

# Önemli Zoonozların Laboratuvar Tanısı

Çiğdem Arabacı\*, Funda Şimşek\*\*, İsmail Türköz\*\*

\*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, \*\* Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

## ÖZ

Enfeksiyon hastalıkları alanında zoonotik enfeksiyonlar tanı ve tedavi olanaklarının artmasına rağmen, özellikle uluslararası seyahatin artması, iklim değişikliği gibi nedenlerle yineleyen salgınlar halinde devam etmektedir. Etiyolojilerine göre viral, bakteriyel, fungal ve paraziter olmak üzere sınıflandırılabilir. Dünya genelinde önemli mortalite ve morbiditeye neden olması nedeniyle zoonotik enfeksiyonlara yaklaşımın bilinmesi önemlidir. Bu makalede, önemli zoonozların laboratuvar tanısında izlenecek basamaklar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** enfeksiyon, tanı, zoonoz

## ABSTRACT

### **The Laboratory Diagnosis of Important Zoonotic Infections**

Although better and more advanced diagnosis and treatment possibilities introduced during recent years, zoonotic infections are still recurrent epidemic due to reasons such as increase of international travels and changes of climate. According to their etiology, they can be classified as viral, bacterial, fungal and parasitic. It is important to be aware of zoonotic infections because of their worldwide mortality and morbidity effect. In this article, the steps of laboratory diagnosis were reviewed.

**Keywords:** infection, diagnosis, zoonosis

## Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), insanlarda yüksek oranda ölümle seyreden, çoğunlukla kenelerle ve enfekte canlıların kan ve vücut sıvılarıyla temas sonucunda bulaşabilen, kanamalarla seyreden bir hastalıktır <sup>(1)</sup>. Hastalık Afrika, Güney Doğu Avrupa ve Asya'daki birçok ülkede endemik olarak görülmektedir. Virüsün coğrafi dağılımı vektör kenenin dağılımı ile paralellik göstermektedir. Türkiye'de ilk olgular 2002 yılında Tokat ilinden bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002-2015 yılları arasında toplam 8765 KKKA olgusu bildirilmiş ve bunlardan 425'i yaşamını kaybetmiştir <sup>(2)</sup>. Olgular çoğunlukla, Karadeniz bölgesinin iç kısımları, Orta ve Doğu Anadolu'nun kuzey ve orta bölgelerinde görülmekle birlikte, Türkiye'nin pek çok iline dağılım göstermektedir. Olguların büyük kısmı Mart ayı başından Ekim sonuna kadar, özellikle kenelerin aktif oldukları Haziran-Temmuz aylarında kaydedilmiştir. Olgu-ölüm oranı %5'tir <sup>(3)</sup>. KKKA virüsünün vektörü kenelerdir. Türkiye'de ana vektör kene türü *hyalomma marginatum*'dur. KKKA ülkemizde bildiri zoonoz hastalıklar listesinde yer almaktadır <sup>(4)</sup>.

**Etken:** KKKAV, *Bunyaviridae* ailesi içinde yer alır. *Nairovirus* cinsinden tek sarmallı negatif polariteli RNA virüsüdür. Virüsün RNA'sı 3 segmentten oluşur (S,L,M). Segmentler genetik olarak, nükleotid ve amino asit düzeyinde birbirlerinden farklılık gösterir. KKKAV, coğrafi bölgelere göre değişik dağılım özellikleri gösteren 6 ya da 7 genetik gruba ayrılmaktadır <sup>(1)</sup>. Türkiye'de iki genetik gruba ait virüsler dolaşmakla birlikte, salgından yalnızca gruplardan birine ait virüsler sorumludur <sup>(5)</sup>.

Epidemiyoloji; doğadaki rezervuarları, evcil omurgalı hayvanlar (sığırlar, koyun ve keçiler) ve küçük omurgalıları (tavşan, kirpi vb.). Virüs hayvanlarda hastalığa yol açmadan geçici viremi yapar. Vektör, Türkiye ve Güney Avrupa'da en başta *hyalomma marginatum* olmak üzere sert kenelerdir. Hastalığın yayılışı ve virüsün evrimi kenelerin coğrafi dağılımı ve evrimiyle paralellik göstermektedir. Olgular genellikle, yaban hayvanları ile evcil hayvanların ortak yaşam alanları olan yarı ormanlık bölgelerde görülmektedir <sup>(6)</sup>.

**Bulaşma yolları:** Virüs, enfekte kenelerin kan emmesi ve ya enfekte olmuş insan ya da hayvanların kan ve

**Alındığı Tarih:** 13.08.2016

**Kabul Tarihi:** 13.10.2016

**Yazışma adresi:** Dr. Çiğdem Arabacı, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, İstanbul  
**e-posta:** alparabaci@yahoo.com

dokuları ile temas sonucunda bulaşır. Ayrıca enfekte kan veya vücut sıvıları ile ya da bunlarla kontamine olmuş tıbbi aletlerle doğrudan teması sonucu hastane-kaynaklı bulaşma da söz konusudur <sup>(1,7)</sup>.

Risk grupları; endemik bölgelerde çiftçiler ve hayvancılıkla uğraşanlar, mezbaha işçileri, veterinerlerdir. Etin pişirilmesi ile bulaş önlenir. Kanamalı hastalara bakım veren sağlık çalışanları da riskli meslek grubudur. Hava yoluyla geçiş söz konusu değilse de kanamalı hastalarla yakın temas durumunda aerosol yoldan bulaş bildirilmiştir. Laboratuvar çalışanları bir diğer önemli risk grubudur. KKKAV enfekte kişilerin ve hayvanların kan, serum, BOS ve dokularında bulunur. Virüs, hasarlı deri aracılığıyla temas sonucu vücuda girebilir. Özellikle kesici-delici alet yaralanmaları ile ilişkili laboratuvar kaynaklı enfeksiyon riski yüksektir. Endemik bölgelerde, açık havada yapılan aktivitelerde (piknik, doğa gezileri vb.) bulunanlar risk altındadırlar <sup>(8)</sup>.

**Klinik bulgular:** Enfekte olanlarda hastalık gelişme olasılığı 0.215'tir, yani, enfekte olan her beş kişiden birinde hastalık gelişmektedir. Ağır KKKAV enfeksiyonları tipik olarak 4 ana döneme ayrılır: İnkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönemleri.

İnkübasyon dönemi, 1-9 gündür, 14 güne kadar uzayabilir. Hafif seyirli olgularda klinik tablo özgül olmayan bulgu ve belirtilerle başlar. IgM sınıfı antikorlar 1. haftanın sonunda pozitifleşmeye başlar ve birkaç ay boyunca pozitif kalır; IgG sınıfı antikorlar daha geç ortaya çıkar ve en az 5 yıl pozitif kalır. Ağır olgularda antikor yanıtı olmayabilir, sağ kalanlarda 9. günden sonra antikorlar pozitifleşmeye başlar. İlk 7-10 gün viremi olur, 16. güne kadar uzayabilir.

