nil Humması (BNH) - Nöroinvaziv hastalık

- Ansefalit
- Menenjit
- Flask paralizi



- Virüsle yeni tanışan toplumlarda ve yaşlılarda daha sık
- Endo-epidemik bir bölgede

Ateş + menenjit/ansefalit + Flask paralizi = BNH? (Batı Nil Polyomiyeliti)

- Erişkinlerde %2-10 mortalite

Batı Nil Humması (BNH) - Nöroinvaziv hastalık

- **Flask paralizi**
 - Paralizi asimetriktir
 - **Menenjit veya ansefalit belirtileri olmadan da gelişebilir**
 - Kasılmalar, serebellar ataksi ve optik nörit

Batı Nil Humması (BNH) - Tedavi

- Özgül bir tedavisi yok
- Destek tedavisi, antiödem
- Komada olan ansefalitli iki hastaya verilen interferon alfa 2b'nin etkili olduğu görülmüş
- Ribavirin; in vitro olarak etkili
- İsrail'de, nöroinvazif hastalığı olan bazı hastalarda etkisiz ve belki de zararlı olduğu

Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011.

Kalaycioglu H¹, Korukluoglu G, Ozkul A, Oncul O, Tosun S, Karabay O, Gozalan A, Uyar Y, Caglayik DY, Atasoylu G, Altas AB, Yolbakan S, Ozden TN, Bayrakdar F, Sezak N, Pelitli TS, Kurtcebe ZO, Aydın E, Ertek M.

