

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNSANLARDA RİFT VADİSİ ATEŞİ VİRUSUNUN
SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Nurbanu KURNAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Seda TEZCAN

MERSİN-2014

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNSANLARDA RİFT VADİSİ ATEŞİ VİRUSUNUN
SEROLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Nurbanu KURNAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Seda TEZCAN

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
“BAP-SBE TM (NK) 2013-2 YL” nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 256


MERSİN-2014

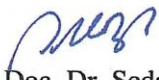
Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü


Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “İnsanlarda Rift Vadisi Ateşi Virusu’nun Serolojik Olarak Araştırılması” başlıklı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

17.07.2014


Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı


Yrd. Doç. Dr. Seda TEZCAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi/Danışman


Prof. Dr. M.Sami SERİN
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 22-07-2014 tarih ve 2014/190 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. S. Necat YILMAZ



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince, her konuda yardım ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ'a, danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Seda TEZCAN başta olmak üzere lisansüstü eğitimim süresince destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gönül ASLAN, Sayın Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK, Sayın Prof. Dr. Nuran DELİALİOĞLU, Sayın Prof. Dr. Feza OTAĞ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mahmut ÜLGER'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca laboratuvar ortamında sonsuz desteklerini gördüğüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin bulgularının değerlendirilmesi ve istatistiksel analizlerinin yapılması konusundaki yardımlarından dolayı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görev yapan Arş. Gör. Didem OVLA'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu tez çalışmam sırasında da beni manevi olarak destekleyen ve her zaman güçlü nefeslerini arkamda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Arboviruslar	3
2.1.1. Bunyaviridae Ailesi	6
2.1.2. Phleboviruslar	8
2.2. RVA Virusü	9
2.2.1. RVA Virusü' nun Genomik Yapısı ve Replikasyonu	9
2.1.1.2 NSm Proteininin Virulanstaki Rolü	12
2.1.1.3 NSs Proteininin Virulanstaki Rolü	12
2.1.1.4. Diğer Virülans Faktörleri	13
2.3. RVA Virusü Enfeksiyonunun Tarihçesi	13
2.4. RVA Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi	15
2.5. RVA Enfeksiyonunda Klinik Belirtiler	16
2.5.1. Hayvanlarda Klinik Belirtiler	16
2.5.2. İnsanlarda Klinik Belirtiler	17
2.5.2.1. Kendini Sınırlayan Ateşli Hastalık	18
2.5.2.2. Nörolojik Rahatsızlıklar	18
2.5.2.3. Görme Kaybı.....	19
2.5.2.4. Hemorajik Ateş	19
2.5.2.5. Olası Vertikal Enfeksiyon.....	20
2.6. Bulaşma	20
2.6.1. RVA ve İklim Değişikliği.....	21

2.7. Korunma	23
2.8. Tanı	24
2.8.1. Kültür	24
2.8.2 Reverse Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)	25
2.8.3 Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)	25
2.8.4 Real Time RT-PCR.....	25
2.8.5. Serolojik Testler.....	26
2.8.5.1 İndirekt Floresan Antikor (IFA)	26
2.8.5.2. Agar Jel İmmunodifüzyon (AGID).....	27
2.9. Aşılar.....	27
2.9.1. Klasik ve Yeni Aşılar.....	27
2.9.2. Klasik Aşılar	27
2.9.2.1. İnaktive Aşılar.....	28
2.9.3. Yeni Aşılar	28
2.9.3.1 MP-12 Aşısı	28
2.9.3.2. Klon 13 Aşısı	29
2.9.3.3. DNA Aşıları.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma Grubunu Oluşturan Örnekler	30
3.1.1.Örnek Toplama Alanlarının Belirlenmesi.....	30
3.1.2. Örneklerin Toplanması	30
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	31
3.2.1. Kullanılan Cihazlar	31
3.2.2. Kullanılan Sarf Malzemeler.....	31
3.2.3. Kullanılan Reaktifler.....	31
3.2.2.1. Kit İçerikleri.....	32
3.2.2.1.1. Anti- RVA Virus IIFT (IgG)	32
3.3. RVA Virusuna Karşı Oluşan IgG Antikorlarının IFAT ile Tespiti	32
3.3.1. RVA Virus IgG Test Prosedürü.....	33
3.3.1.2. Çalışılan Örneklerinin Değerlendirilmesi	33
3.4. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35

4.1. Anti- RVA Virus IIFT (IgG) Sonuçlar	35
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR	47
8. ZGEMIŐ	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1: Arbovirusların sınıflandırılması.....	4
Şekil 2.2: <i>Bunyaviridae</i> ailesindeki beş cinse ait virüslerin genomları.....	7
Şekil 2.3: Viral RNA'nın genomik yapısı.....	8
Şekil 2.4: RVA virusunun genomik yapı	9
Şekil 2.5: RVA virusunun şematik görünümü	10
Şekil 2.6: (A) RVA virusunun genomik yapısı (B) RVA virusu M segmenti transkripsiyonunun şematik görünümü	11
Şekil 4.1: RVA IgG pozitiflik dereceleri.....	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1: İnsan hastalıklarıyla ilişkili bazı arboviruslar	5
Çizelge 2.2: <i>Bunyaviridae</i> ailesi	6
Çizelge 4.1: Şehir merkezi ve kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) oranları.....	35
Çizelge 4.2: Şehir merkezi ve kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının cinsiyetlere göre yüzde (%) oranları.....	36
Çizelge 4.3: Şehir merkezinden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) oranları.....	36
Çizelge 4.4: Şehir merkezinden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) pozitiflik oranları.....	37
Çizelge 4.5: Kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) oranları.....	38
Çizelge 4.6: Kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) pozitiflik oranları.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGID	: Agar Jel İmmunodifüzyon Yöntemi
cRNA	: Komplementer Ribonükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
HI	: Hemaglutinasyon İnhibisyon
IFAT	: İndirek Floresan Antikor Testi
IgG	: İmmunoglobulin G
IgM	: İmmunoglobulin M
IFN-β	: İnterferon Beta
IU	: Uluslararası Birim
L	: Large
LAMP	: Loop Mediated Isothermal Amplification
M	: Medium
ORF	: Open Reading Frame
RNA	: Ribonükleik Asit
RNP	: Ribonükleokapsit
RVA	: Rift Vadisi Ateşi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
rt RT-PCR	: Real Time Reverse Transcriptase-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR	: Reverse Transcriptase-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	: Small

ÖZET

İnsanlarda Rift Vadisi Ateşi Virusunun Serolojik Olarak Araştırılması

RVA *Bunyaviridae* ailesindeki phlebovirus cinsinin neden olduğu akut, ateşli ve bulaşıcı zoonotik bir hastalıktır. Enfeksiyon gebe sığır ve koyunlarda genellikle düşükle sonuçlanırken yeni doğan hayvanlarda mortaliteye neden olur. İnsanlardaki enfeksiyonu ise semptomatiktir. Ensefalit, hemorajik ateş ve retinopati gibi ciddi komplikasyonlar vakaların yaklaşık %10-20'sinde ortaya çıkar. RVA'nın Afrika kıtasında ve Arap yarımadasında epidemiler oluşturduğu ve kıtalar arası seyahatle Avrupa ülkelerine kadar taşındığı bildirilmektedir. Bu doğrultuda Asya ile Avrupa arasında bir köprü görevi üstlenen ülkemizde RVA virusunun epidemiyolojisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Çalışmada Mersin ilinin merkezinde ve kırsal alanlarında yaşayan ve hayvancılıkla uğraşan kişilerde RVA virusunun varlığının serolojik olarak araştırarak bölgemizde bu virusun yaygınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Mersin şehir merkezi ile kırsal bölgede yaşayan ve hayvanlarla teması olan toplam 977 kişiden elde edilen kan örnekleri dahil edildi. RVA'ya özgül IgG sınıfı antikorun tespiti için anti-RVA virus IIFT (IgG) kiti kullanıldı. Çalışma üretici firmanın önerdiği prosedürler doğrultusunda gerçekleştirildi ve sonuçlar kit prosedürüne göre değerlendirildi. Çalışılan 977 kan örneğinin 48 (%4,9)'ünde RVA'ya özgül IgG sınıfı antikorlar tespit edildi. Şehir merkezindeki 677 kan örneğinin 33 (%4,9)'ünde, kırsal bölgede ise 300 kan örneğinin 15 (%5)'inde IgG pozitif bulundu. Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde RVA'ya özgül IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. IgG pozitif bulunan örneklerden 1 (%0,1)'i üç pozitif, 12 (%1,2)'si iki pozitif, 19 (%1,9)'u bir pozitif ve 15 (%1,5)'i zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Yaptığımız bu çalışmada, Mersin şehir merkezi ile kırsal bölgede yaşayan ve hayvanlarla teması olan kişilerde virusun sirkülasyonu belirlenmiş olup, bölgeye ait ilk epidemiyolojik veriler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rift Vadisi Ateşi Virusunu, Epidemiyoloji, Seroloji, Mersin

ABSTRACT

Serological Investigation of Rift Valley Fever Virus in Human

RVF is an acute, febrile, and infectious disease caused by phlebovirus genus in *Bunyaviridae* family. Infection in pregnant cattle and sheep often resulted in abortion causes of mortality in newborn animals. Infection in people is symptomatic. Encephalitis, hemorrhagic feve and severe complications such as retinopatı occurs approximately in 10% or 20% cases. RVF virus causes epidemics in Africa and the Arabistan peninsula and spread to European countries with inter-continental trips are reported. In this context our country does not have any information about RVF epidemiology. In this study people in the center of Mersin province and people living in rural areas and earn their lives with animal husbandry; the presence of RVF virus in our region serologically investigated and it is intended to have an idea. Blood samples obtained from 977 people who live in the city centre of Mersin and rural areas contact with animal were included this study. The detect of spesific IgG class antibody, anti RVF virus IIFT(IgG) kit was used. The study was achieved in accordance with test manufactuer's recommended procedures and results were evaluated according to the kit procedure. RVF specific IgG class antibodies were detected positive in 48 (4,9 %) of the studied 977 plasma samples. IgG was found positive within 33 (4,9%) of plasma samples in the city centre and 15 (5%) of plasma samples in rural areas. Individual living in the city centre and in rural areas, RVF spesific IgG was not detected significant statistically in terms of positivity. In positive IgG class samples, 1 (0,1%) three positive, 12 (1,2%) two positive, 19 (1,9%) one positive and 15 (1,5%) were considered as a poor positive. In this study centre of Mersin and people in rural areas contact with aniamals. The first epidemiological data related to region was obtained.

Key words: Rift Valley Fever Virus, Epidemiology, Serology, Mersin

1. GİRİŞ

Rift Vadisi Ateşi (RVA) *Bunyaviridae* ailesindeki phlebovirus cinsinin neden olduğu akut, ateşli ve bulaşıcı zoonotik bir hastalıktır. Enfeksiyon gebe sığır ve koyunlarda genellikle düşükle sonuçlanmaktadır. Kuzularda ölüm oranı yüksektir. Yeni doğan hayvanlarda mortalite oranı %100 olarak belirtilmiştir. İnsanlardaki enfeksiyonu ise semptomatik seyretmektedir. Ensefalit, hemorajik ateş ve retinopati gibi ciddi komplikasyonlar vakaların yaklaşık %10-20'sinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların %1-2'sinde hastalık ölümlerle sonuçlanmakta olup (1-5), şiddeti genellikle yaşla birlikte azalmaktadır (1).