Prehemorajik dönem, ani ateş yükselmesi (39-41°C), baş ağrısı, miyalji, baş dönmesi ile karakterizedir. Ateş ortalama 4-5 gün sürer. Diğer belirtiler, ishal, bulantı ve kusmadır. Yüz, boyun ve göğüste hipermi, konjonktivit bu dönemde görülür, 1-7 gün sürer.

Hemorajik dönem kısadır, hızlı gelişir ve genellikle hastalığın 3. ve 5. günlerinde başlar. Kanama bulguları; peteşi, mukoza ve derideki büyük hematomlardır. Vajina, dişeti ve beyin kanamaları bildirilmiştir. En sık görülen kanamalar burun, gastrointestinal sistem (hematemez, melena ve intraabdominal), genital (vajinal), üriner sistem (hematüri) ve solunum yolları

(hemoptizi) kanamalarıdır. Ayrıca atipik kanamalar da görülebilir. Hastaların 1/3'ünde karaciğer ve dalak büyüklüğü bildirilmiştir. Ölümün çoğu hemorajik dönemde gerçekleşmektedir.

Konvalesan dönem hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Bu aşamada, hastalar zayıf nabız, taşikardi, iştih kaybı ve hafıza ve saç kaybı olabilir. Hastanede kalma süresi yaklaşık 9-10 gündür. Hastalığın relapsı yoktur <sup>(9,10)</sup>.

KKKAH erken tanısı, yüksek mortalitesinin olması nedeniyle önemlidir. Bu amaçla ilk enfeksiyonun tanımlandığı 2003 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı, olgu tanımı kriterleri ve sürveyans çalışmalarını başlatmıştır.

**Standart olgu tanımı:** Anamnezinde ani başlayan, ateş, halsizlik, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, eklem ağrısı, ishal gibi belirtilerin bulunduğu bir kişide ke-neyle temas veya kene tutunma öyküsü, hayvanla temas öyküsü, kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde kırsal alana seyahat öyküsü varlığında; laboratuvar da başka bir nedenle açıklanamayan lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanmış olması ve şu destekleyici bulgulardan en az ikisinin bulunması ile karakterize hastalık: hemorajik ya da purpurik döküntü, epistaksis, hematemez, hemoptizi, melena, diğer hemorajik semptomlar

Olgu sınıflaması:

Şüpheli olgu: Klinik tanımlamaya uyan ve başka bir nedenle açıklanamayan olgu.

Olası olgu: Bir bölgede herhangi bir nedenle açıklanamayan birden fazla olgunun görülmesi halinde destekleyici bulgular olmasa da klinik tanımlamaya uyan olgu.

Kesin olgu: (a) Klinik tanımlamaya uyan ve yukarıda belirtilen laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış olgu veya (b) kesin tanı almış bir olgu ile epidemiyolojik olarak bağlantısı olan olgu <sup>(4,12)</sup>.

**Laboratuvar tanısı:** Klinik (ani başlayan ateş ve genel enfeksiyon bulguları ile birlikte hemorajik belirtiler) ve epidemiyolojik özellikleri ile (keneye temas, kene tutunması, hayvanla temas, kırsal kesimde yaşama veya son iki hafta içinde endemik bölgelere seyahat öyküsü) bir kişide çok yüksek olasılıkla KKKA akla

gelse de kesin tanı mikrobiyolojik incelemeye dayalıdır. KKKK viral enfeksiyon için önemli ayırıcı tanıda, riketsiyoz gibi bakteriyel enfeksiyonlar (kene kaynaklı tifüs ve Afrika kene ısırması ateşi), leptospirozis ve borreliyozu (nükseden ateş) yanı sıra diğer enfeksiyonlar, örneğin meningokok enfeksiyonları, hantavirus kanamalı ateşi, sıtma, sarı humma, Dang ateşi vb. enfeksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

KKKAV risk grubu 3 olarak sınıflandırılan bir mikroorganizmadır. Ölümle sonuçlanabilen ciddi enfeksiyonlara yol açabilen bu organizmalarla laboratuvar kaynaklı enfeksiyon için yüksek risk vardır. Parenteral ve aerosol ile bulaşmaya bağlı laboratuvar enfeksiyonları bildirilmiştir<sup>(13,14)</sup>. Hücre kültürü, hayvan deneyleri ve vektör çalışmaları en az BGD3 laboratuvar şartlarında ve sertifikalı bir sınıf-IIA BGK içinde yapılır. Serolojik ve moleküler tanı BGD2 laboratuvarlarında gerçekleştirilebilir. Serum ve diğer enfeksiyöz materyal ile çalışırken kesici-delici yaralanmasına karşı önlem alınmalıdır.

Hastalığın erken döneminde enfeksiyonunun özellikle ilk iki hafta hızlı tanısında tercih edilecek yöntem NAAT (Real timePCR)'dir. KKKK için real-time PCR yöntemi oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Akut enfeksiyonda viral RNA varlığının gösterilmesi "kesin tanı" bulgusudur.

Serolojik incelemeler hastalığın daha geç, özellikle ikinci haftadan sonraki dönemlerinde tercih edilmektedir. Kuvvetli klinik şüphe ve erken dönem alınan örnekte moleküler test sonucunun negatif olması halinde daha sonra alınan ikinci örnekte serolojik incelemeler yapılabilir. Hastalığın yaklaşık 7. gününden sonra ELISA veya IFA tekniği ile IgM ve IgG antikorları saptanabilir düzeye ulaşmaktadır. Tek serum örneğinde IgM varlığının gösterilmesi "kesin tanı" bulgusudur. Akut enfeksiyonu gösterir. Enfeksiyondan sonra 4 ay sonra IgM saptanamaz düzeye iner. Çift serum örneğinde serokonversiyonun gösterilmesi (IgG için  $\geq 4$  kat titre artışı) "kesin tanı" bulgusudur. IgG antikorunun varlığı en az 5 yıl sürebilir.

Hücre kültürü; kan, vücut sıvıları veya doku örneklerinden virüsün izolasyonu için Vero E6, LLC-MK2, BHK-21, SW-13, CER hücre soyları kullanılmaktadır. Virüs hücre kültürlerinin duyarlılığı düşüktür. Virüsün çok az sitopatik etkisi vardır ya da hiç yoktur. Üreme, özgül monoklonal antikorlar ile IFA ile veya

moleküler yöntemlerle saptanır<sup>(4,7,9,11,12)</sup>.