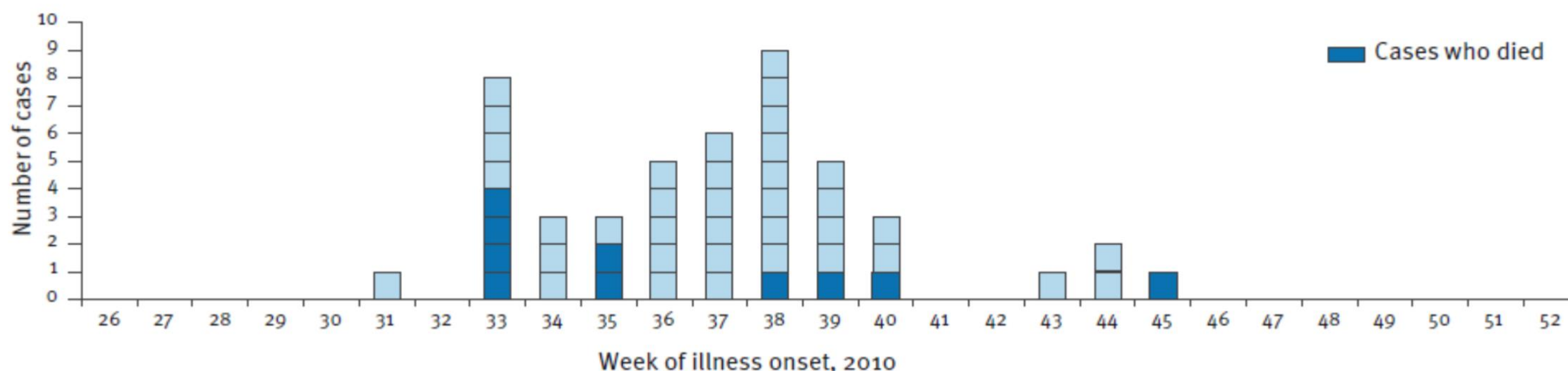
Author information

Abstract

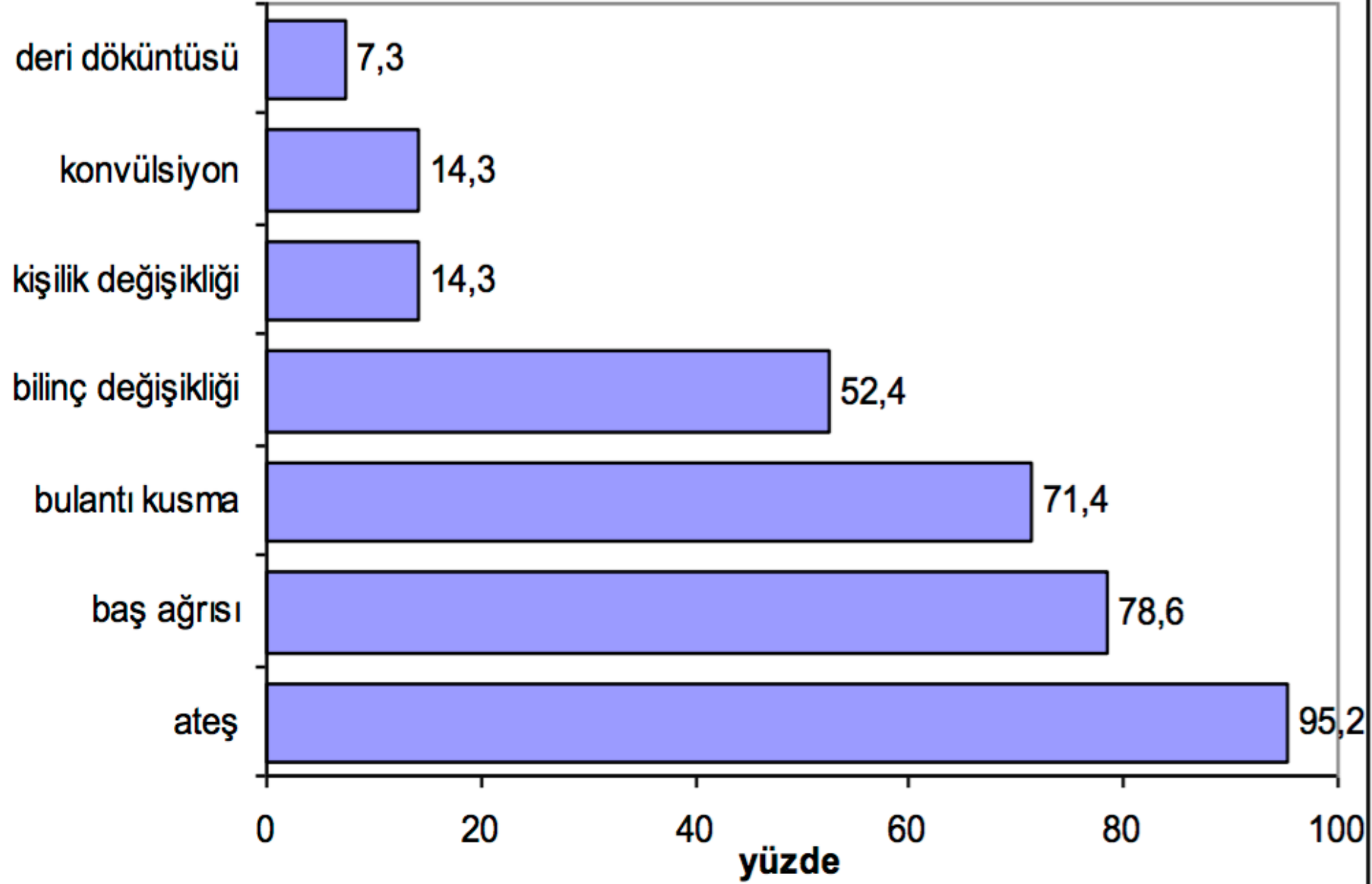
In 2010, 47 human cases of West Nile virus (WNV) infection, including 12 laboratory-confirmed and 35 probable cases, were identified in Turkey. These were the first cases detected during routine surveillance. The patients were from 15 provinces, mainly located in the western part of the country. Incidence was 0.19/100,000 with a maximum of 1.39 in Sakarya province. Forty of the total 47 cases showed neuroinvasive manifestation. Median age was 58 years with a range of four to 86. Ten of the patients died. Enhanced surveillance in humans and animals and mosquito control measures were implemented. The WNV infections were included in the national notifiable diseases list as of April 2011. In 2011, three probable and two confirmed cases of WNV infection were diagnosed in provinces where infections had been detected in the previous year, supporting a lower activity than 2010. However, detection of WNV infections in humans in 2010 and 2011 consecutively, may indicate that WNV has become endemic in the western part of Turkey. Field epidemiological studies were undertaken to understand more about the nature of infection in Turkey.

FIGURE 1

Reported cases of West Nile virus infections by onset of illness, Turkey, 28 June–31 December 2010 (n=47)



Semptomların görülme yüzdesi



Batı Nil Humması (BNH) - İzmir Olguları

Özellik/Olgu	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş/Cinsiyet	42/E	51/E	56/E	59/E
Başvuru tarihi	29.08.2010	22.09.2010	21.09.2010	15.10.2010
Yaşadığı yer	İzmir	Balıkesir	İzmir	İzmir
Seyahat öyküsü	Manisa (Çalışıyor)	Yok	Söke, Marmaris	Kuşadası
Mesleği	Müteahhit	Çiftçi	Fotoğraf Sanatçısı	Mühendis
Ateş	+	+	+	+
Döküntü	+	+	-	-
Nörolojik bulgu	-	-	+	+