RVA 1910 yılında Kenya'da tanımlanmıştır (6). Ancak hastalık etkeni olarak 1931 yılına kadar tespit edilememiştir. RVA'nın Kenya'da 1930-1931 ve 1968 yıllarında Güney Afrika'da ise 1950-1951, 1969 ve 1974-1976 yıllarında gerçekleşen salgınları çok yoğun yağış dönemleri ve büyük epizootilerle ilişkilendirilmiştir (3, 7). RVA Mısır'daki 1977 yılı salgını öncesinde yalnızca Sahra-altı Afrika'da tarif edilmiştir (3). Afrika'da yaygın olan RVA son zamanlarda Yemen ve Suudi Arabistan'a yayılmıştır. RVA salgınları iklim değişikliklerinin yanı sıra yoğun hayvan ticareti ile ilgili olarak sıklıkla Afrika ve Orta Doğu'da bulunmaktadır. RVA virusu tarihsel olarak, Afrika'da ve 2000 yılında Arap Yarımadası'nda insan ve hayvanlar için ciddi büyük salgınlardan sorumlu tutulmuştur (1, 8, 9, 10). Sivrisinekler aracılığıyla bulaşan virusun büyük bir epizooti ve epidemik olarak tıp ve veterinerlik açısından devam eden önemi 2006-2007 yıllarının başında Kuzeydoğu Afrika'daki oluşumu sırasında vurgulanmıştır (1).

RVA'nın Avrupa'ya girişi ve büyük çaplı yayılma olasılığı çok düşüktür. Ancak bu salgınlar geniş getiren hayvanların büyük bir nüfusa sahip olduğu nemli bölgelerde oluşabileceği belirtilmektedir. Böyle bir durumda çiftçiler, veterinerler ve mezbaha çalışanları enfeksiyona maruz kalacaklardır (4).

RVA virusu genellikle sivrisinek ısırığı ile evcil hayvanların vücuduna girdikten sonra karaciğer lokalizasyonu, hepatit ve viremi görülür. İnsanlarda RVA'da çoğu hastada kendini sınırlayan ateşli hastalık gelişmektedir. Bazı hastalarda nörolojik rahatsızlıklar, görme kaybı, hemorajik ateş ya da tromboz gibi bozukluklar

gelişmektedir. Ölümcül RVA vakalarında hemorajik belirtiler vardır ölüm zamanı olgular arasında değişkenlik göstermektedir. En tipik olarak hastalık aniden başlar ve hastada ateş, titreme, mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, uyuşukluk ve vücut ağrıları görülür. Hastalarda tümü gövde üzerinde olan maküler kızarıklık, düşük kan basıncı, ishal, boğaz ağrısı, pnömoni, sarılık ve hematemez gibi belirtiler gelişebilmektedir (11).

RVA'nın 1930 yılındaki bir salgında ilk olarak tanınmasından 80 yıldan fazla zaman geçmiştir. RVA virusu klinik, patolojik ve virolojik özellikleri iyi karakterize edilmesine rağmen hala Afrika ülkeleri ve Arap Yarımadası'nda salgınlara neden olmaktadır (15).

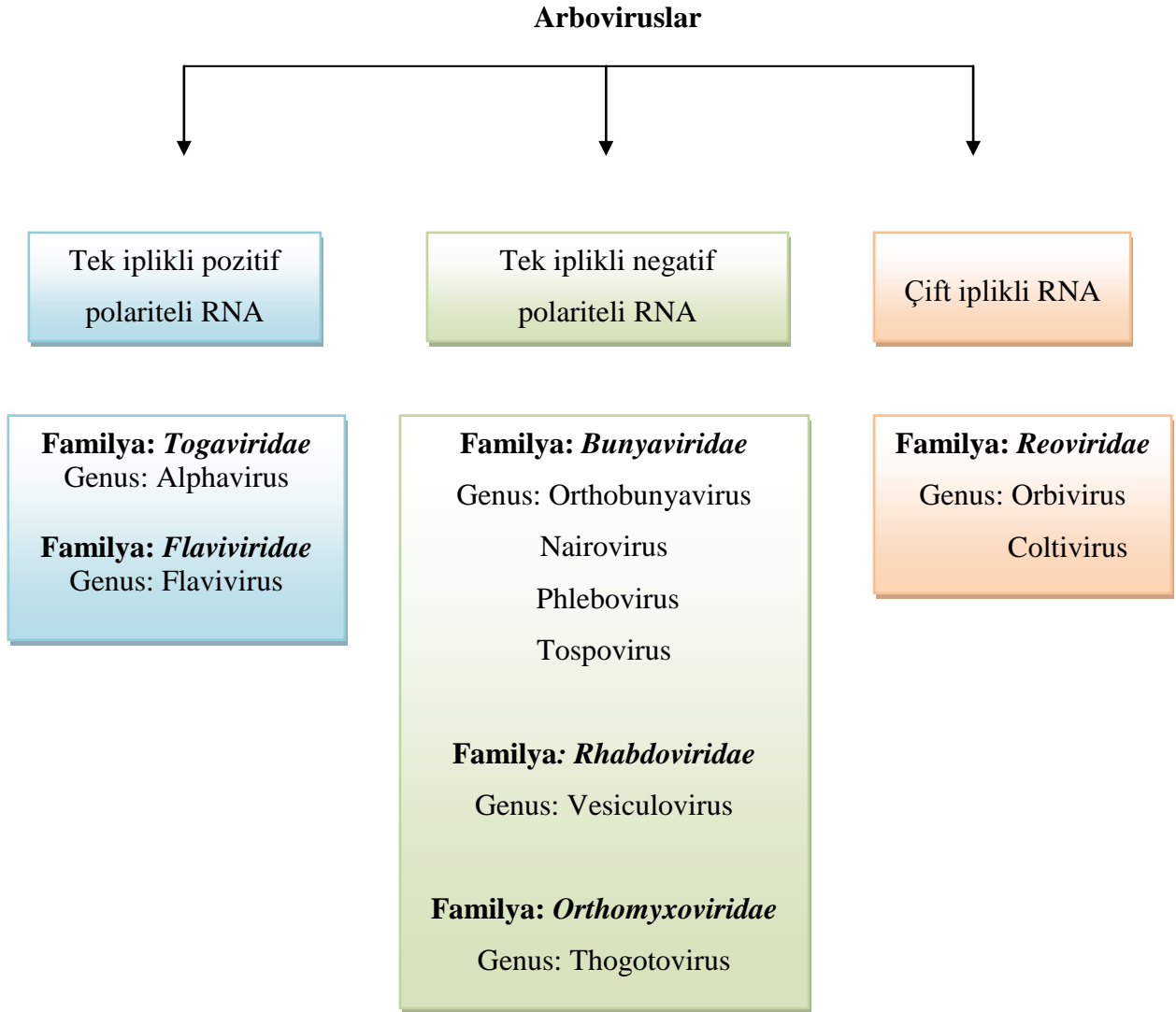
Ülkemizde ve araştırmanın gerçekleştirildiği subtropikal özellikte olan ülkemizin güney bölgesinde bu virusun varlığı ve dağılımına yönelik herhangi bir epidemiyolojik çalışma yapılmamıştır. Virusun sirkülasyonunun anlaşılması ile ilgili olarak bölgede büyük bir boşluk bulunmaktadır. Bu doğrultuda, Mersin ilinin merkezinde ve kırsal alanlarında yaşayan ve/veya hayvancılıkla uğraşan kişilerde RVA virusunun varlığını serolojik olarak araştırarak, bölgemizde bu virusun yaygınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, virusun bölgemiz ve ülkemiz açısından bireyler ve hayvanlar arasında potansiyel tehlike arz edip etmediği ortaya çıkarılacaktır. Çalışma sonucu elde edilen sonuçların ileride yapılacak çalışmalara yön vermesi beklenilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Arboviruslar

Artropodlarla bulaşan viruslar (arboviruslar) dünya genelinde insan hastalıklarının önemli bir nedenlerindedir. Arbovirusların sirkülasyonu yabani hayvanlar arasında gerçekleşir ve birçok hastalığa neden olurlar. İnsanlara yayılmasından sonra evcil hayvanlara da bulaşırlar (16). Genellikle doğada kan emici eklem bacaklılarda bulunurlar. Bunlarda herhangi bir hastalık oluşturmadan üreyebilirler (17). Sivrisinekler, diğer sinekler ya da kenelerin omurgalıları ısırmasıyla biyolojik olarak taşınmaları gerçekleşir. Biyolojik taşınmada virusun bulaşabilmesi için artropodda (vektörde) replike olması zorunludur. Biyolojik taşınma virusun, enfekte dişi sivrisineğin bir sonraki nesle geçmesiyle vertikal olabilmektedir. Arbovirusların taşınmasında diğer bir yol ise kan emen artropodların kontamine ağız organelleri ile virüsü bir konaktan diğer konağa taşıdıkları mekanik taşınmadır. Vektörler bir kere enfekte olduktan sonra hayat boyu enfekte olarak kalırlar. Horizontal taşınma, veneral olabilmektedir. Bu taşınma şeklinde, vertikal olarak enfekte bir erkek sinek dişi sineği enfekte edebilir ya da vektör dişi sinek kan emme sırasında omurgalı konaktan virüsü oral olarak alabilmektedir. Kan emme sırasında virusun alınması şeklinde gerçekleşen diğer bir horizontal taşınma şekli birçok arbovirusta oldukça yaygındır. Viremik konaktan kan emme sırasında sindirim yolu ile vektörün enfeksiyonu gerçekleşmektedir. Virusun vektörde yayılması ve tükürük bezlerinde replike olması sonucunda enfeksiyöz tükürük vektörün kan emmesi sırasında başka bir konağa aktarılmaktadır (16).

Arboviruslar, büyük çoğunluğu hata okuma mekanizmasından yoksun olan ve bundan dolayı yüksek mutasyon oranına sahip değişik virus ailelerine ait RNA viruslarını içeren, doğada yaygın olarak bulunan heterojen bir gruptur. Arboviruslar (a) *Togaviridae*, (b) *Flaviviridae*, (c) *Bunyaviridae* ve (d) *Reoviridae* familyalarındaki viruslardan oluşurlar (18).



Şekil 2.1. Arbovirusların sınıflandırılması (19).

Günümüzde 500'ün üzerinde arbovirus bilinmektedir. Bunlardan yaklaşık 100 tanesi insan ve evcil hayvanlarda hastalık meydana getirir. Omurgalılarda genellikle ateşli, kanamalı ve nöropatik etkiler oluştururlar. Bu viruslar konağa nakledildikten sonra akut enfeksiyona neden olurlar ve genellikle konakta uzun süreli immunité meydana gelir. İnsanlarda deng ateşli haricindeki bütün arboviral hastalıklar normalde insan olmayan konaklarda siklus göstermekte olup bazen insan-sivrisinek-insan arasında arboviral epidemiler oluşabilmektedir (20).

Çizelge 2.1: İnsan hastalıklarıyla ilişkili bazı arboviruslar (21)

Taksonomik sınıflandırma	Önemli Arboviruslar
<i>Togaviridae</i>	
Alphavirus	Chikungunya, Mayaro, O’Nyong-nyong, Ross Nehri, Semliki Ormanı, Sindbis, Venezuela, doğu ve batı beygir ensefaliti virusları
<i>Flaviviridae</i>	
Flavivirus	Brezilya ensefaliti (Rocio virusu), Dengue, Ilheus, Japon B ensefaliti, Kyasanur Ormanı hastalığı, louping ill, Murray Vadisi ensefaliti, Omsk hemorajik humması, Powassan, St. Louis ensefaliti, Kene kaynaklı ensefalit, Rus ilkbahar-yaz ensefaliti, Batı Nil humması, Sarı humma ve Zika virusları
<i>Bunyaviridae</i>	
Bunyavirus	Anofel A ve B, California ensefaliti, Bunyamwera, Guama, Simbu, La Crosse ve Turlock virusları
Phlebovirus	Tatarecik (Phlebotomus) humması, Turlock virusları ve Rift Vadisi Ateşi
Nairovirus	Kırım-Kongo hemorajik humması, Nairobi koyun hastalığı ve Sakhalin virusları
<i>Reoviridae</i>	
Orbivirus	Afrika at hastalığı, Mavi dil virusu
Coltivirus	Colorado kene humması virusu
<i>Rhabdoviridae</i>	
Vesiculovirus	Hart Parkı, Kern Kanyonu ve vezikuler stomatit virusları

Arboviruslar, iklimsel değişiklikler ve çevresel koşullarla diğer virüslere oranla daha çok etkileşim içindedirler. Ekolojik değişiklikler bu virüslerin vektörlerini ve yaşam alanlarını değiştirdiği için konak sistemleri ve yayılmaları da değişmektedir. Bu yüzden arboviruslar uzak bölgelere ve ülkelere iklim koşulları izin verdiği sürece yayılabilirler. Orman alanlarının yok edilmesi, ormanlık alanlar ile yaşam alanlarının birleşmesi, ülkeler arası hayvan ticareti ve savaşlar bu virüslerin doğasını etkilemektedir (21).