**Tedavi:** Öncelik hastaların vital bulgularının stabil hale getirilmesidir. Erken destekleyici tedavi yaşam kurtarıcıdır. Bu amaçla anormal PT, aPTT ve INR değerleri olduğunda hastaların, hospitalize edilerek yakından izlenmesi gerekir. Gerekirse solunum desteği ve mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Gastrointestinal sistem kanamalarında profilaktik olarak oral veya intravenöz proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin, plazma transfüzyonu destekleyici diğer tedavi yöntemleridir<sup>(15)</sup>. Bugüne kadar KKKAH için, FDA tarafından onaylanmış spesifik bir antiviral ajan bulunmamaktadır. Bununla birlikte CDC, ribavirinin tedavide kullanılmasının muhtemel olduğunu bildirmiştir. Bugün için tedavide ve proflekside kullanılıyor olmasına rağmen, ribavirinin etkinliği hala tartışmalıdır. Ribavirin bir nükleosid analogudur ve replikasyonu inhibe eder. Deneysel çalışmalar ribavirin tedavisinin, KKKAV ile enfekte edilmiş infant farelerde virüs titresini azalttığını göstermiştir. KKKAH den iyileşen hastalardan elde edilen serumla atların immünizasyonu ile elde edilen gama globulin, hastalığın erken döneminde yararlı olabilir<sup>(12)</sup>.

**Korunma:** Keneler, KKKAH için bulaştırıcılık açısından önemli rol oynamaktadır. Endemik bölgede yaşayanlar kenelerin yoğun olduğu yerlerden kaçınma, düzenli olarak cilt ve elbiselerin kontrol edilmesi, DEET (N-diethyl-m toluamide) içeren kenesavarlar kullanma gibi kişisel koruyucu önlemler alınmalıdır. Viral hemorojik ateşe neden olan virüslerden Lassa virüsü, marburg virüsü, ebola virüsü, hanta virüsü, KKKHV insandan insana bulaşır. İnsandan insana bulaş kusma, diyare, şok ve hemorojenin görüldüğü son evrededir<sup>(16)</sup>. Bu nedenle tüm hastalar tek kişilik odalarda izole edilmelidir. Tüm sağlık personeli bu konuda bilgilendirilmelidir<sup>(15,17)</sup>. İnvaziv girişimlerden olabildiğince kaçınılmalı, genel koruyucu ekipmanlar (eldiven, önlük, koruyucu gözlük, maske vb.) kullanılmalıdır KKKK hastalarının kanına veya kontamine iğnesine maruz kalan kişilere oral ribavirin profleksisi önerilmektedir<sup>(1)</sup>. Penetran yaralanmalarda sabunlu su ve etanol ile bölge yıkanmalı ve yaralanan kişi 14 gün gözetim altında tutulmalıdır. Günde iki kez ateşi ölçülerek not edilmeli ve 38.3°C den yüksek ateş saptandığında ribavirin tedavisine başlanmalıdır<sup>(18)</sup>.

Güvenli ve efektif bir KKKAH aşısı bulunmamakta-

dır. Bulgaristan'da fare beyininde virüs üretimi sonrası formalinle inaktif edilmiş bir aşı geliştirilmiştir. Aşıyla yüksek antikor titresi oluşturmaya rağmen, aşı üretimi yapan teknoloji oldukça eski ve geçerliliği tartışmalıdır <sup>(19)</sup>. KKKHV M genomuna karşı DNA aşısı geliştirilmiştir, ancak hayvanlarla yapılan deneylerde immünolojik yanıt oluşmamıştır <sup>(20)</sup>.

### **Ebola Virüs Hastalığı (EVH)**

Ebola virüsünün (EV) neden olduğu, yüksek mortalitenin görüldüğü, akut başlangıçlı, yüksek ateş, gastrointestinal semptomlar ve kanamayla seyredilen bir hastalıktır. EVH, ilk kez 1976 yılında Nzara (Güney Sudan) ve Yambuku (Kongo Demokratik Cumhuriyeti) da görülmüştür. Ebola Nehri yakınlarındaki bir köyde başlayan ikinci salgından dolayı bu isimle anılmaktadır. Klinik tablo ebola hemorajik ateşi olarak adlandırılmakla birlikte, 2014 yılı içerisinde Orta-Batı Afrika'da görülen salgında dikkat çeken en önemli özelliklerden birisi vakaların yarısından azında hemorajik bulguların varlığı olmuştur. Bu nedenle klinik tablo daha ziyade ebola virüs hastalığı veya ebola hastalığı olarak daha doğru bir şekilde adlandırılmaya başlanmıştır <sup>(21-24)</sup>. Orta-Batı Afrika'da görülen bu salgında Liberya, Sierra Leone ve Gine salgından en fazla etkilenen ülkeler olmuştur. 3 Mart 2016 tarihi itibarıyla toplam 28.639 olgu saptanmış, 11.316 kişi yaşamını kaybetmiştir. Toplam 898 sağlık personeli hastalanmış, 518'i yaşamını kaybetmiştir <sup>(24)</sup>.

Etken; Ebola virüs segmentsiz, negatif polariteli, tek iplikçikli, zarflı, filavoviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. EV, Niemann-Pick CI proteinine bağlanarak hücreye girer ve sitoplazmada replike olur. Bundibugyo ebolavirus (BDBV), Zaire ebolavirus (EBOV), Reston ebolavirus (RESTV), Sudan ebolavirus (SUDV), Taï Forest ebolavirus (TAFV) olmak üzere beş farklı türü tanımlanmıştır. BDBV, EBOV ve SUDV Afrika'daki salgınlara neden olan türlerdir. RESTV'nin ise Filipinler'de ve Çin'de hastalık ve ölüme neden olmadan insanları enfekte ettiği gösterilmiştir <sup>(21,22,24,25)</sup>.

**Bulaşma yolları:** Virüsün doğal kaynağının kesin olmamakla birlikte, Afrika'daki meyve yarasaları ve primatlar olduğu düşünülmektedir. Virüslerin varlığı bu yarasaların coğrafi dağılımı ile benzerdir. EV, insanlara enfekte hayvanların organ, kan ve vücut sıvıları ile yakın teması ile bulaşır. Afrika'da enfekte şempanze,

goril, maymun, meyve yarasası ve antiloptan bulaştığı bildirilmiştir. İnsandan insana geçiş, bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozanın enfekte insanların kan ve vücut sıvılarıyla direk teması ile meydana gelir. Ayrıca hastanın vücut sekresyonlarıyla kontamine çevresel materyal ile de bulaş meydana gelebilir <sup>(24)</sup>.

**Klinik:** EVH için kuluçka dönemi 2-21 gün arasında değişebilir, ancak olguların büyük kısmında yaklaşık 8-10 gün olarak görülmektedir. Hastalık akut yüksek ateş ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ) ve özgün olmayan bulgular ile başlar. Ateş, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, ishal, kusma, mide ağrısı, iştahsızlık, döküntü, gözlerde kızarıklık, hıçkırık, öksürük, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, nefes almada zorluk, yutma güçlüğü, cilt ve mukozal kanamalar veya organ içine kanamalar görülebilir. Döküntü, eritematöz makülo papüller tarzda genelde 5 günden sonra gövde ve omuzda görülmektedir. Olgularda görülen hafif hemorajik semptomlar; peteşi, burun kanaması, ekimoz veya daha ciddi olarak gastrointestinal kanama, şok ya da DIC şeklinde olmaktadır. Genellikle, ağır olgularda, daha sık olarak hemorajik belirtiler görülmektedir <sup>(24,26,27)</sup>.