Alp-Çavuş S ve ark. Batı Nil Ateşi:Türkiye’de bildirilen ilk salgının devamında kliniğimize başvuran dört olgu . 15.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı 2011;S181

Batı Nil Humması (BNH) - İzmir Olguları

Özellik/Olgu	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Kan Beyaz Küre Sayısı(/mm ³)	3800	12100	16900	15700
Hb (g/dl)	15.7	12.4	13.0	13.0
Trombosit (/mm ³)	107000	235000	175000	252000
CRP (0.1-8.2 mg/L)	36	103	62	8.4
Sedimentasyon (mm/h)	5	34	54	27

Alp-Çavuş S ve ark. Batı Nil Ateşi: Türkiye’de bildirilen ilk salgının devamında kliniğimize başvuran dört olgu . 15.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı 2011;S181

Batı Nil Humması (BNH) - İzmir Olguları

Özellik/Olgu	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
ALT (0-55 U/L)	32	98	42	34
AST (5-34 U/L)	51	145	53	17
CK (30-200 U/L)	762	35	50	607
LDH (125-243 U/L)	308	515	385	316
Batı Nil Virüsü ELISA IgM/IgG	+/+	+/+	+/+	+/+

*

Alp-Çavuş S ve ark. Batı Nil Ateşi:Türkiye’de bildirilen ilk salgının devamında kliniğimize başvuran dört olgu.

15.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı 2011;S181

Kene Kaynaklı Ansefalit

- Avrupa ve Asya'da görülen en ciddi nörolojik enfeksiyonlardan biri
- 1. Avrupa alt tipi (daha önce Orta Avrupa ansefalit virüsü, Kumlinge's hastalığı, Difazik süt ateşi)**
 2. Sibirya alt tipi (daha önce Batı Sibirya ansefalit virüsü, Vasilchenko virüsü)
 3. Uzak Doğu alt tipi (daha önce Rus İlkbahar-Yaz ansefalit virüsü)

Kene Kaynaklı Ansefalit

- Avrupa alt tipi Balkanlarda ve çevre ülkelerde görülür
- Vektör ***Ixodes ricinus*** ve ***Ixodes persulcatus***
 - Rezervuar fare, kirpi, yarasalar, göçmen kuşlar
 - Enfekte kenelerin erken uzaklaştırılması ansefaliti engellemeyebilir
- Çiğ keçi, koyun ve inek **sütü ve peynirleri** ile de bulaşır (pH 1.42-9.19)
- Laboratuvarda solunum yolu ile bulaş?
- Ege bölgesinde kırsal alanlarda yaşayanlar arasında;
 - HAÖ testi ile %1.48
 - Nötralizasyon testi ile %1.21 pozitif

Kene Kaynaklı Ansefalit

- Semptomatik enfeksiyon oranı 1/250: Yaş, nötralize edici Ab oranı şiddeti belirler, CCR5 delta 32 alel geni predispozan
- **Bifazik seyirlidir, 7-14 gün enkübasyon süresi**
 - İlk dönemde grip benzeri belirtiler görülür ve kendiliğinden iyileşir
 - Ateş, baş ağrısı, kas-eklem ağrısı, bulantı-kusma, halsizlik, kırıklık

Kene Kaynaklı Ansefalit

- 2-10 gün sonra %70'i ikinci evreye girer
- Menenjit (%50), meningoansefalit (%40), meningoansefalomiyelit, flask paralizi
 - Bulbus, pons, serebellum, talamus, bazal gangliyonlar, medulla spinalis
- Bilinç bulanıklığı, hemiparezi, hemipleji, kasılmalar

Kene Kaynaklı Ansefalit

- CRP, ALT, AST artışı, lökositoz, trombositopeni
- BOS'ta 100-300 hücre (medyan 60 hücre)
 - Başlangıçta PNL %60-70, sonra MNH %100
- Protein orta derece artmıştır
- Ölüm oranı %1-4, nörolojik sekeller sık (%30)
- Tanıda ikinci fazda **capture EIA ile IgM ve IgG**, nötralizasyon testleri
- PZR ve hücre kültürü erken dönemde
- Semptomatik tedavi
- Aşısı vardır, çapraz koruma sağlar (3 doz ve 3 yıl sonra rapel, 5 yılda bir tekrar) %96-99 koruma

Tataarcık Ateşı (Sandfly fever)

- Üç gün ateşı (“Three-day fever”)
- Papatasi ateşı (“Pappataci fever”)
- Flebotomus ateşı (“Phlebotomus fever”)

Tataarcık Ateşi

- Bunyaviridae ailesinden, **Phlebovirüs** genusu
- Tataarcıklarla bulaşır
- Endemik bölgelerde yüksek seroprevalans
 - Asemptomatik?