2.1.1. *Bunyaviridae* Ailesi

Bunyaviridae ailesinde bunyavirus, phlebovirus, nairovirus, hantavirus ve tospovirus olmak üzere beş cins ve 300'den fazla virus yer almaktadır. Tospoviruslar bitkileri enfekte ederken, diğer dört cinsin üyeleri omurgalıları enfekte ederler ve insanlar için önemli patojenleri içerirler (22).

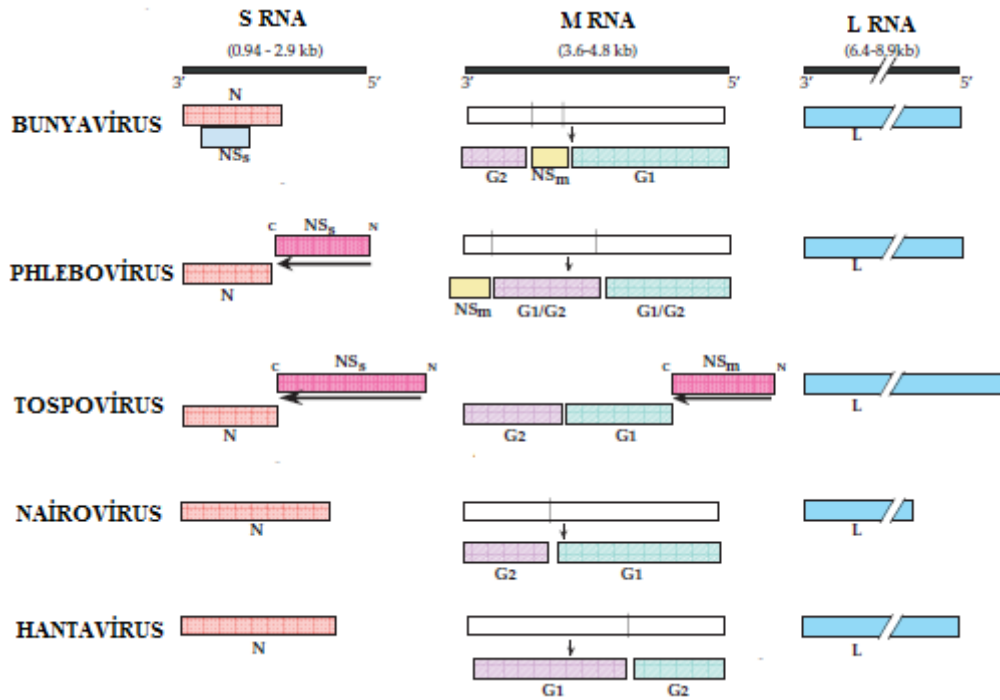
Çizelge 2.2: *Bunyaviridae* ailesi (22)

Cins/ Üyeler	Konak	Vektör	Patolojik Durum	Dünyadaki Dağılım
Bunyavirus *La Crosse virus *California ensefalit virusu	İnsanlar, Kemirgenler Kemirgenler, Tavşanlar	<i>Aedes triseriatis</i> <i>A. melanimon</i> , <i>A. dorsalis</i>	Ensefalit Ensefalit	ABD ABD, Kanada
Phlebovirus *Rift Vadisi Ateşi virusu *Tatarcık ateşi virusu	İnsanlar, Koyunlar, Sığırlar, Keçiler İnsanlar	Sivrisinekler Phlebotomous sinekleri	Hemorajik ateş Ensefalit Konjuktivit Ateş	Afrika Akdeniz
Nairovirus * Kırım Kongo kanamalı ateşi virusu	İnsanlar, Koyunlar, Sığırlar, Keçiler	Kene	Hemorajik ateş	Afrika, Avrasya
Hantavirus * Hantaan virus	<i>Apodemus agrarius</i>	–	Hemorajik ateş	Dünya geneli

Bunyaviridae familyasındaki üyelerin taşınması artropodların ısırmasıyla olmaktadır. Bunyaviruslar sivrisinekler ve tatarcıklar tarafından taşınırken, nairoviruslar ve uukuviruslar keneler tarafından, phleboviruslar ise tatarcıklar tarafından taşınmaktadır. Enfeksiyon vektörlerde hastalık oluşturmazken persistan enfeksiyonların gelişmesine neden olur. Viruslar erişkin vektörlerden yavrulara veneral ya da transovarial yol ile aktarılır. İnsan hastalıkları uukuviruslar dışındaki diğer cinslerle ilişkilendirilmiştir. Hafif ateş, ensefalit ve şiddetli hemorajik ateş gibi hastalıklar oluştururlar. İnsanlardaki pek çok enfeksiyon vektörler tarafından taşınırken Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ve RVA'da enfekte dokulara maruz kalma ile de enfeksiyon taşınabilmektedir (22).

Bunyaviruslar ve nairoviruslar farklı RNA yapısına sahipken hantavirus, phlebovirus ve uukuviruslar benzer RNA yapılarına sahiptir. Glikoprotein ve nükleokapsid yapılar bunyaviruslar, hantaviruslar ve nairoviruslarda farklıdır ancak phleboviruslar ve uukuviruslarda çok benzerdir. Her cinste 3' terminal nükleotit sıralarını içeren üç segmentli RNA yapısı korunmuştur (22, 23).

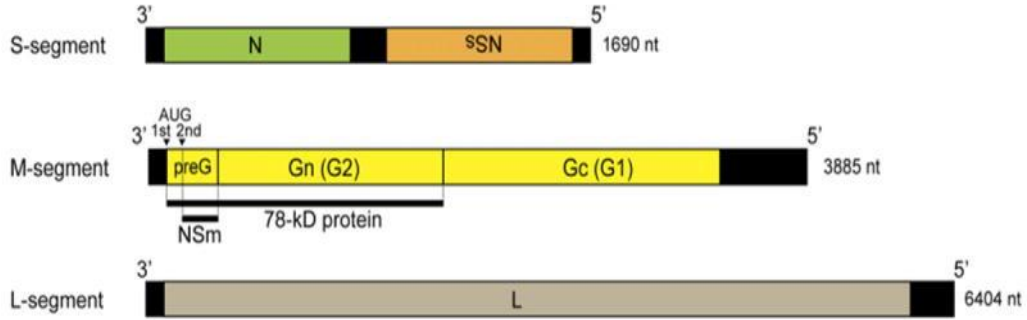
Bunyaviridae ailesindeki beş cinse ait virusların genomları Şekil 2.2'de gösterilmiştir (22).



Şekil 2.2: *Bunyaviridae* ailesindeki beş cinse ait virusların genomları (22).

Bu beş genusun genomları S (small), M (medium) ve L (large) olmak üzere üç RNA segmentinden oluşmaktadır (12 kb). S segmenti nükleokapsid proteinini kodlarken, M segmenti yüzey glikoproteinlerini, L segmenti ise polimeraz proteinlerini kodlamaktadır. Üç cinste yapısal olmayan iki proteinden NSs proteini S segmenti tarafından kodlanırken, NSm proteini M segmenti tarafından kodlanır. Viral genomun replikasyonu ve mRNA sentezi sitoplazmada gerçekleşir. S segmenti bunyaviruslarda bir ya da iki proteini kodlarken, hantavirus ve nairoviruslarda N proteinini, diğer cinslerde ise N ve NSs proteinini kodlamaktadır. Bunyaviruslarda tek iplikli mRNA'nın

farklı okuma bölgelerindeki farklı başlangıç kodonları kullanılarak iki proteinin translasyonu gerçekleştirilir. Bunyavirus cinsleri virion proteinlerinin sayısı ve büyüklükleri, genomun S, M ve L ipliklerinin uzunluğu ve transkripsiyonlarındaki farklılıklara göre ayırt edilir. Bunyaviruslarda matriks proteini yoktur. Küresel simetriye sahip virion çapı 100 nm'dir (23, 24).



Şekil 2.3: Viral RNA'nın genomik yapısı (25).

2.1.2. Phleboviruslar

Phleboviruslar negatif polariteli, tek sarmallı ve S, M ve L segmentlerini içeren RNA viruslarıdır. Ambisens S segmenti N ve NSs proteinlerini kodlar. M segmenti yapısal olmayan NSm proteinini kodlar. L segmenti RNA bağlı RNA polimerazı kodlar. Phlebovirus cinsi 68 virustan oluşur. *Bunyaviridae* familyasındaki diğer viruslarla antijenik olarak benzerlikleri yoktur. Ancak kendi içlerinde çapraz reaksiyonlar gelişebilmektedir. Antijenik yapılarına göre Tatarcık ateşi ve Uukuniemi grubu olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Phlebovirusların sınıflandırılmaları serolojik özelliklerine göre yapılmıştır. Bu virusların içinde halk sağlığı açısından önemli türler bulunur. Kendini sınırlayan ateşli hastalık, retinit, ensefalit, meningoensefalit ve hemorajik ateş gibi önemli klinik semptomlara yol açarlar (22, 26).

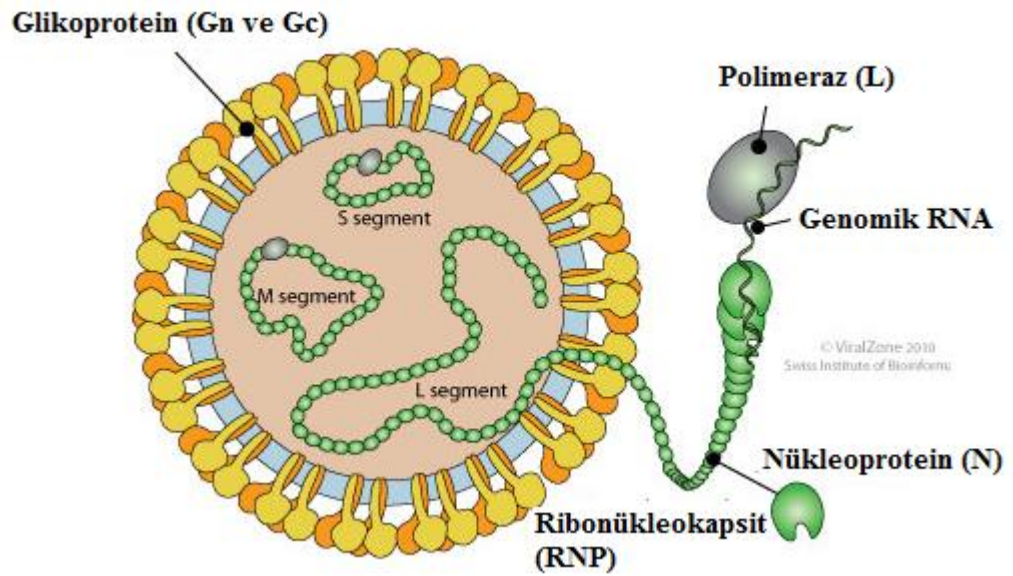
Phleboviruslar Avrupa, Afrika, Orta Asya ve Amerika'da izole edilmiştir. İçerisinde RVA'nın da bulunduğu sekiz phlebovirus cinsi insan hastalıklarıyla ilişkilidir. Hastalık genellikle sivrisineklerin ve tatarcıkların ısırması ile omurgalılara geçer (26). Phlebovirus cinsi içerisindeki RVA virusu solunum yolu ile de insanlara

bulaşır. Phleboviruslar vertikal olarak artropodlar tarafından taşınır. Omurgalı konakların virusların taşınmasında rolü çok azdır (27).