Ölüm sıklıkla klinik bulguların gelişimini takiben 9. ila 10. günler sonrasında septik şok, çoklu organ yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC) ile olur.

Laboratuvarda, lökopeni (sıklıkla lenfopeninin görüldüğü), trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. PTZ, aPTT ve fibrin yıkım ürünlerinde artış olabilir.

EV, bulaşmış hastalar klinik semptomların gelişiminden önce bulaştırıcı değildir, ateş içeren semptomların başlamasından itibaren bulaştırıcılık başlar. Bir başka ifade ile ateş ve klinik bulguların gelişimi öncesinde hastalar başkalarına virüsü bulaştıramazlar. Hastalık, iyi bir destekleyici tedavi ve hastanın immun özelliğine göre %25-90 oranında fatal seyretmektedir. Eğer hastalar klinik semptomların ortaya çıkışını takip eden 14. gününü geçirmiş ise yaşam şansı daha yüksektir <sup>(24)</sup>.

**EVH Olgu Tanımları:** Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), EVH için olgu tanımlamaları yapmıştır <sup>(23,24)</sup>.

### **Olgu sınıflaması:**

Şüpheli olgu: Epidemiyolojik kriterler ve klinik kriterlere göre değerlendirilir. Epidemiyolojik olarak semptomlar ortaya çıkmadan önceki 21 gün içinde; doğrulanmış veya şüpheli EVH olgusunun kan veya diğer vücut sıvıları ile temas, EV hastalığının aktif olarak yayılımının olduğu bölgede yaşıyor olmak, bu bölgelere seyahat etmek veya endemik bölgede yarasa, kemirgen veya maymun gibi primatlarla doğrudan temasta bulunmak önemlidir. Klinik olarak ise nedeni açıklanamayan ölüm,  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  ateş, veya ciddi baş ağrısı, kas ağrısı, aşırı halsizlik, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve açıklanamayan kanama tablolarının görülmesi şüpheli olgu olarak tanımlanır.

Kesin olgu: Şüpheli olgu tanımına uyan ve EVH laboratuvar tanı testleri ile doğrulanan olgudur.

**Laboratuvar tanısı:** Erken dönemde klinik olarak EVH teşhisi zordur. Çünkü başlangıç bulguları spesifik değildir ve genellikle sıtma, tifo, menenjit, sigelloz ve leptospiroz gibi hastalıklarla karışabilir <sup>(24,27,28)</sup>.

Hastalığın özgün tanısında hastalığın dönemine göre tanısal testler kullanılabilir. Semptomların başlangıcından birkaç gün içinde; "Antigen-Capture" ELISA ile kan, serum ya da doku örneklerinden antijen tayini, serumda ELISA yöntemiyle Ig M antikorlarının saptanması, kan, serum, vücut sıvıları ya da doku örneklerinde RT-PCR ile Nükleik Asit tayini/Sekanslama ve yine bu örneklerden virüs izolasyonu yapılabilir. Geç dönem veya nekahat evresinde, ELISA ve IFA ile IgM ve IgG tayini yapılırken, geriye dönük ölen hastalarda ise formalin ile fikse, parafine gömülü doku örneklerinin immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi, kan, serum, vücut sıvıları ya da doku örneklerinde virüs izolasyonu ve RT-PCR ile nükleik asit tayini önerilmektedir <sup>(24)</sup>.

**Tedavi:** Hastalığın özgün bir tedavisi ve aşısı bulunmamaktadır. Tedavide yaklaşım destek tedavisi şeklindedir. Bu yaklaşım çerçevesinde; öncelikle hemodinamik izlem, sıvı-elektrolit tedavisi, oksijen ve kan basıncı kontrolü, gerektiğinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu, beslenme desteği ve bakteriyel enfeksiyon varlığında anti bakteriyel tedavi ile eşlik eden diğer sorunların tedavisi uygulanır. Hastalardaki bulantı ve kusma gibi GİS semptomları nedeniyle sıklıkla dehidratasyon gelişmektedir. Hasta, standart

önlemlere ek olarak temas ve damlacık izolasyon kurallarına uyularak, izole edildiği odada gerektiğinde monitörize edilerek, mümkün olan en az sayıdaki sağlık personeli teması ve ziyaretçi kısıtlaması ile izlenmelidir <sup>(29,30)</sup>. Bugün için hastalığa yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir. Bu amaçla geliştirilen cAd3-ZEBOV (Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Zaire ebolavirus vaccine) ve rVSV'nin primatlarda etkili olduğu gösterilmiş ancak insanlar için ne kadar etkin ve güvenilir oldukları tam olarak anlaşılamamıştır <sup>(24,29)</sup>.

ZMapp, EBV GP proteinine karşı geliştirilmiş ve monoklonal antikorlar içeren deneysel biyofarmasötik ilaçtır. Bu antikorlar bitkilerden özellikle nicotiana benthamianadan üretilir. Primatlar üzerinde kısıtlı sayıda yapılan çalışmalarda koruyucu etkisi saptanmıştır <sup>(28,29)</sup>.

Brincidofovir; eskiden CMX-001 olarak da bilinen, antiviral brincidofovir şu anda sitomegalovirüs ve adenovirüs tedavisi için faz III çalışmalarında yer almaktadır. Aynı zamanda, in vitro olarak Ebola virüsü karşı aktivite gösterir. ABD'de Ebola virüsü enfeksiyonu olan hastalarda kullanılmaktadır <sup>(31)</sup>.

Favipiravir, eskiden, T-705 olarak bilinen favipiravir, viral RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. Teratojenik ve embriyotoksik etkileri bulunmaktadır. İnfluenza virüsü, Batı Nil virüsü, sarı humma virüsü ve diğer flavivirüsler, arenavirüsler, bunyavirüsler ve alfavirüslere etkili antiviral ajandır. İlaç Japonya'da İnfluenza pandemisinde kullanılmış ve fare modelinde EV'e karşı etkili olduğu bulunmuştur <sup>(32)</sup>. İnsan denemeleri ise Batı Afrika'da başlanmıştır <sup>(31)</sup>.

BCX-4430; kemirgenlerde etkinliği gösterilen aktif olan bir adenozin analogudur. Viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz inhibisyonu yoluyla etki gösterdiği düşünülmektedir, primatlar ve kemirgenler, koruyucu olduğu gösterilmiştir; Ancak, insanlar üzerinde çalışmalar yapılmamıştır <sup>(32)</sup>.

**Korunma:** İnsandan insana geçiş, bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozanın enfekte insanların kan ve vücut sıvılarıyla direk teması ile meydana geldiği için standart izolasyon kurallarıyla birlikte temas izolasyon kurallarına uyulması önem taşır. Ayrıca hastanın vücut sekresyonlarıyla kontamine çevresel materyal ile de bulaş meydana gelebileceği dikkate alınmalıdır. Hastalardan hava yoluyla bulaş gösterilmemiş olmakla

birlikte, sekresyonlarda virüs bulunduğu için damlacık izolasyon kuralları da mutlaka uygulanmalıdır <sup>(23)</sup>.