Tatarcık Ateşi

Flebovirüs genusu

Sandfly fever grup (SF); 55 serotip

- Sandfly Sicilian virüs (SFSV)
- Sandfly Naples virüs (SFNV)
- Sandfly Cyprus
- Sandfly Toscana virüs (TOSV)
- Sandfly Punta Toro virüs (PTV)
- Rift Valley Fever (RVFV)

Tatarcık Ateşı

- Ege bölgesinde 1074 serum örneğinde Napoli ve Sicilya tiplerine karşı %28.3 ve %5.02 pozitiflik
- Aydın-Olukbaşı ve Akbük'te 176 serum örneğinde ELISA ile Toskana virüsüne karşı %36.3 ve %40.1

Serter D. Ege Tıp F Dergisi;1979;18:251

Özbel Y. Microbiologica Balcanica 2003.

Tatarcık Ateşi - Klinik bulgular

3-6 gün inkübasyondan sonra;

- Yüksek ateş (39-40 C)
- Baş ağrısı
- Kas ağrısı
- Bilinç değişiklikleri, parezi
- Fotofobi, retroorbital ağrı
- İshal (genelde 1 gün süren) ya da abdominal rahatsızlık

Tatarcık Ateşi - Tanı

- BOS'ta IgM
- Serumda 4 katlık IgG titre artışı
- BOS, kan ve dokudan virüs, antijen veya genomik sekans izolasyonu

Klin Padiatr. 1997 Nov-Dec;209(6):377-9.

[Pappataci fever].

[Article in German]

Becker M, Zielen S, Schwarz TF, Linde R, Hofmann D.

Zentrum der Kinderheilkunde der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt.

Abstract

Sandfly fever virus is known to cause pappataci fever. The sandfly fever virus belongs to the Genus Phlebovirus (family: Bunyaviridae) and is endemically found in areas of South Europe, Asia and Africa. In Germany, pappataci fever is only described in connection with travelling to endemic areas. We report on a 15 year-old girl suffering from sandfly fever virus infection after vacation in Turkey. The initial symptoms started with fever for about three days, frontal headache, nausea and arthralgia. After a short time of clinical improvement symptoms recurred and our patient entered hospital with signs of severe meningitis. Liquor analysis showed a lymphocytic meningitis. Due to multiple insect bites on her legs sandfly fever was suspected. Blood analysis confirmed an acute infection with sandfly virus Sicilian from which she completely recovered. ELISA and immunoblot analysis revealed an infection with sandfly virus serotype Sicilian, which was not encountered with meningitis so far. Our case report illustrates that due to increased tourism sandfly fever virus infection has to be considered as a cause of aseptic meningitis in travellers.

PMID: 9445923 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Arbovirüs	Hastalık	Enkübasyon süresi	Belirtiler	Belirti süresi	Komplikasyonlar	Olgu fatalite hızı	Vektör(ler)	Primer Konak	Coğrafi Dağılımı	Hayat boyu bağışıklık sağlar mı?
Dengue Virüsü	Dengue ateşi	3–14 gün	Asymptomatic in most cases; fever, headache, rash, muscle, and joint pains	7–10 days	Shock , internal bleeding, and organ damage	<1% with treatment, 1-5% without; about 25% in severe cases	<i>Aedes</i> mosquitoes, especially <i>Aedes aegypti</i>	Humans	Near the equator globally	Varies ^[note 1]
Japon Ansefalit Virüsü	Japon Ansefaliti	5–15 gün	Asymptomatic in most cases; fever, headache, fatigue, nausea, and vomiting		Encephalitis, seizures, paralysis, coma, and long-term brain damage	20-30% in encephalitis cases	Culex mosquitoes, especially Culex tritaeniorhynchus	Domestic pigs and wading birds	Southeast and East Asia	Yes
Kene Kaynaklı Ansefalit Virüsü	Kene Kaynaklı Ansefalit	7–14 gün	Fever, headache, muscle pain, nausea, vomiting, meningitis, and encephalitis		Paralysis and long-term brain damage	1-2%	Ixodes scapularis , Ixodes ricinus , and Ixodes persulcatus	Small rodents	Eastern Europe and Southern Russia	Yes
Batı Nil Virüsü	Batı Nil Humması, Ateş, Ansefalit	2–15 gün	Asymptomatic in most cases; fever, headache, fatigue, nausea, vomiting, rash	3–6 days	Swollen lymph nodes, meningitis, encephalitis, acute flaccid paralysis	3-15% in severe cases	Culex mosquitoes	Passerine birds	North America, Europe, West and Central Asia, Oceania, and Africa	Yes
Sarı Humma Virüsü	Sarı Humma	3–6 gün	Fever, headache, back pain, loss of appetite, nausea, and vomiting	3–4 days	Jaundice, liver damage, gastrointestinal bleeding,	3% in general; 20% in cases with severe complications	Aedes mosquitoes, especially Aedes aegypti	Primates	Tropical and subtropical regions of South America	Yes