2.2. RVA Virusu

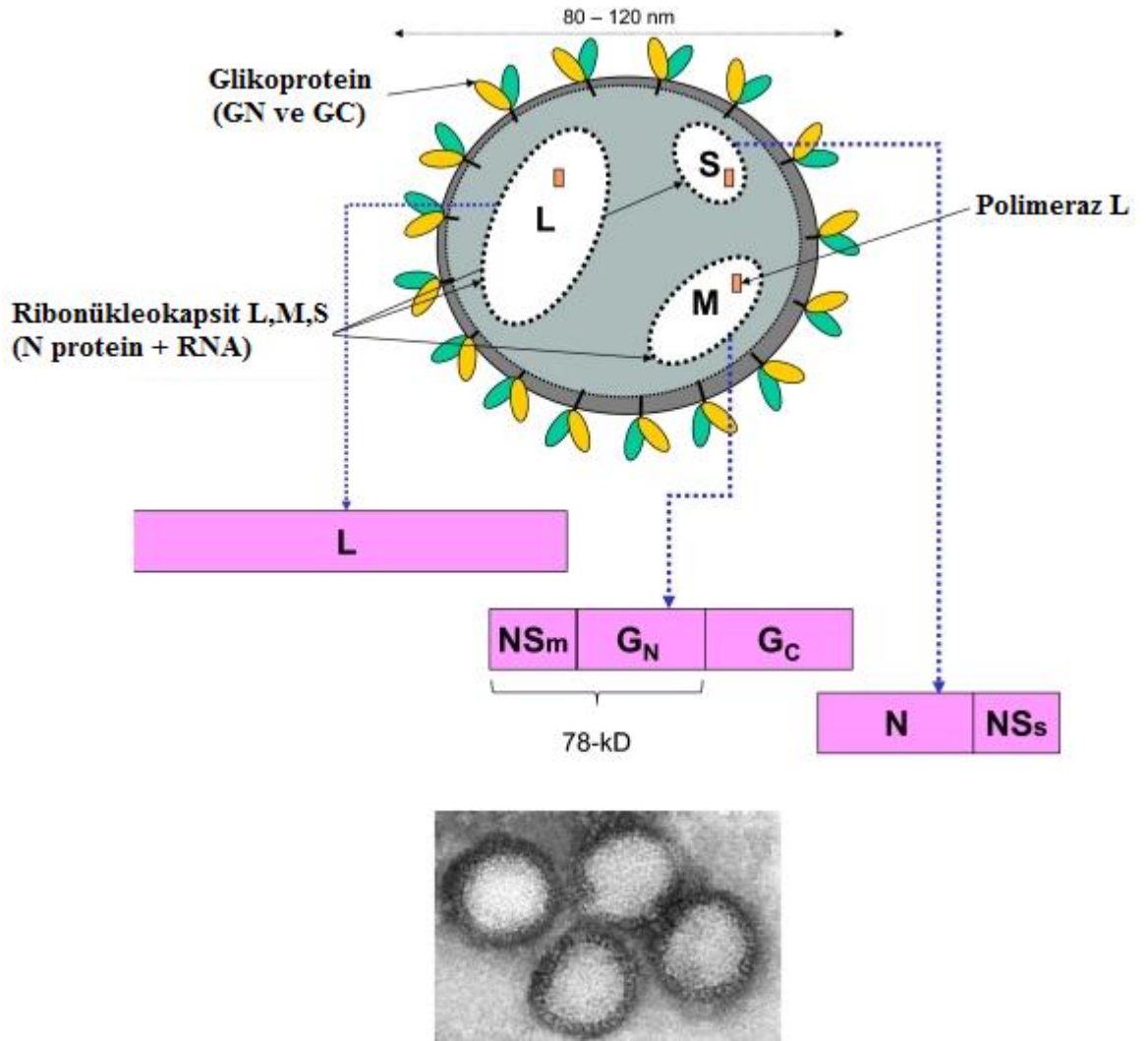
2.2.1. RVA Virusu'nun Genomik Yapısı ve Replikasyonu

Rift Vadisi Ateşi *Bunyaviridae* ailesinde ve phlebovirus cinsine ait bir virustur (28). Virion çapı 90-110 nm boyutlarında, ikili lipid katmandan oluşur. Alt yüzeyinde 5-6 nm uzunluğunda Gn ve Gc glikoproteinleri bulunur. Viral nükleoproteinleri içeren üç segment, çok sayıda N nükleoproteini ve RNA polimeraz virion içinde paketlenir. Virion 120-122 glikoprotein kapsomerinden oluşan ikozahedral simetriye sahiptir (24).



Şekil 2.4: RVA virusunun genomik yapısı (24).

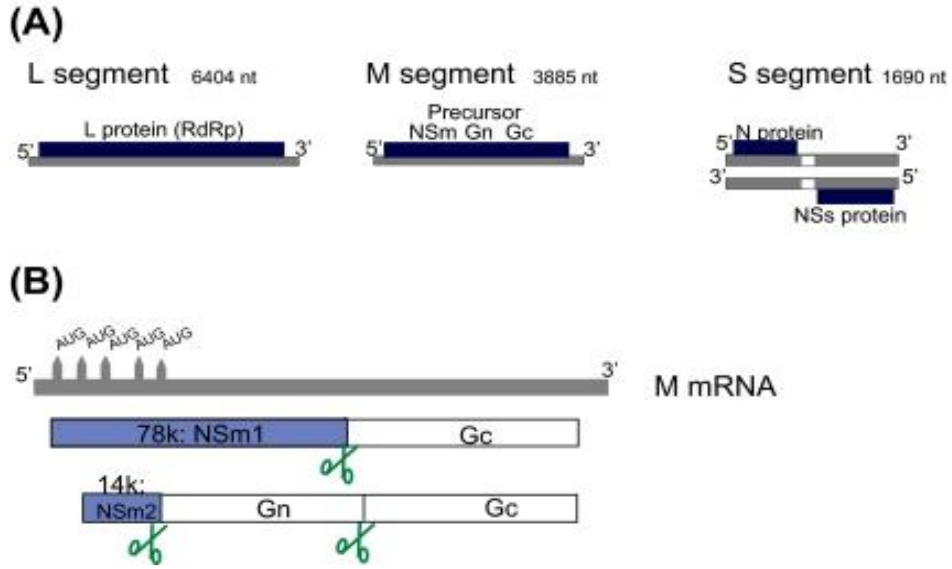
Viral genom, negatif polariteli iki (L ve M) segment ve bir ambisens segment (S) içeren üç segmentli RNA'dan oluşur. L segmenti viral RNA'ya bağlı RNA polimerazı kodlar (24, 29, 30, 31). M segmentinin açık okuma çerçevesinden (open reading frame-ORF) yapısal olmayan iki protein NSm1 ve NSm2 ile birlikte virion zarf glikoproteinleri Gn ve Gc sentezlenir. Yapısal olmayan glikoroteinler virus replikasyonu için gerekli değildir, ancak hastalığın patogenezinde önemli rol oynarlar (12, 24).



Şekil2.5: RVA virusunun şematik görünümü (24).

RVA virusu bilinmeyen bir reseptör aracılığıyla hücre içine girer. Bu geçişin diğer Phleboviruslarda olduğu gibi pH'ya bağlı olarak klatriin aracılı endositik yol ile olduğu düşünülmektedir. Viral integrazdan sonra viral ribonucleokapsitten (RNP) viral

RNA segmentleri ve N proteini sitoplazma içine salınır. Viral polimeraz enzimi mRNA sentezi için transkripsiyonu başlatır. N ve NSs proteinlerinin sentezi transkripsiyondan 40 dakika sonra gerçekleşir. Ambisens S segmentinin sentezi ve RNP'lerin paketlenmesi için spesifik genomik RNA sinyalleri bilinmemektedir. Viral replikasyondan 1-2 saat sonra enfeksiyon başlar. Viral genomik RNA miktarındaki artışla birlikte viral mRNA ve protein sentezi de artar. S, M ve L segmentlerinin koordineli bir şekilde sentezlendiği, S ve M segmentlerinin sentezinin L segmenti sentezini tetiklediği düşünülmektedir (32-35).



Şekil 2.6: (A) RVA virusunun genomik yapısı (B) RVA virusu M segmenti transkripsiyonunun şematik görünümü (24).

RVA virusu transkripsiyon ve replikasyon genel özellikleri diğer negatif iplikli RNA viruslarına benzerdir (23). Replikasyonda mRNA transkripsiyonuyla genomun kopyasını içeren anti-genom ya da komplementer RNA (cRNA) olarak adlandırılan RNA'nın sentezi gerçekleşir. Phleboviruslarda, özellikle RVA virusunda cRNA kopyası, S segmentinden NSs sentezlenmesini sağlar. mRNA sentezi "cap snatching" ile başlatılırken cRNA sentezi 5' nukleosid trifosfatlar ile başlatılır (24).

Yapısal olmayan glikoproteinlerin sentezi metiyonin kodonlarını uyararak translasyonu başlatır. S segmenti (1,7 kb) nükleokapsid proteinini ve yapısal olmayan ambisens NSs'yi kodlar. N proteini genomik RNA'dan subgenomik RNA

translasyonunu gerçekleştirirken, NSs subgenomik RNA'dan antigenomik translasyonu gerçekleştirir. NSs proteini RVA virusunun patogeneğinde önemli bir rol oynar ve konağın doğal bağışıklığına zarar verir. Ayrıca NSs çift sarmallı RNA bağımlı protein kinazı parçalayarak translasyonu başlatıcı faktör ile viral proteinlerin sürekli translasyonunu sağlar. NSs viral polimerazı inhibe ederek viral RNA sentezini düzenler. (36)

2.1.1.2 NSm Proteininin Virulanstaki Rolü

RVA virusunun M segmenti (78 kD); NSm, Gn ve Gc proteinlerini kodlar. Bu proteinler mRNA'nın tek bir açık okuma çerçevesinden farklı metiyonin amino asitleri (AUG) kullanılarak sentezlenir. Gn ve Gc proteinlerinin translasyonu ile birlikte konak hücre proteinleri parçalanır (37). Yedi viral protein içerisinde yapısal olmayan Nss ve Nsm proteinleri virion yapısına dahil değildir (38).

Rekombinant RVA virusu ZH501 suşu ile enfekte 12 haftalık dişi ratlarda 78 kD proteini ve NSm proteinine bağlı olarak akut fatal karaciğer hastalığı ve fatal nörolojik hastalıklar bildirilmiştir. Bu veriler Nsm proteinin tek başına virulansta bir rolü olmadığını göstermiştir (39, 40). NSm proteininin apoptozda kaspaz 3, 8, 9 yol ile anti apoptotik işlevi vardır (41). NSm proteinin konak canlıda apoptozisi baskılayarak viral patogeneşte rol oynadığı düşünülmektedir (42).

Virusta bulunan p53 proteini; DNA hasarı, hücre döngüsünün durması ve hücre yaşlanması gibi durumlarda aktive olur. p53 çok sayıda hedef geni baskılayarak transkripsiyonda rol oynar (12).

2.1.1.3 NSs Proteininin Virulanstaki Rolü

NSS, RVA virusunda önemli bir virülans faktörüdür. IFN- β sentezi ve konak canlıının mRNA transkripsiyonunu inhibe eder. RVA virusunun, konak canlıının mRNA transkripsiyonu engellendiğinde çoğalma yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir. Aktinomis D, konak canlıının RNA sentezinin engellenmesinde genel inhibitördür.

Arenaviruslar, Polio viruslar, Coronaviruslar ve kızamık virusu gibi RNA içeren virüslerde aktinomisin D eksikliğinin viral RNA sentezinde herhangi bir etkisi yoktur (43-48).

NSs hem transkripsiyonu hem de konak canlıının antiviral yanıtını önler. RNA bağlı protein kinazı parçalayarak viral proteinlerin sentezlenmesini sağlar. NSs, IFN- β sentezini engeller. Anti interferon aktivitesiyle nükleus içinde NSs miktarı artar. Mutasyona uğramış suşlarda, NSs proteinin IFN- β sentezi etkisini sitoplazma içinde kaybetmesi nükleus içindeki lokalizasyonun önemini göstermektedir. IFN sentezi, interferon düzenleme faktörleri de dahil olmak üzere belirli transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Diğer viral IFN antagonistlerinin aksine NSs, IFN gen ekspresyonunu engeller (45).