Ayrıca 2014 yılında başlayan Ebola salgınında, Ebola virüs hastalığını geçiren kişilerin cinsel ilişki ile hastalıktan iyileştikten haftalar sonra cinsel eşlerine virüsü bulaştırdıkları gösterilmiştir. Ayrıca hastalıktan kurtulanların göz içi sıvılarında da virüsün uzun süre bulunabileceği hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir <sup>(23,24,30)</sup>.

### MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirüs)

2012 yılında Suudi Arabistan'da, yeni bir coronavirus tanımlanmıştır. Betacoronavirüs sınıfından olan MERS-CoV, insanlarda SARS benzeri hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. Bugüne kadar olguların çoğu Ortadoğu ülkelerinde yaşayan veya bu bölgeyi ziyaret etmiş kişiler arasında saptanmıştır. Enfeksiyonun bu kişilerden aile üyelerine ve yakın temastaki sağlık personeline de bulaşabildiği gözlenmiştir. Genomik ve serolojik çalışmalar MERS-CoV'un yarasa ve develer ile ilişkili olabileceğini göstermektedir <sup>(33-35)</sup>. Ancak insana hangi yolla bulaştığı kesin olarak tanımlanamamıştır <sup>(36)</sup>.

**Etken:** Coronaviruslar, coronaviridae ailesinde yer alan zarflı, 26-32 kb pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüslerinin en büyüğüdür. İnsan ve hayvanlarda solunum yolu ve gastrointestinal sisteme yerleşirler. İnsanda üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları yaparlar. Hayvanlarda pek çok CoV tanımlanmıştır ve genellikle bu virüsler başka türlere geçmezler. Bugüne kadar insanda tanımlanmış coronavirusların ise 6 tipi bulunmaktadır. Bunlar HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1-CoV2003, SARS-CoV ve MERS-CoV'dir <sup>(37)</sup>.

**Klinik:** SARS ve MERS'in önemi, diğer coronavirus enfeksiyonlarından farklı olarak, hastalığın ölümcül seyir gösterebilmesinden kaynaklanmaktadır. MERS-CoV olduğu doğrulanan 23 hastada kuluçka dönemi ortalama 5.2 gün (1.9-14.7 gün) bulunmuştur <sup>(38)</sup>. MERS kliniğinde çoğu olgu, hastaneye yatmayı gerektirecek şiddetli akut solunum yolu belirtileri gösterir. Solunum sistemi dışında saptanabilen diğer bulgular; ishal ve diğer sindirim sistemi belirtileri, böbrek yetmezliği, koagülopati, perikardit ve ARDS'dir. İmmün yetmezlikli olgularda atipik gidiş olabilir. Bildirilmiş olguların çoğu erişkin yaş grubunda olup,

altta yatan hemodiyaliz, diyabet, kronik kalp ve akciğer hastalıklarının mortaliteyi yükselttiği gösterilmiştir. Son zamanlarda hastalığın ateş, miyalji gibi nonspesifik semptomlarla ortaya çıktığı olgular, hatta asemptomatik olgular da bildirilmiştir <sup>(39,40)</sup>. Gebe kadınlarda düşüğe yol açabilir. MERS-CoV tanısı alan birçok hasta ağır solunum yolu semptomları ve multiorgan yetmezliği ile başvurmuş olup, bu olgularda %30 oranında fatalite bildirilmiştir <sup>(41)</sup>.

MERS-CoV enfeksiyonundan, akut ciddi solunum yetmezliği ve/veya akciğer infiltrasyonları olan bir kişide, son 2 hafta içinde olgu görülen ülkelere seyahat öyküsü ve/veya yakın temas öyküsü bulunması halinde şüphelenilir.

**Laboratuvar tanısı:** Öncelikle, bir olguda klinik ve epidemiyolojik özellikler uyumlu olmadıkça ya da şüpheli MERS'e işaret etmiyorsa testlerin kullanılması gerektiği önemle vurgulanmaktadır. Tanıda başlıca serolojik testler, virüs izolasyonu ve nükleik asit amplifikasyonu (PCR) temelli testler kullanılmaktadır. MERS tanısında başlıca iki amaç için örnekler alınır. (a) RT-PCR testi için solunum yolu örnekleri, dışkı ve kan. (b) Serolojik inceleme için serum/kan MERS-CoV için veriler sınırlı olmakla beraber, viral yük daha yüksek olduğu için öncelikle alt solunum yolu örnekleri tercih edilir. MERS-CoV için öncelikli örnekler aşağıda verilmiştir;

(a) Alt solunum yolu örnekleri - ETA, BAL, plevral ponksiyon sıvısı, balgam (ayaktan hastalarda), akciğer biyopsisi, post-mortem akciğer veya trakeal doku  
(b) Alınabilecek diğer (üst) solunum yolu örnekleri nazofaringeal aspirat, yıkama sıvısı veya sürüntü, burun ve boğaz sürüntüsüdür <sup>(42)</sup>.

MERS-CoV için hücre kültürü yapılabilir. Ancak duyarlılık, RT-PCR'dan daha düşük olduğu ve BGD3 laboratuvar koşulları gerektirdiği için rutin tanıda kullanılması önerilmez. Laboratuvar testlerinde negatif sonuç elde edilmesi enfeksiyonun varlığını dışlamaz. SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının tanısı için şu laboratuvar güvenliği kriterleri dikkate alınmalıdır: (i) serolojik ve moleküler teknikler BGD2 laboratuvarlarda gerçekleştirilebilir; (ii) hücre kültürleri BGD3 laboratuvarlarda, BGD3 pratiği ile gerçekleştirilmelidir; (iii) Şüpheli durumlarda hayvan incelemeleri asgari hayvan-BGD3 laboratuvar şartlarında yapılmalıdır <sup>(43,44)</sup>.

Laboratuvar doğrulaması için; (a) Virüsün en az 2 farklı gen bölgesine ait pozitif PCR sonucunun bulunması veya (b) Bir bölgeye ait PCR pozitifliği ve diğer bir bölgeye ait (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp ve N genleri) sekans analizi ile virüsün varlığının doğrulanması gerekmektedir<sup>(45)</sup>.

**Tedavi:** Bugüne kadar, MERS-CoV için etkin bir tedavi ya da profilaksi bulunmamıştır. Destekleyici tedavi yönetiminin temel taşı olmaya devam etmektedir. Güncel tedavi önceki SARS-CoV ile ilgili tecrübe, in-vitro çalışmalar ve olgu serilerine dayanmaktadır. Viral replikasyonun inhibe edilmesi, virüsün hücre içine girişinin engellenmesi ya da konağın bağışıklık sisteminin (hiper-immunglobulin ya da insan monoklonal antikolar ile) güçlendirilmesi amacıyla çeşitli maddeler denenmiştir<sup>(46)</sup>. Ribavirin ve interferon alfa-2b, in vitro ve makak maymunları gibi hayvanlarla yapılan çalışmalarda tek veya kombinasyon halinde kullanılmış ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, insanlarda klinik olarak tercüme edilmemiştir<sup>(47)</sup>. Siklosporin A, mikofenolik asit, interferon-beta, sikloheksimid, anisomycin ve emetin dihidroklorür hidrat MERS-CoV karşı in vitro aktivite en güçlü ajanlar olduğu bulunmuştur<sup>(48)</sup>.