Arbovirüslerin ayırıcı tanısı

- Parvovirüs
- Rubella
- Kızamık
- Leptospiroz
- Sıtma
- Riketsiyoz
- Grup A streptokok
- Enterovirüsler

Arbovirüs enfeksiyonu ön tanısı ile başvuran hastada yapılması önerilen testler

- Hemogram
- Biyokimya (KCFT, BFT)
- Kanama zamanları
- PA AC grafisi
- Arbovirüs PZR, EIA
- KKKA
- Hanta
- Leptospiroz
- Brusella ve Salmonella Agl. testleri

Deneyysel tedaviler

- Phthalyl-thiazole ve phenoxymethyl-thiosemicarbazone, Sarı Humma (%60) ve Saint Louise ansefalit virüsleri (%75) in vitro viral replikasyonu azalmış, hücrelerde minimal toksisite görülmüş
- Niclosamide ve nitazoxanide, Chikungunya virüsünün sitopatik etkisini engellemiş, hücreye virüs girişini ve hücreden hücreye transferini engellemiş, geniş bir anti-arbovirüs etkisi göstermiştir (2 alfa virüsü olan Sindbis ve Semliki orman virüsü dahil)

Biomed Pharmacother. 2017 Jan 6;87:381-387.

Antiviral Res. 2016 Nov;135:81-90.

Dengue Virus Envelope Dimer Epitope Monoclonal Antibodies Isolated from Dengue Patients Are Protective against Zika Virus.

Swanstrom JA¹, Plante JA¹, Plante KS², Young EF³, McGowan E⁴, Gallichotte EN³, Widman DG¹, Heise MT⁵, de Silva AM⁴, Baric RS⁶.

- Dengue hastalarından elde edilen monoklonal Ab, hücre kültüründe ZIKV'yi nötralize ettiği ve letal fare modelinden koruyucu olduğu gösterilmiş
- Ciddi ZIKV enfeksiyonları için bir tedavi seçeneği olabileceği ve DENV aşısının ZIKV için de çapraz koruma sağlama potansiyeli
- Sadece ZIKV için değil, mikrosefali yapan diğer virüsler için de örnek teşkil edebilir (CMV, Rubella)

Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses.

Varghese FS¹, Kaukinen P¹, Gläsker S², Bespalov M³, Hanski L⁴, Wennerberg K³, Kümmerer BM², Ahola T⁵.

- Doza bağlı olarak CHIKV, Semliki, Sindbis virüs replikasyon inhibisyonu
- Abamectin ve ivermectin, ayrıca Sarı Humma virüsüne de etkili

Dengue and chikungunya viruses in plasma are effectively inactivated after treatment with methylene blue and visible light.

Fryk JJ¹, Marks DC¹, Hobson-Peters J², Prow NA^{2,3}, Watterson D², Hall RA², Young PR², Reichenberg S⁴, Sumian C⁵, Faddy HM^{6,7}.

- THERAFLEX MB-Plazma sistemi, 4 illüminasyon şiddetinde 20, 40, 60, and 120 (standart doz) J/cm(2) denenmiş
- DENV ve CHIKV düzeylerinde 4.46 log düşüş
- 60 J/cm(2)'de kalan virüs miktarı kitin saptama miktarında bulunmuş
- Güvenli kan tx için bir seçenek olabilir

Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination.

Aubry M¹, Richard V¹, Green J², Broult J³, Musso D¹.

- İnaktivasyon sonrası hücre kültürü enfekte olmamış
- Bir pasajdan sonra replikatif virüs yok
- İkinci pasaj sonrası RNA negatif bulunmuş

Korunma

- Sürveyans
- Vektör kontrolü
- Halkın eğitimi
- Sivrisinek beslenme alanlarının azaltılması
- Uygun kıyafet seçimi
- Böcek kovucular
- Riskli davranışlardan kaçınma
- Aşı