2.1.1.4. Diğer Virulans Faktörleri

RVA virusunda NSs doğal immun yanıtıdan kaçmakta önemli bir virulans faktörü olmasına karşın, virulans birçok gen tarafından kontrol edilir. M ve L segmentlerinde meydana gelen mutasyon NSs fonksiyonunun zayıflamasına neden olur (42). Bazı suşlarda S segmenti NSs fonksiyonu eksik geni kodlar. Gn proteinindeki aminoasit değişimi replikasyon ve patogenezi etkileyebilmektedir. Ancak Gn proteinindeki mutasyonun patogenezdaki mekanizması bilinmemektedir (25).

2.3. RVA Virusu Enfeksiyonunun Tarihçesi

RVA 1910 yılında Kenya'da tanımlanmıştır (6, 48). Ancak hastalık etkeni olarak 1931 yılına kadar tespit edilememiştir. RVA virüsü ilk olarak 1934 yılında Kenya'da Veteriner Araştırma Laboratuvarı'nda çalışan Daubney ile arkadaşları Hudson ve Garnham tarafından karakterize edilmiştir. 1913 yılında Doğu Afrika'da koyunlarda oldukça öldürücü olan ve RVA'ya benzer belirtiler gösteren hastalığın RVA olabileceği bildirilmiştir (49).

Epizootiler ilk olarak Kenya'da meydana gelmiştir. RVA'nın Kenya'da 1930-1931 ve 1968 yıllarında Güney Afrika'da ise 1950-1951, 1969 ve 1974-1976 yıllarında gerçekleşen salgınları çok yoğun yağış dönemleri ve büyük epizootilerle ilişkilendirilmiştir. RVA salgınları Güney Afrika'da 1950-1951 yılındaki epizootilerde 100 bin sığır ve koyun ölümü ve 20 bin insan enfeksiyonu ile kendini göstermiştir (3, 7, 50).

Hastalık 1951 yılında Güney Afrika'da tanımlanmıştır. Enfekte hayvanlar ile temas eden insanlarda ölüm görülmüştür. Doğu ve Güney Afrika'da koyun ve büyük baş hayvanlar hastalığın ana konağı olmuştur. Epizootiler daha sonra Zimbabwe, Zambia, Sudan ve diğer Afrika ülkelerinde görülmüştür. Koyunlar ve sığırlarda düşükler ve yavru ölümleri görülmüştür. Hastalıktan keçiler, develer ve buffalolar da etkilenmiştir. Senegal ve Moritanya'daki eş zamanlı salgında insanlarda yüksek oranda ölüm görülmüştür (3, 51, 52, 53).

Mısır'da 1977-1978 yılında görülen salgında yaklaşık 200 bin insan enfekte olmuştur. Enfekte olan insanlardan en az 600 kişi ölmüştür. RVA Mısır'daki 1977 yılı salgını öncesinde yalnızca Sahra-altı Afrika'da tarif edilmiştir (3).

RVA'nın 1987 yılında Moritanya'daki salgını muhtemelen Diama baraj yapımından sonra Senegal Nehri havzasının su baskını ile ilgilidir. Bin ikiyüzden fazla insan enfekte olmuştur ve 200'den fazla insan ölmüştür (3, 52, 53). Bu salgında diğer salgınlara göre insanlarda daha fazla nörolojik rahatsızlık bildirilmiştir. Ruminantlarda ve develerde düşükler görülmüş, genç hayvanlarda ölüm meydana gelmiştir (54).

1997 yılında Kuzey Doğu Kenya'da ve Somali'de insanlarda ve hayvanlarda RVA vakaları meydana gelmiştir. Koyun ve keçilerde %70, sığırlarda %20 ve develerde %30 kayıp bildirilmiştir (55).

RVA virusu 2000 yılında ilk kez Afrika dışında Suudi Arabistan ve Yemen'de tespit edilmiştir. Meydana gelen salgında çok sayıda insan ve hayvan ölmüştür. 2006 yılında Kenya'da görülen salgın Tanzania ve Somali'ye yayılmıştır (54).

Afrika'da yaygın olan RVA'nın son zamanlarda Yemen ve Suudi Arabistan'a yayılması RVA salgınları iklim değişikliklerinin yanı sıra yoğun hayvan ticareti ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (56).

RVA virusu tarihsel olarak, Afrika'da ve 2000 yılında Arap Yarımadası'nda insan ve hayvanlar için ciddi büyük salgınlardan sorumlu tutulmuştur (1, 8, 9, 10, 56).

Sivrisinekler aracılığıyla bulaşan virusun büyük bir epizooti ve epidemik olarak tıp ve veterinerlik açısından devam eden önemi 2006-2007 yıllarının başında Kuzeydoğu Afrika'daki oluşumu sırasında vurgulanmıştır (1).

Tarihsel olarak büyük salgınlarda RVA virusu enfeksiyonları yaygın olarak influenza benzeri subklinik belirtiler göstermiştir. Retinit, oküler lezyonlar, ensefalit ve hemorajik ateş gibi ciddi hastalıklara da neden olmuştur. RVA enfeksiyonunda son derece ölümcül olan hemorajik ateş, vakaların %1-2'sinde görülmüştür. 1977 yılında Mısır'daki ilk salgında ve 1997-2006 yılları arasında Batı ve Doğu Afrika'daki salgınlarda yüzlerce hemorajik ateş vakası ve yüksek oranda ölüm görülmüştür (57, 58).

2.4. RVA Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

RVA epidemiyolojisi epizootik ve inter epizootik döngünün her ikisi ile de oluşur. Epizootiler Afrika'da çok yoğun yağışlı yıllarda meydana gelir. Bir epizooti sırasında virusun dolaşımı enfekte vektör ve memeli konak arasında gerçekleşir. Virusun doğada kalmasında sığır ve koyunlar en önemli çiftlik hayvanlarıdır. İnter epizootilere virusun sel sularıyla *Aedes* cinsi sivrisineklerle taşınarak neden olduğu sanılmaktadır. RVA virusu ile enfekte sineklerin yumurtlaması sırasında virus yumurtalara bulaşmaktadır. Virus yoğun yağış sonrası döneme kadar yumurtaların içinde persistan kalabilmektedir (3, 7, 15). RVA virusu ciddi epizootileri 3 ile 7 yıl arasındaki bir sürede ortaya çıkar. En yüksek sayıda epizootilerin güncel olarak rapor edildiği Kenya'da ortalama 3,6 yıldır (11).

RVA 1977 yılına kadar Afrika dışında rapor edilmemiştir ve bu yıla kadar Sahra-altı Afrika ile sınırlı kalmıştır. Virus 1977 yılında Mısır'daki salgınla ilk kez Sahra-altı Afrika dışında tespit edilmiştir ve daha sonra Madagaskar ve Arap Yarımadası'nda görülmüştür. Bu durum virusun önceden enfekte olmayan alanlarda yayılabilme potansiyelini ortaya koymuştur (3).

Güney Afrika'da 1974-1975 yılları arasında RVA virusu bir epizootik sırasında ağırlıklı olarak koyun ve sığırları etkilerken, insanlarda da çok sayıda vaka meydana gelmiştir (3).

RVA virusu Madagaskar'da 1979 yılında sivrisineklerden izole edilmiştir. 1990-1991 yıllarında ülkenin dağlık bölgelerinde ve doğu kısımlarına yayılan virus, insanlarda ve hayvanlarda tespit edilmiştir (3).

2006-2007 yıllarında Doğu Afrika, Kenya, Tanzanya ve Somali'de salgınlar meydana gelmiştir. 2008 yılında Madagaskar'daki büyük salgında 700'den fazla insan enfekte olmuş ve 26 kişi ölmüştür. 2007-2009 yılları arasında Mayotte ve Güney Afrika'da salgınlar meydana gelmiştir (3).

RVA çoğunlukla çiftçilerde, çiftlik işçilerinde ve veterinerlerde görülmüştür. Virusun bulaşmasında enfekte hayvanlarla temas söz konusudur. Bu hayvanların da sivrisinekler tarafından enfekte edildiği tahmin edilmektedir (11, 59).

2.5. RVA Enfeksiyonunda Klinik Belirtiler

RVA enfeksiyonundaki klinik tablo iyi tanımlanmıştır. Pek çok vakada enfeksiyon, enfekte hayvanlarla veya onların dokularıyla temasla bulaşmıştır. Buna karşın enfekte hayvanlarla teması olmayanlarda ve laboratuvarında bu virusla çalışan insanlarda da RVA görülmüştür (60).

RVA virusunun inkübasyon süresi, enfekte hayvanlarla temastan sonra 1-7 gün arasında değişmekle birlikte çoğunlukla 3-4 gündür. Hastalık başlangıçta ani titreme, kas ve eklem ağrılarıyla birlikte şiddetli baş ağrısı ile karakterizedir. Bu belirtilerle birlikte tipik olarak ateş bir hafta devam eder. İlerleyen vakalarda uykusuzluk ve hastalığın akut fazında sayıklama görülür. Hastalığın akut döneminde ya da erken iyileşme döneminde geç komplikasyonlar gelişmektedir (60).

2.5.1. Hayvanlarda Klinik Belirtiler

RVA'nın klinik belirtileri hayvanın türüne ve yaşına göre değişiklik göstermektedir. Yetişkin koyunlarda kuluçka dönemi 24-72 saat arasındadır. 40-41°C ateşten sonra aşırı tükürük salgısı, iştahsızlık, halsizlik, kusma, ishal ve düşük görülür.

Büyük kuzu ve koyunlarda mortalite oranı %20 ile %30 arasında değişmektedir (3, 5, 10, 61).

Kuzularda ateş, iştahsızlık, halsizlik ve karın ağrısı ile kendini göstermektedir. Yeni doğmuş kuzularda semptomların başlamasından 36-40 saat içinde ölüm gerçekleşir. Kuzularda mortalite oranı %95 olarak belirtilmiştir. Deneysel olarak inoküle edilen kuzularda ise 12 saat içinde ateşle beraber gelişen enfeksiyondan sonra 24-72 saat içinde ölüm gerçekleşmektedir. Kuzularda genellikle lökopeni geliştiği bildirilmektedir (3, 61, 62).

Düşükler virusun en önemli ekonomik etkilerinden biridir. Sığırlar koyunlardan daha az etkilenirler. 40-41°C ateş vardır. Mortalite oranı %10'dur. Buzağılarda yüksek ateş, iştahsızlık, tükürük salgısı ve ishal gelişebilir. Keçiler, sığır ve koyunlardan daha az etkilenirler. Gebe hayvanlarda hemen hemen her zaman düşük gerçekleştiği belirtilmiştir (3, 5, 61).

RVA bufalo, deve, kedi ve köpeklerde de hastalıklara neden olmaktadır. Şiddetli vakalarda genellikle ateş, hepatit ve düşük görülmektedir. Şiddetli olmayan vakalarda burun akıntısı, halsizlik ve süt veriminde azalma görülmektedir. RVA tavşanlar, kobaylar, kuşlar, atlar ve domuzlarda her hangi bir semptomatik hastalığa neden olmamaktadır. RVA enfeksiyonu her hayvan modelinde aynı patogenezi göstermektedir. RVA virusu insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da hepatotropik ve intrahepatik viral replikasyonlarla masif ve hepatik nekroza yol açmaktadır (10).

Viral replikasyon ve konağın antiviral cevabı muhtemelen viral patojeniteye katkı sağlamaktadır. RVA enfeksiyonunun türe özgü duyarlılığı bilinmemektedir (10, 63).

2.5.2. İnsanlarda Klinik Belirtiler

RVA'da insanlarda enfeksiyon enfekte sivrisinek tarafından ısırılarak, tıbbi uygulamalar sırasında ya da enfekte hayvana ait kan ve dokularla temas sonucu gelişir. Ayrıca gebelerde anneden fötusa vertikal geçiş de olabilmektedir. Ancak insandan insana geçiş bildirilmemiştir (18, 63). RVA enfeksiyonunda insanlarda genellikle

kendini sınırlayan ateş görülmektedir. Nörolojik rahatsızlıklar, görme kaybı, hemorajik ateş ve tromboz görülebilmektedir (10, 64).