**Korunma;** MERS-CoV enfeksiyonu şüphesi ile başvuran ve epidemiyolojik risk faktörü olan olgularda enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmalıdır. İnfekte hastalardan sağlık personeline geçiş tespit edilmiştir, bu nedenle sağlık personeli kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır<sup>(49)</sup>. Bu hastalar için standart izolasyon önlemleri, solunum izolasyon önlemleri ve temas izolasyon önlemleri önerilmektedir. Hastalık belirtileri geçtikten sonrada bulaştırıcılığın ne kadar devam ettiği bilinmemektedir.

## ZİKA VİRÜS HASTALIĞI (ZVH)

Zika virüs hastalığı flavivirus grubundan bir RNA virüsü olan Zika virüsünün neden olduğu ve insanlara sivrisinek sokması yoluyla bulaşan bir hastalıktır<sup>(50)</sup>. Zika virüsü ilk kez 1947'de Uganda'da Zika ormanında Rhesus maymunlarında saptanmış, ardından 1948'de aynı ormanda sivrisineklerden ve 1952'de Uganda ve Tanzanya insanlardan izole edilmiştir. 2015 yılının Mayıs ayında Brezilya'da ZVH salgını başlamıştır. Bu salgında Brezilya'nın kuzeydoğu kesimlerinde konjenital mikrosefali sıklığında artış yaşanmıştır. Sonrasında enfekte kişi sayısının hızla

artış gösterdiği, Şubat 2016 itibariyle Brezilya'da 440.000-1.300.000 olası enfekte kişi bulunduğu rapor edilmiştir<sup>(50)</sup>. 19 Ocak 2016 itibariyle El Salvador, Venezuela, Kolombiya, Surinam, Fransız Guyanası, Honduras, Meksika, Panama ve Martinik'de hızla ilerleyen Zika virüs salgınları olduğu bildirilmiştir. Bolivya, Guyana, Ekvador, Guadeloupe, Guatemala, Paraguay, Puerto Rico, Barbados, Saint Martin ve Haiti'de ise tek olgular (salgın dışı) rapor edilmiştir. ABD'de saptanan tüm enfekte kişilerin ülkeye dışardan geldiği, salgının görüldüğü bölgeler dışında saptanan ilk yerel enfeksiyonun ise Porto Rico'dan olduğu saptanmıştır. Riskli bölgelere seyahat öyküsü olan kişilerde 2015 yılının sonlarında İngiltere ve Hollanda'da ve 26 Ocak 2016 tarihi itibariyle de Danimarka ve İsviçre'de etkenin ülke dışında bulaştığı enfekte kişiler belirlenmiştir<sup>(50,51)</sup>. Salgın hızlı yayılımı ve özellikle gebelerdeki etkileri nedeniyle tüm dünyada yakından takip edilmektedir. 11/04/2016 itibarı ile ülkemizde ZVH olgusu bulunmamaktadır.<sup>(52)</sup> Etken; ZV;3,419 aa ve 10,794 nükleotid içeren, pozitif polariteli, tek iplikçikli, Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür<sup>(50)</sup>.

**Bulaşma yolları:** Zika virüs insanlara enfekte Aedes cinsi sivrisineklerin (aedes aegypti ve aedes albopictus türleri) ısırması ile bulaşmaktadır. Türler coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterebilir<sup>(50)</sup>. Bu sivrisinekler durgun tatlı sulara yumurtalarını bırakır. Sivrisinekler enfekte olmuş bir kişiyi ısırduğunda, virüsü alırlar ve diğer insanları sokarak virüsü bulaştırırlar. Bu sivrisinekler özellikle gündüzleri insanları sokmaktadır. Genellikle insan topluluklarına yakın iç ve dış mekanlarda yaşarlar. Doğum sırasında anneden yenidoğan bebeğe (perinatal), gebelik sırasında enfekte anneden bebeğe (konjenital), laboratuvar kaynaklı, enfekte kanın transfüzyonu ve cinsel temasta gerçekleşmiş olgular bildirilmiştir<sup>(51)</sup>. Özellikle gebe kadınlar başta olmak üzere, Zika virüsün salgın yaptığı ya da görüldüğü ülke ve coğrafik alanlara seyahat eden, daha önceden Zika virüs ile enfekte olmamış tüm kişiler risk altındadır.

**Klinik:** Hastalık için inkübasyon periyodu sivrisinek ısırmasından itibaren 3-12 gündür. Virüs ile enfekte insanların %80'i asemptomatiktir. İnsanlar genellikle hastaneye yatacak kadar hasta olmazlar. ZVH'nin en yaygın semptomları ateş, döküntü, eklem ağrısı ve konjonktivitir. Ateş, genellikle 37.4°C-38.0°C arasındadır. Döküntü, makülopapüler ve kaşıntılıdır. Ek-

lem proksimalinden başlar. Diğer semptomları ise kas ağrısı ve baş ağrısıdır. Hastalık genellikle orta şiddetli semptomlarla bir haftaya kadar devam eder <sup>(53,54)</sup>.

Şüpheli ZV enfeksiyonunu takiben Guillain-Barre Sendromu geliştiğine dair raporlar bulunmaktadır. Zika virüs enfeksiyonu ve Guillain-Barre Sendromu arasındaki olası ilişki Fransız Polinezyası salgını sırasında bildirilmiştir <sup>(55)</sup>. Bu enfeksiyon nedeniyle ölüm bildirilmemiştir. Brezilya'da 2015 yılında başlayan salgın sırasında enfekte olan gebelerin düşük, ölü doğum ve mikrosefalili bebek doğumlarında ciddi artışlar saptanmıştır. Henüz bu bulgularla Zika virüs arasındaki ilişki tam anlaşılmadığından dolayı gebelerin enfeksiyondan kaçınmaları ve eğer enfekte oldularsa sık gebe takipleriyle anne sağlığı ve bebek gelişiminin izlenmesi önerilmektedir. Gebelerin enfeksiyona normal popülasyondan daha duyarlı olup olmadığı ve enfeksiyonun gebelerde daha ağır seyredip seyretmediğine dair bilimsel veriler yetersizdir <sup>(50,51,56)</sup>.

ZVH'nin ayırıcı tanısında, dengue ateşi ve chikungunya ateşine ilave olarak leptospirozis, sıtma, kızamık, kızamıkçık, riketsiyoz, enterovirüs ve adenovirüs enfeksiyonu gibi birçok hastalık dikkate alınmalıdır.

### ZVH Olgu Tanımları:

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), ZVH için olgu tanımlamaları yapmıştır <sup>(51)</sup>. Olası olgu; endemik bölgeye son 2 hafta içerisinde seyahat etme öyküsü veya epidemiyolojik bağlantısı olan bir kişide, ateş, döküntü, eklem ağrısı/eklem iltihabı ve konjonktivit gibi semptomlardan en az ikisinin bulunduğu olgulardır. Hastalığın görüldüğü bölgelere seyahatten dönen gebelere, asemptomatik olsalar bile seyahatten döndükten sonraki 2-12 hafta arasında takip eden hekimin talebiyle ZV testi yapılabilir. Kesin vaka; RT-PCR veya ELISA/IFA IgM pozitifliği tespit edilen olası olgulardır.

**Tanı:** Klinik bulgular tek başına Zika virüs enfeksiyonunun tanısı için güvenilir değildir. Başlangıç tanısı, esas olarak için son iki haftada riskli bölgeye yolculuk öyküsü ile birlikte akut ateş, döküntü, kas ağrısı veya artralji vb. klinik belirtilerin olmasına dayanır <sup>(50)</sup>. Moleküler amplifikasyon testleri (Örneğin, RT-PCR) serum örneklerinde ve hastalığın akut fazında (<7 gün semptom başlangıcından itibaren) en spesifik tanısal yöntemlerdir. Moleküler testler vi-

remi periyodunda yapılmalıdır. Zika virüs IgM akut dönemde saptanamayacağından serolojik testler bu dönemde önerilmez. Virüse spesifik IgM ve nötralizan antikorlar tipik olarak hastalığın ilk haftasının sonunda gelişirler. Sonuç olarak, test algoritması akut dönem için RT-PCR'ı uygun bulurken, moleküler testlerin negatif olması durumunda ise serolojik testleri önermektedir. Zika virüs IgM ve IgG, diğer flavivirüsler (özellikle DENV) ile çapraz reaksiyon oluşturabilir. Bu durum tanıyı güçleştirir. Bu nedenle, serolojik testlerin pozitif çıkması durumunda PRNT (Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi) virüs spesifik nötralizan antikorları tespit etmek ve bu antikorların tespiti ile virüsler arasındaki çapraz reaksiyonu ayırt edebilmek için yapılabilir <sup>(50,57)</sup>.

**Tedavi:** ZVH'den korunmaya yönelik uygulanabilir bir aşı ve etkene spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavinin esasını semptomatik tedavi oluşturmaktadır. Hastaların istirahat etmeleri ve dehidratasyonu önlemek için bol sıvı almaları önerilir. Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak asetaminofen kullanılabilir. Aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçları, Dang ateşi hastalığı dışlanıncaya kadar kullanılmaktan kaçınılmalıdır <sup>(50,51)</sup>.

**Korunma:** Artan epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve patolojik kanıtlar, gebelik sırasında geçirilen ZVH ile gebeliğin sonlanması, mikrosefali, göz ve beyin anormallikleri gibi olumsuz gebelik ve doğum sonuçları arasındaki bir ilişkiyi desteklemektedir. ZVH ile uyumlu fetal anormallikler mikrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, beyin ve göz anormallikleridir <sup>(58)</sup>. ZVH olan kadınlar, gebelik girişimleri için hastalığın başlangıç semptomlarından sonra en az 8 hafta, ZVH olan erkekler ise başlangıç semptomlarından sonra en az 6 ay beklemelidirler <sup>(59)</sup>. Olası veya kesinleşmiş olguların yönetiminde standart korunma önlemlerinin alınması yeterlidir. ZVH vakaları için, taşıma işlemleri de dahil olmak üzere özel bir izolasyon önleminin alınmasına gerek yoktur <sup>(52)</sup>. Zika virüse karşı koruma sağlayacak herhangi bir ilaç ya da aşı henüz yoktur. Korunmanın merkezinde sivrisinek sokmalarına karşı önlem alma bulunmaktadır. Zika virüs taşıyan sivrisinekler daha çok gündüzleri sokmaktadır. Salgın bulunan yerlere yolculuk edenler uzun kollu giysiler ve pantolon giymeli, klimalı ya da pencerelerinde sinek teli bulunan yerlerde kalmalı, dış ortamda kesinlikle sivrisinek kovucular uygulamalıdır. Gebelerin ya da emziren annelerin



sivrisinek kovucu maddeler kullanmasında bir sakınca bulunmamaktadır. İki aylıktan küçük bebeklere sivrisinek kovucu kullanılmaması gerekir. Zika virüs ile enfekte kişilerin enfeksiyondan sonra bir hafta içinde kanlarında Zika virüs bulunur. Bunları sokan sivrisineklerin başka insanlara virüs taşıması olasıdır. Bu nedenle enfekte kişilerin de sivrisinek sokmalarına karşı önlem almaları gereklidir <sup>(51,52)</sup>.