2.5.2.1. Kendini Sınırlayan Ateşli Hastalık

1930-1940 yılları arasında RVA ateşi laboratuvar enfeksiyonları, uygun biyogüvenlik koşulları olmadığı için meydana gelmiştir. Enfekte kişilerde kendini sınırlayan ateş görülmüştür. Tipik olarak RVA için kuluçka süresi 4-6 gündür. Belirtileri aniden şiddetli titremeyle başlar. Halsizlik, baş dönmesi, mide bulantısı, şiddetli baş ağrısı ve karaciğerde dolgunluk hissi görülür. Bu belirtileri takiben vücut sıcaklığı 38,8°C- 39,5°C'ye yükselir. Kan basıncı azalır. Sırt ağrısı, omuzlarda, boyun ve bacaklarda sertlik meydana gelir. Titreme, yüzde ve gözlerde kızarıklık, kabızlık, uykusuzluk ve fotofobi görülür. Bazen de burun kanaması, karın ağrısı, tat alma bozukluğu, kusma ve ishal görülür. Hastalığın üçüncü gününde bazı belirtiler azalabilir. Genellikle vücut sıcaklığı hastalığın dördüncü gününde normal değerine düşer. Vücut sıcaklığı normal değerine düştükten 1-3 gün sonra tekrar yükselebilir ve şiddetli baş ağrısı görülür (10, 65). Ayrıca 10 gün süren yüksek ateş görülebilir. Bu hastalarda vücut sıcaklığı normale döndükten sonra büyük koroner tromboz gelişebilir. Karaciğer ve dalak büyümesi palpe edilebilir derecede yaygın değildir. İyileşme döneminde halsizlik, terleme, baş ağrısı, göz hareketlerinde ağrı ve dengesizlik hissi yaşanabilir. Nötralizan antikorlar belirtilerin dördüncü gününde tespit edilirken, virus ateşli dönem boyunca kanda tespit edilir (65, 66).

2.5.2.2. Nörolojik Rahatsızlıklar

RVA olan bir hastada; ani ateş ve retro-orbital baş ağrısı olduğu, hastalığın 22. gününde ateşin tekrar yükseldiği, 25. gününde ense sertliği olduğu bildirilmiştir. Hastada konvülsif atak, hiperrefleksi ve görme kaybı olduğu bildirilmiştir. Beyin omurilik sıvısında lenfosit sayısının artması sonucu hastada viral menenjit olduğu bildirilmiştir (67, 68).

RVA olan ve nörolojik bulgular gelişen on iki hastada; meningeal irritasyon, konfüzyon, sersemlik, koma, hipersalivasyon ve görsel halüsinasyonlar olduğu bildirilmiştir (10, 68).

2.5.2.3. Görme Kaybı

RVA enfeksiyonu sonucu görmede bulanıklık ya da merkezi görme kaybı oluşabilir. Bu rahatsızlıklar enfeksiyondan hemen sonra oluşabildiği gibi bir kaç hafta içinde ya da bir ay sonra da oluşabilir. Enfeksiyondan bir veya her iki göz etkilenebilir. Enfekte gözlerde maküler ödem, retinal kanama, vaskülit ve vitreus bulanıklığı oluşabilir. Ayrıca retina dekolmanı, üveit ve arteriyel oklüzyon da oluşabilir. RVA enfeksiyonu sonucu oluşan vakaların çoğunda görmede tam bir iyileşme oluşmaz ancak enfeksiyondan bir kaç ay sonra kısmi iyileşme görülebilir (68-72).

2.5.2.4. Hemorajik Ateş

Fatal RVA enfeksiyonunda hemorajik belirtiler olmasına karşın ölüm zamanı vakalar arasında değişir. Genellikle hastalık aniden başlar. Yüksek ateş, mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve vücut ağrıları görülür. Tüm gövde üzerinde maküler kızarıklar, kollarda, bacaklarda ve göz kapaklarında ekimozlar görülebilir. Diş eti ve gastrointestinal mukozal membran kanamaları, düşük kan basıncı, hematemez, diyare, boğaz ağrısı, pnömoni, sarılık ve hepatosplenomegali görülebilir (73, 74).

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve trombosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Vakaların çoğunda belirtilerin başlamasından 3-6 gün sonra ölüm görülürken, bazı vakalarda 12-17 gün sonra ölüm görülmüştür. Hepatit ya da kanaması olmayan bazı hastaların böbrek yetmezliği ya da damar içi pıhtılaşmadan öldüğü bildirilmiştir. Postmortem incelemelerde hepatositlerde görülen yaygın nekrozlar hastalığın akut karaciğer hasarına neden olduğunu düşündürmektedir. RVA sonucu hemorajik ateşi

olan bazı hastalarda ensefalit, karaciğer ve gastrointestinal nekroz gözlenmiştir (10, 73, 75).

2.5.2.5. Olası Vertikal Enfeksiyon

Mısır'da yapılan retrospektif bir çalışmada RVA salgını öncesi kadınlardaki düşük oranı %31,1 iken salgın sonrasında bu oran %27,5 olarak bildirilmiştir. 2000 yılında Suudi Arabistan'da ateş, baş ağrısı, baş dönmesi ve kas ağrısı olan gebe bir hastada RVA'ya özgü IgG pozitifliği rapor edilmiştir. Doğumdan altı gün sonra kaybedilen bebekte anti-RVA IgM antikoru, sarılık ve ALT/AST yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan bebeğin RVA'dan öldüğü bilinmemekle birlikte, uterusu vertikal iletimin mümkün olabileceği belirtilmiştir (75).

RVA'nın klinik belirtileri hastalar arasında değişmektedir. RVA'nın insanlarda hemorajik ateş, nörolojik rahatsızlıklar ve görme kaybına nasıl neden olduğu bilinmemektedir (10).

2.6. Bulaşma

Laboratuvar koşulları altında RVA virusu *Anopheles*, *Culex*, *Eretmupodites* ve *Aedes* üyeleri de dahil olmak üzere çok sayıda sivrisinek türü tarafından biyolojik olarak taşındığı bildirilmiştir. RVA virusunun taşınmasında 30'dan fazla sivrisinek türü rol oynamasına rağmen özellikle *Aedes* türleri virusun enzootik döngüsüyle ilişkilidir. Virusun epizootik ve epidemik döngüsünde çok sayıda tür yer alır. Ancak *Culex* türleri bu döngüde önemli role sahiptir. Arbovirusların taşınmasında pek çok faktör sivrisinekleri etkileyebilmektedir. Oral enfeksiyona duyarlılık, tükürük bezlerinin enfekte olması ve tükürük bezlerinden virusun salgılanması iç faktörlerdendir. Çevre sıcaklığı gibi dış faktörler sivrisineklerin hayatta kalmasının yanı sıra enfeksiyonun yayılmasını ve iletim hızını da etkileyebilmektedir (76).

Sivrisineğin bir ısırığı bile RVA virusunu bulaştırma yeteneğine sahiptir. RVA virusunun taşınmasında; sivrisinek yoğunluğu, omurgalı konak yoğunluğu ve konağın

bağışıklık durumu, sivrisineklerin beslenme özellikleri, ömürleri ve türleri etkili diğer faktörlerdendir. Laboratuvar çalışmalarında kum sineklerinin RVA virusunu taşıdığı gözlenmiştir. Kum sineklerinin virusun doğal taşınma döngüsünde rol oynadığı düşünülmektedir. RVA virusunun biyolojik taşınmasına ek olarak, kan emerek beslenen böcekler mekanik taşınmasını sağlamaktadır (76, 77).

RVA virusu insanlara sivrisineklerin ısırmasıyla, enfekte hayvanların kan, vücut sıvıları ve dokularıyla temasla bulaşmaktadır. Enfekte hayvanların kesimi ve gebe hayvanların doğumu esnasında da bulaşma olmaktadır. Virusun laboratuvar ortamında enfekte örneklerle çalışırken solunum yolu ile bulaşma riski bulunmaktadır (48, 76). RVA virusu solunum yolu ile laboratuvar çalışanlarına bulaştığı bildirilmiştir. RVA virusu bulaşmış hayvanlarla veya etleriyle temas eden veterinerler, kasaplar ve et taşıyıcıları da enfekte olmaktadır (48).

RVA virusu Afrika'da en az 24 ülkede görülmüştür. Virusun iletim hızı zaman ve bölgeler arasında değişiklik göstermiştir. Doğu Afrika'da ve kıtanın güney kesimlerinde ara ara salgın hastalıklar ve epizootiler görülmüştür. Moritanya'daki salgın virusun yayılmasında ekolojik faktörlerin önemini ortaya koymuştur. RVA virusunun yayılmasında enfekte sivrisineklerin ana taşıyıcı olduğu düşünülmektedir (78).

2.6.1. RVA ve İklim Değişikliği

Bazı hastalıklar, iklim ve mevsim gibi çevre koşullarıyla yakından ilişkilidir. Bu hastalıklardan bazıları artropodlar (sivrisinek, bit, kene) ve kemirgenler gibi vektörler tarafından iletilir. Artropodlar sıcaklık ve nem gibi iklim koşullarındaki değişikliklere duyarlıdır. Bölgesel iklim parametreleri artropodların dağılımında önemli rol oynar. Uygun olmayan sıcaklık koşulları ise artropodların enfeksiyonu taşımasını sınırlandırabilmektedir (54).

RVA virusu 6 cins ve 30'dan fazla sivrisinek türüyle taşınır. Virusun transovoriyal taşınımı özellikle *Aedes* cinsindeki sivrisineklere olmaktadır (54, 57). Bol yağışlı dönemlerde fazla sayıda üretilen yumurtaların hayatta kalma şansı daha yüksektir. Sel dönemleri arasında yumurtalar yıllarca kurumadan hayatta kalabilir. Bu durum 5-35 yıl arasında değişen büyük epidemik salgınların oluşmasına neden

olmaktadır. Hastalık ilk olarak 1931 yılında Kenya'daki Büyük Rift Vadisi'nde yoğun yağış döneminin ardından tanımlandığı için bu adı almıştır (54).

RVA coğrafik bölgelerin ekolojik özelliklerine ve iklimine bağlı olarak epidemik ya da endemik salgınlara neden olur. Kıyı ve Orta Afrika'nın yüksek yağış alan orman bölgelerinde RVA'nın endemik salgınları meydana gelmiştir. Epidemiler; bol yağış alan bölgeler (Doğu Afrika), yarı kurak bölgeler (Suudi Arabistan ve Batı Afrika) ve sulak bölgelerle (Mısır, Yemen) karakterizedir. Bu bölgelerde hayvancılık faaliyetlerinin yoğunlaşmasıyla birlikte RVA salgınları 5-15 yıllık bir döngüde görülmüştür. RVA salgınları çok yoğun yağış dönemleri ve sellerle ilişkili bulunmuştur (54, 78).

İklim değişiklikleri vektör, konak ve virus üzerinde etkili olarak RVA epidemiyolojik döngüsünü etkilemektedir. Özellikle küresel ısınma vektörler üzerinde oldukça etkilidir. *Aedes* cinsi sivrisineklerin yumurtadan çıkma dönemi yoğun yağışlarla ilişkilidir. 27 *Aedes* cinsi dişi sivrisinek yumurtalarını göletlerdeki çamur içine bırakmakta ve yumurtalar bu şekilde yıllarca kurumadan kalabilmektedir. Transovoriyal iletimle virus bir yumurtadan diğerine iletilebilmektedir. Yumurtadan yavruların çıkması yumurtanın su altında olmasına bağlıdır. Yoğun yağışlarda çok sayıda yavru yumurtadan çıkmakta ve bunun sonucunda vektör popülasyonu artmaktadır. Enfeksiyon ilk olarak hayvanlarda ortaya çıkmaktadır. *Culex* ve *Anopheles* türleriyle virus taşınmaktadır. Küresel ısınma, vektörlerin beslenmesini ve yumurta üretimini artırmaktadır. Aynı zamanda da kuluçka süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Bu durumda artan vektör yoğunluğu taşınan virus sayısını ve virusun taşınma hızını artırır (54, 78, 79).