**Ülkemizde durum:** Ülkemizde Zika virüs enfeksiyonu günümüze dek saptanmamıştır. Şu anda Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarında şüpheli hastaların kanından virüs genetik materyalinin saptanmasına yönelik testler yapılabilmektedir. Sivrisinek aktivitesinin bulunmadığı kış mevsiminde ülkemizde bir salgın tablosunun çıkması düşünülmemektedir. Ancak bu virüs için bulaştırıcı olan aedes cinsi sivrisinekler ülkemizde de bulunmaktadır. Yapılan bilimsel araştırmalarda ülkemizde bulunan aedes sivrisineklerinde Zika virüs bulunduğu dair bir kanıt elde edilmemiştir. Salgın bulunan ülke ve bölgelere gebelerin yolculuk yapması ve bu bölgelere yolculuk yapmış tüm kişilerin yolculukları sırasında sivrisinek temasına karşı duyarlı olması, enfekte olduğu belirlenmiş bireylerin ülkemizde sivrisineklerle temasının engellenmesi gibi önlemler ülkemizde yaz aylarında da salgın gelişmesinin önüne geçecektir <sup>(52)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2)
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, THSK, 2015 Faaliyet Raporu.
3. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009;13:380-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.07.021>
4. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Sağlık Bakanlığı, Ankara. 2004. [http://www.shsm.gov.tr/public/documents/legislation/bhkp/asi/bhibs/BulHastBilSistStanSurveL\\_abReh.pdf](http://www.shsm.gov.tr/public/documents/legislation/bhkp/asi/bhibs/BulHastBilSistStanSurveL_abReh.pdf) (son erişim tarihi: 06.01.2014)
5. Midilli K, Gargili A, Ergonul O, et al. The first clinical case due to ap92 like strain of Crimean- Congo hemorrhagic fever virus and a field survey. *BMC Infect Dis* 2009;9:90. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-9-90>
6. <http://www.cdc.gov/vhf/Crimean-Congo-Hemorrhagic-Fever/hcp/clinician-information-us-healthcare-settings.html> (son erişim tarihi: 17.11.2014)
7. Celikbas A, Dokuzoguz B, Baykam N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infection among healthcare workers in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2014; 20.
8. Vatanserver Z, Uzun R, Estrada-Pena A, Ergonul O. Crimean Congo hemorrhagic fever in turkey. In: Ergonul O, Whitehouse CA (eds). Crimean Congo hemorrhagic fever: A global perspective. Springer. Dordrecht (NL). 2007, p.59-74. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6\\_6](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_6)
9. Celikbas A, Dokuzoguz B, Baykam N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infection among healthcare workers in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2014; 20.
10. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: New outbreaks, new discoveries. *Curr Opin Virol* 2012;2:215-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2012.03.001>
11. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02.04.2011-27893. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm> (son erişim tarihi: 06.01.2014).
12. Elaldı N and Kaya Ş. Crimean Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Microbiol Infect Dis* 2014;Special Issue 1:S1-S9.
13. Zeller H. Laboratory diagnosis of Crimean Congo hemorrhagic fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA (eds). Crimean Congo hemorrhagic fever: A global perspective. Springer, Dordrecht (NL). 2007, p.233-43. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6\\_18](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-6106-6_18)
14. Kocagul Celikbas A, Dokuzoğuz B, Eren Gök S, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever among Health Care Workers, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2014;20(3):477-9.
15. Leblebicioglu H, Bodur H, Dokuzoguz B, et al. Case management and supportive treatment for patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:805-11. <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0896>
16. Anonymous. Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR* 1988;37:1-16.
17. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542\(04\)00163-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-3542(04)00163-9)
18. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: Medical and public health management. *JAMA* 2002;287:2391-405. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.18.2391>
19. Anonymous. CDC. Crimean Congo hemorrhagic fever. URL-<http://www.cdc.gov/vhf/crimean-congo/prevention/index.html> (12 Apr 2014)
20. Spik K, Shurtleff A, McElroy AK, et al. Immunogenicity of combination DNA vaccines for Rift Valley fever virus, tick-borne encephalitis virus, Hantaan virus, and Crimean Congo hemorrhagic fever virus. *Vaccine* 2006;24:4657-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.034>
21. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol* 2005;17:399. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2005.05.001>
22. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral hemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004;4:487. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01103-X)
23. <http://www.who.int/ebola>
24. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola virus disease information for clinicians in U.S. healthcare settings <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/clinician-information-us-healthcare-settings.html> (Accessed on October 17, 2014).
25. Murray Patrick R, Rosenthal Ken S, Pfaller Michael A. (2013) Medical Microbiology. 7<sup>th</sup> Edition, Elsevier
26. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Le-

- one. *N Engl J Med* 2014;371:2092.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411680>
27. Ansumana R, Jacobsen KH, Sahr F, et al. Ebola in Freetown area, Sierra Leone--a case study of 581 patients. *N Engl J Med* 2015;372:587.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1413685>
  28. Kadanali A, Karagoz G. An overview of Ebola virus disease. *North Clin Istanbul* 2015;2(1):81-6.
  29. Zhang Y, Li D, Jin X, Huang Z. Fighting Ebola with ZMapp: spotlight on plant-made antibody. *Sci China Life Sci* 2014;57:987.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11427-014-4746-7>
  30. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı; Ebola Virus Hastalığı Vaka Yönetim Rehberi. Doküman oluşturulma tarihi: 18 Ağustos 2014 Versiyon no:7, Güncelleme tarihi: 21 Mart 2016.
  31. Gulland A. Clinical trials of Ebola therapies to begin in December. *BMJ* 2014;349:g6827.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g6827>
  32. Nicholas J, Beeching, Manuel Fenech, Catherine F Clinical Review Ebola virus disease. *BMJ* 2014;349:g7348.
  33. Hemida MG, Chu DKW, Poon LLM. MERS Coronavirus in Dromedary Camel Herd, Saudi Arabia. CDC. Available at [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/14-0571\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/14-0571_article.htm).
  34. Roos R. MERS outbreaks grow; Malaysian case had camel link. University of Minnesota. Available at <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2014/04/mers-outbreaks-grow-malaysian-case-had-camel-link>.
  35. Reusken CB, Haagmans BL, Muller MA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis* 2013;13(10):859-66.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70164-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70164-6)
  36. Rha B, Rudd J, Feikin D, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on the epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(3):61-2.
  37. Woo PC, Lau SK, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009;234(10):1117-27.  
<http://dx.doi.org/10.3181/0903-MR-94>
  38. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013;369:407.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306742>
  39. Guery B, Poissy J, el Mansouf L, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 2013;381:2265.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60982-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4)
  40. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, et al. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med* 2013;368:2487.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303729>
  41. CDC. CDC announces first case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection (MERS) in the United States. CDC. Available at <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0502-US-MERS.html>.
  42. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from patients under investigation (PUIs) for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Version 2.1. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinical-specimens.html> (son erişim tarihi:17.06.2015).
  43. Risk Assessment for Laboratory Biosecurity and Biosafety. Nashville, TN. 6 October 2007. <http://www.biosecurity.sandia.gov/ibtr/subpages/pastConf/20062007/FNBEPtraining/overviewlabRiskNEW> (son erişim tarihi: 24.03.2014)
  44. CDC. Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-lab-biosafety.html> (son erişim tarihi: 24.03.2014)
  45. [http://www.istanbulhalksagligi.gov.tr/data/content/mers\\_rehberi](http://www.istanbulhalksagligi.gov.tr/data/content/mers_rehberi)
  46. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. What are your pharmacotherapeutic options for MERS-CoV? *EXPERT. Rev Clin Pharmacol* 2014;7:235-238.  
<http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2014.890515>
  47. Yao Y, Bao L, Deng W, Xu L, Li F, et al. An animal model of MERS produced by infection of rhesus macaques with MERS coronavirus. *J Infect Dis* 2014;209:236-42.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit590>
  48. Sharif-Yakan AS, Kanj S. Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, Transmission, Treatment, and Perspectives. *J PLoS Pathog* 2014;10(12):e1004457.
  49. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemiology and disease control measures. *Infection and Drug Resistance* 2014;7:281-7.
  50. Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus Emerging Infectious Diseases • [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) • Vol. 22, No. 7, July 2016
  51. <https://www.cdc.gov/zika/>
  52. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı; Zika Virüs Hastalığı Bilgilendirme ve Vaka Yönetim Rehberi, Doküman oluşturulma tarihi: 23 Şubat 2016 Versiyon No: 3, Güncelleme tarihi: 11 Nisan 2016.
  53. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon JP. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015;21:381.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141553>
  54. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363>
  55. Mallet H, Vial A, Musso D. Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013-2014. BISES-Bulletin d'information sanitaires, épidémiologiques et statistiques [Internet]. 2015; 13.
  56. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). 2016 Jan 21 [cited 2016 Feb 3]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>
  57. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1347-50.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1509.090442>
  58. Hazin AN, Poretti A, Cavalcanti DD, Cruz S, Tenorio M, Linden A van der, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med* 2016;374:2193-2195 June 2, 2016.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1603617>
  59. CDC, MMWR, Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, July 2016.