Sellerle birlikte Orta Doğu ve Avrupa'da sivrisinekler için uygun habitatlar oluşmakta. Avrupa Birliği'ndeki ülkelerde RVA virusunun taşınmasını sağlayan türler bulunmaktadır. Yüksek sıcaklık vektör sayısını arttırdığı için RVA virusunun Avrupa ülkelerine yayılmasında ve iletilmesinde sivrisineklerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir (78,79).

İklim değişiklikleri vektörlerin dağılımını ve yoğunluğunu etkileyebildiği gibi göç yollarını da etkileyebilir. RVA virusunun daha önce görülmediği alanlara yayılmış olması iklimin göç yolları üzerindeki etkisini göstermektedir. Ayrıca iklim değişiklikleri

daha fazla virülan ya da daha az virülan suşların seçimine neden olabilir (54, 78, 79, 80).

Küresel ısınma sonucu oluşan sıcaklık değişimleri atmosferdeki nemi ve yağışı etkileyerek iklim üzerinde belirgin değişiklikler meydana getirmektedir. Bu değişiklikler hidrolojik döngüyü etkileyerek yağışın tipi, süresi, miktarı ve yoğunluğu gibi karakteristik özelliklerini etkilemektedir. Birçok vektörün yaşam alanı ve mevsimsel faaliyeti değişir. Küresel iklim değişikliği RVA da dahil vektör kaynaklı zoonoz riskini arttırabilmektedir. Aynı zamanda RVA'nın coğrafik dağılımında ve görülme sıklığında önemli değişikliklere yol açabilmektedir (54).

2.7. Korunma

RVA virusu enfeksiyonunu önlemek için en etkili yöntemlerden biri vektörlerin kontrolüdür. Erişkin sivrisineklerin kontrolü için ultra düşük hacimli püskürtmeye sahip spreyle ya da termal nemlendiriciler kullanılmalıdır. Termal nemlendiriciler araçlara da monte edilebilir. Sivrisinek larvalarının kontrolü için su habitatlarına insektisit uygulamak etkili bir yöntemdir. Büyük alanların kontrolü için helikopter ya da uçaklarla insektisitler uygulanmalıdır. İnsektisit kullanımı faydalı diğer türlere zarar vermemek için oldukça düşük dozlarda uygulanmalı ve rutin olarak kullanılmamalıdır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gözlem stratejileri önemlidir. Özellikle tedavi sonrası insektisitlerin etkili olup olmadığı takip edilmelidir (54, 81).

Vektör kontrolüne ek olarak bölgeler arası hayvan ticareti kısıtlanmalı, enfekte hayvanlar karantinaya alınmalı, enfekte hayvanlar ve onların ürünleriyle temas önlenmelidir. Hayvanlardan insanlara bulaşmayı önlemek için hayvan kesimleri güvenli ve uygun koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Süt ve et gibi hayvansal ürünlerin güvenli koşullarda üretimleri sağlanarak, güvensiz tüketim önlenmelidir. Halka hastalık hakkında bilgi verilmelidir. Özellikle risk grubundaki veterinerler, çiftçiler, mezbaha çalışanları ve laboratuvar personeli bilgilendirilerek korunmalıdır. Olası hastane enfeksiyonunu önlemek için sağlık sistemleri geliştirilerek iyileştirilmelidir. İnsanlarda ve hayvanlardaki enfeksiyonu erken teşhis edip salgını önlemek için uygun tanı laboratuvarları olmalıdır (81, 82).

2.8. Tanı

RVA virusunun geniş alanlara yayılmasını sağlayan çeşitli vektörler, salgınlara ve ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. Küresel ısınma sonucu iklim değişikliği nedeniyle vektör kaynaklı hastalıkların yayılımı kolaylaşmıştır. Bu durum uluslararası endişeye yol açmıştır. RVA virusunun hızlı ve güvenilir bir şekilde tanısının konması, virusun yayılım hızını azaltacaktır. RVA virusu potansiyel biyolojik silah maddesi olarak görüldüğü için laboratuvarın uygun biyolojik özelliklere sahip olmasını gerektirmektedir. Bu nedenlerden dolayı dünya çapında, RVA'nın referans laboratuvarlarının sayısı sınırlıdır (54, 83).

RVA virusu plazma veya serum örnekleri, ölü hayvanların karaciğer, dalak, böbrek, lenf düğümü, kalp, kan ve beyin doku örneklerinden izole edilebilmektedir. Primer izolasyon genellikle hamster, bebek ya da yetişkin farelerde ya da çeşitli hücre kültürlerinde gerçekleştirilir (54).

RVA'nın tanısı; virus izolasyonu da dahil olmak üzere, nükleik asit teknikleri, virusa özgü antikorların tespiti gibi farklı yöntemlerle yapılır. Virus izolasyonu uzun zaman alan ve pahalı bir yöntemdir. Nükleik asit teknikleri; son derece özel laboratuvar ekipmanları ve iyi eğitilmiş laboratuvar personeli gerektirir (54, 82).

2.8.1. Kültür

Ateşli dönemde alınan 5 ml kandan ya da postmortem dalak, beyin ve karaciğer dokularından virus izolasyonu yapılabilir. Bir gram homojenize doku, hücre kültürü ortamı içinde veya fosfat tamponunda süspanse edilir. pH 7,5 olacak şekilde içerisine sodyum penisilin (1000 Uluslararası Üniteleri [IU]/ml), streptomisin sülfat (1 mg/ml), Mycostatin (100 IU/ml) ya da fungizon (2,5 ug/ml) ilave edilir. Süspansiyon 1000 g'de 10 dakika santrifüj edilir. Süpernatant sıvı hamster ya da fareye enjekte edilir. Afrika yeşil maymunu böbrek hücreleri (Vero) ve tavuk embriyolarına 1 ml inoküle edilebilmektedir. Supernatant 1 saat boyunca 37°C'de inkübe edilir. Kültürler oda sıcaklığında fosfat tamponu ile yıkanır. RVA virusunun tipik sitopatik etkileri 12-24

saat sonra bütün hücre tabakasının tahrip edilmesiyle karakterizedir. RVA virusu antijenin identifikasyonu 18-24 saat sonra immunofloresan boya ile yapılabilir (54).

2.8.2 Reverse Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Bu yöntemde insan ve hayvan serumunda NSs sekansı tespit edilmektedir. Yöntem spesifik olmakla birlikte diğer phlebovirusları saptamak için etkili değildir. Enfekte koyunlarda ve Moritanya'da hasta insanlardan alınan örneklerde viral RNA tespitine olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar IgM oluşmadan önce tanı konabileceğini göstermiştir (85-88).

2.8.3 Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)

LAMP, altı primer set kullanılarak, DNA denatürasyonu olmadan 60-65°C'lik sabit bir sıcaklıkta gerçekleştirilir. Reaksiyon özgül ve spesifiktir. Termal döngü gerektirmez. L segmentini saptamak için iki farklı LAMP yöntemi geliştirilmiştir. Her iki yöntem de 30 dakika içinde RVA virusunu saptayabilmektedir. RT-PCR'dan daha hızlı bir yöntemdir. LAMP yöntemi RVA virusu şuşlarını saptamak için büyük ölçüde başarılı olmuştur (86).

2.8.4. Real Time (rt) RT-PCR

Bu yöntemle ilk olarak Afrika'da NSs genine özgü proplar sayesinde RVA virusu saptanmıştır. Drosten ve arkadaşları (25) sekiz farklı viral hemorajik ateşi saptayabilen prob geliştirmişlerdir. 2001 yılından bu yana rt RT-PCR, RVA virusunu tespit etmek için daha da geliştirilmiştir. Yeni çalışmalarla RVA virusunun daha hassas ve daha duyarlı tespiti için 40 farklı RVA virusu şuşuna özel proplar tasarlanmıştır. Yeni geliştirilen rt RT-PCR, S segmentini tespit ederek 37 farklı RVA virusu şuşunu

algılayabilmektedir. Daha sonraki yapılan çalışmalarda L segmentinin saptanabilmesi amaçlanmıştır (85-88).

2.8.5. Serolojik Testler

Virus nötralizasyon testleri, mikronötralizasyon ve plak redüksiyon nötralizasyon testleri RVA virusuna karşı antikorların tespit edilmesi için kullanılmaktadır. Nötralizasyon testleri oldukça spesifiktir ve erken tanı koyma özelliğine sahiptir. Ancak bu testler, sadece canlı virus ile yapılabilir. Endemik bölgeler dışında veya uygun biyogüvenlik koşullarına sahip olmayan laboratuvarlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (54).

Diğer serolojik testler, Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA), Agar Jel İmmunodifüzyon (AGID), hemaglutinasyon inhibisyon (HI) ve immunofloresan yöntemidir. Bu testlerde RVA virusu ve diğer phleboviruslar arasında çapraz reaksiyonlar oluşabilir (54, 89).

İnsanlarda ve hayvanlarda anti-RVA virusunun antikorunun tespiti için ELISA yöntemi oldukça hassas ve spesifiktir. ELISA en yaygın kullanılan serolojik testtir. Virusa özgü IgM antikorunun tanısına olanak sağlar. ELISA spesifik, hassas, ucuz, hızlı ve ihtiyaçlarına uygun büyük ölçekli bir testtir (89, 90).

Son zamanlarda sandwich ELISA yöntemiyle RVA virusu IgG antikorunun tespit edildiği bildirilmiştir. Niklasson ve ark. (89) RVA antijeninin ELISA yöntemiyle saptanmasının zor ve pahalı olduğunu bildirmişlerdir (89).

2.8.5.1. İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT)

RVA virusuna özgü spesifik IgM ve IgG antikorları, floresan işaretli anti human IgG ya da IgM kullanılarak tanımlanmıştır. Soliman ve ark.'nın yaptığı çalışmada Gamma-ışınlarını içeren lamlar (Centers for Disease Control, Atlanta, Ga) antijen olarak kullanılmıştır. İki kez dilüsyonu yapılan serum örnekleri antijen içeren lamlara eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Lamlar yıkandıktan sonra floresan

konjugat ile inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra lamalar yıkanarak floresan mikroskopta incelenmiştir (91).

2.8.5.2. Agar Jel İmmunodifüzyon (AGID)

AGID doku kültürü yapılamayan laboratuvarlarda yararlıdır. Yaklaşık 1 gram doku pH 9,0 olacak şekilde %10-20'lik borat tamponda süspanse edilir. 1000 g'de santrifüj edilir. Mikro-AGID testi, 6 kuyucuktan oluşmaktadır ve 3 ml borat tampon ve %1 agaroz ile kaplı mikroskop lamaları ile yapılır. Kuyucuklarda oluşan çökeltiler pozitif kontrol kuyucuğundaki çökeltilere benzer ise pozitif kabul edilir (54).

2.9. Aşılar

2.9.1. Klasik ve Yeni Aşılar

2.9.2. Klasik Aşılar

RVA aşısı ilk kez 1940 yılında Smithburn tarafından geliştirilmiştir. Smithburn virusun farelerde intraserebral pasajlarını yapmıştır. Aşı üretimi pahalı değildir ve tek bir aşılamayla uzun süreli bağışıklık sağlanabilir. Bu yüzden endemik bölgelerde RVA virusu kontrolü için aşı önemlidir. Rezidüel virülans nedeniyle aşılama sonucunda gebe hayvanlarda düşükler ve malformasyonlu doğumlar olmuştur. Bundan dolayı Smithburn tarafından geliştirilen aşı insanlarda kullanılmamıştır (92).

2.9.2.1. İnaktive Aşılar

1962 yılında Randall ve ark. tarafından aşı geliştirilerek, ilk defa insanlara uygulanmıştır. Bu aşı, Entebbe suşu içermektedir. 1944 yılında Uganda'da sivrisineklerden izole edilmiştir. Entebbe suşu primer maymun böbrek hücrelerinde çoğaltılarak, formalinle inaktive edilmiştir. Aşı etkinliğini 4-6°C'de 8 aya kadar korumuştur. Yan etkileri binden fazla insan aşılandıktan sonra ortaya çıkmıştır. Ulusal İlaç Biyolojik Araştırma Şirketi tarafından üretilen aşı 1967 yılında laboratuvar çalışanlarını korumak için kullanılmıştır. İnaktive aşıların üretim maliyeti yüksektir. Etkin bağışıklık sağlaması için birden fazla inokülasyon yapılmalıdır. Bu yüzden RVA virusu için kullanımı sınırlıdır (92, 93).

2.9.3. Yeni Aşılar

2.9.3.1 MP-12 aşısı

1985 yılında, Caplen ve ark. atenüe aşı geliştirmişlerdir. Virulan ZH548 suşu zayıflatılarak on ikinci pasajdan sonra MP-12 olarak adlandırılan aşı elde edilmiştir. MP-12 suşu RVA virusuyla enfekte olmuş bir insandan elde edilmiştir. Aşı ilk olarak gebe koyunlara uygulanmıştır. Koyunlarda herhangi bir klinik belirti oluşmazken düşük düzeylerde viremi gözlenmiştir. Kuzular sağlıklı bir şekilde doğmuştur. Sığırlara da aşı uygulanmıştır. Düşükler sığırlarda da önlenmiştir (92, 93).

MP-12 aşısı hayvanlara gebeliğin ikinci üç aylık döneminde uygulandığında başarılı olmuştur. Ancak ilk üç aylık dönemde uygulandığında fetal etkiler ve düşükler görülmüştür. 2003 yılında Rhesus maymunlarında yapılan çalışmalar aşının patojenik etkileri olduğunu göstermiştir. Son yapılan çalışmalarda MP-12 aşısı 63 gönüllüye uygulanmıştır. Gönüllü insanlarda her hangi bir yan etki gözlenmemiştir (92, 93, 94).

2.9.3.2. Klon 13 Aşısı

Klon 13 virusu Orta Afrika'da bir insandan izole edilmiştir. Virusun NSs genindeki mutasyonla farelerde yapılan çalışmalarla atenüe aşı elde edilmiştir. Aşı ilk olarak farelerde denenmiştir. Aşılanan 16 fareden iki tanesi nörolojik rahatsızlıklar ve felç sonucu ölmüştür. Daha sonra koyunlara ve diğer hayvanlara uygulanan aşı sonucunda her hangi bir klinik belirti ve patogeneze gözlenmemiştir. 2010 yılından itibaren Güney Afrika'da Klon 13 aşısı kullanılmaktadır (92, 95).

2.9.3.3. DNA Aşıları

DNA aşılarının en büyük avantajı üretimlerinin kolay olmasıdır. RVA virusunun kontrolü için geliştirilen DNA aşıları hayvanlarda umut verici sonuçlar vermiştir. Koyunlara uygulanan ilk aşı denemelerinde aşının bağışıklığı güçlendirdiği gösterilmiştir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunu Oluşturan Örnekler

3.1.1. Örnek Toplama Alanlarının Belirlenmesi

Çalışmada, Mersin ilinin kırsal kesimleri ve şehir merkezinde yaşayan kişilerden kan örneklerinin toplanması planlanmıştır. Mersin'e bağlı Elvanlı ve Tömük ile Tarsus'a bağlı Bahşiş, Kösebalcı ve Kulak bölgelerinde yaşayan insanlardan alınan kan örnekleri kırsal alandaki çalışma grubu olarak belirlendi. Mersin ilindeki Akdeniz, Mezitli, Toroslar ve Yenişehir ilçelerinde yaşayan insanlardan alınan kan örnekleri ise şehir merkezindeki çalışma grubu olarak belirlendi.

3.1.2. Örneklerin Toplanması

Yaptığımız bu tez çalışmasında Mersin ili kırsalında yaşayan veya hayvancılık ile uğraşan veya çiftlik hayvanları ile doğrudan teması olan toplam 300 kişiden ve Mersin şehir merkezinde yaşayan 677 kişiden tam kan örneği alındı.

Şehir merkezinden alınan kan örneklerinin alındıkları ilçelere göre dağılımları ise Akdeniz ilçesinden 214, Mezitli ilçesinden 115, Toroslar ilçesinden 186 ve Yenişehir ilçesinden 162 kişi şeklindedir.

Kırsal bölgeden alınan kan örneklerinin dağılımı; Elvanlı'dan 34, Tömük'ten 175, Bahşiş'ten 38, Kulak'tan 48 ve Kösebalcı'dan beş kişi şeklindedir.

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 26/09/2013 tarihli ve 2013/320 sayılı kararı ile "Etik Kurul Onayı"nı almıştır. Çalışmaya dahil edilen kırsal kesimde ve şehir merkezinde yaşayan kişilerin hepsi, yapılacak çalışma ile ilgili olarak bilgilendirilmiştir ve çalışma Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve

Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kişilerden yaklaşık 10 ml kan örneği EDTA'lı tüpe alındı. Kan örnekleri 5.000 devir/dakika (d/d)'da 3 dakika santrifüj edildi. Tüpün üst kısmındaki plazma ve "buffy coat" kısmından ikişer tane olacak şekilde 1,5 ml'lik plastik tüplere ayrıldı. Toplanan örnekler çalışılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

3.2.1. Kullanılan Cihazlar

- ✓ Biyogüvenlik kabini (Heraeus-HERA safe)
- ✓ Vortex (Heidolph, REAX top)
- ✓ -80°C'lik derin dondurucu (Arçelik)
- ✓ Otoklav (Hirayama, HVE-50)
- ✓ -20°C'lik derin dondurucu (Indesit)
- ✓ Distile su cihazı (Thermo Scientific, micropure)
- ✓ +4°C'lik soğutucu (Indesit)
- ✓ Mikropipet seti
- ✓ Şale
- ✓ Laboratuvar saati
- ✓ Floerasan mikroskop (Olympus BX50)

3.2.2. Kullanılan Sarf Malzemeler

- ✓ Ependorf tüpleri (500 µl-1,5ml)
- ✓ 200 µl'lik pipet ucu
- ✓ 1000 µl'lik pipet ucu
- ✓ Pudrasız eldiven
- ✓ *EUROIMMUN* reaksiyon tepsi

3.2.3. Kullanılan Reaktifler

- ✓ Anti-Rift Valley Fever Virus IIFT (IgG), EUROIMMUN, Almanya

3.2.2.1. Kit İçerikleri

3.2.2.1.1. Anti-RVA Virus IIFT (IgG)

- ✓ *EUROIMMUN Lam*: Her biri 5x2 BIOCHIP içeren, birincisi RVA virusu ile enfekte hücreler ile kaplı, ikincisi enfekte olmayan hücreler ile kaplı olan lam.
- ✓ *EUROIMMUN IgG konjugat*: 1,5 ml turuncu renkli kapaklı, Floresan boya ile işaretli anti human IgG.
- ✓ *EUROIMMUN IgG pozitif kontrol*: 0,1 ml pozitif kontrol serumu.
- ✓ *EUROIMMUN IgG negatif kontrol*: 0,1 ml negatif kontrol serumu.
- ✓ *EUROIMMUN Sample Buffer*: 3x4,5 ml
- ✓ *EUROIMMUN PBS (PH7.2)*: 2 paket
- ✓ *EUROIMMUN Tween 20*: 2x2 ml
- ✓ *EUROIMMUN Gliserol*
- ✓ *EUROIMMUN Lam kapatıcı*

3.3. RVA Virusuna Karşı Oluşan IgG Antikorlarının IFAT ile Tespiti

RVA virusuna özgül IgG antikorlarının tespiti için, ticari olarak temin edilen EUROIMMUN kiti (Anti-Rift Valley Fever Virus IIFT [IgG], Almanya) kullanıldı ve üretici firmanın önerdiği prosedürler doğrultusunda kan örneklerinde IgG varlığı araştırıldı.

3.3.1. RVA Virusu IgG Test Prosedürü

Yıkama solüsyonunun hazırlanması: Bir paket PBS (pH 7,2) ve 2x2,0 ml Tween 20, bir litre distile su içerisine eklendi. Homojen bir karışım elde edilinceye kadar karıştırıldı.

-80°C'de saklanan kan plazma örnekleri, çalışmaya başlamadan önce derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısına gelmeleri için bekletildi. Hazırlanan yıkama solüsyonu çalışma sırasında lamları yıkamak için şalelere konuldu. Her örnek için iki ependorf tüp kullanıldı. Bunlardan ilki 1/10'lük diğeri ise 1/100'lük dilüsyonda kullanılmak üzere hazırlandı. Hazırlanan ependorf tüplerin hepsine 100 µl sample buffer ilave edildi. Oda ısısında çözünmüş olan kan örnekleri vortekslendi. Örneklerden 11 µl alınarak ilk ependorf tüpüne (1/10'lük dilüsyon) ilave edildi ve vortekslendi. Bu dilüsyondan 11 µl alınarak 1/100'lük dilüsyon ependorf tüpüne eklendi ve vortekslendi. Tüm örneklere aynı işlemler uygulandı. 1/100'lük dilüsyondan 30 µl alınarak reaktif tepsisindeki kuyucuklara dağıtıldı. Reaktif tepsisindeki kuyucuklardan birine 30 µl pozitif kontrol ve bir diğeri de 30 µl negatif kontrol eklendi. Kuyucukların üzeri BIOCHIP lamlar ile kapatılarak oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Süre sonunda lamlar yıkama tamponu ile 5 dakika yıkandı ve lamların kenarlarındaki fazla yıkama tamponu kurutma kağıdı ile kurutuldu. Bu esnada kullanılan reaktif tepsi de yıkanıp kurulandı. Ardından kuyucuklara 25 µL floresan ile işaretli IgG konjugat eklenip üzerleri lamlarla kapatılarak oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Süre sonunda lamlar 5 dakika yıkama tamponu ile tekrar yıkandı ve lamların kenarlarındaki fazla yıkama tamponu kurutma kağıdı ile kurutuldu. Lamlardaki her bir kuyucuğun üzerine bir damla gliserol damlatılarak üzerleri lamel ile kapatıldı.

3.3.1.2. Çalışılan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Çalışılan örnekler floresan mikroskopta incelendi. Öncelikle pozitif ve negatif kontroller değerlendirildi. Pozitif kontrol kuyucuğunun sol kısmında bulunan enfekte ve sağ kısmında bulunan enfekte olmayan hücreler incelendiğinde enfekte hücrelerin sitoplazmalarının floresan ışık verdiği, enfekte olmayan hücrelerin ise floresan ışık

vermediği görüldü. Negatif kontrol kuyucuğunun her iki kısmında da floresan ışık görülmeydi. Çalışılan örnekler pozitif kontrol kuyucuğundaki görüntü ile kıyaslanarak değerlendirildi. İncelenen örneğin enfekte kısmında eğer bir floresan ışık görüldüyse bu kuyucuktaki floresan veren hücre sayısı ve floresan ışığın yoğunluğuna göre +1, +2, +3 ve +4 pozitif olarak değerlendirme yapıldı. İncelenen örneğin enfekte kısmında herhangi bir floresan ışık görülmeydi ise bu örnek negatif olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5.0” paket programı kullanıldı. Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise ortalama \pm standart sapma cinsinden hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için çapraz tablo istatistiklerinden Ki-kare ve Likelihood Ratio test istatistiği kullanıldı. Anlamlılık derecesi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya, Mersin ili kırsalında Elvanlı, Tömük, Kösebalcı, Bahşiş ve Kulak beldelerinde yaşayan ve/veya hayvancılık ile uğraşan veya evcil çiftlik hayvanları ile doğrudan teması olan 300 kişiden ve şehir merkezinde Akdeniz, Mezitli, Toroslar ve Yenişehir ilçelerinde yaşayan 677 kişiden alınan kan örnekleri dahil edildi.

4.1. Anti-RVA Virus IIFT (IgG) Sonuçları

Şehir merkezinden elde edilen 677 kan örneğinin 33 (%4,9)'ünde, kırsal bölgeden elde edilen 300 örneğin 15 (%5)'inde RVA virusuna özgül IgG sınıfı antikorlar tespit edildi. IgG sınıfı antikorlar toplamda çalışılan 977 kan örneğinin 48 (%4,9) tanesinde pozitif, kalan 929 (%95,1) örnekte ise negatif olarak tespit edildi.

Şehir merkezi ve kırsal bölgelere RVA IgG pozitiflik derecelerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,933$).

IgG pozitif olarak değerlendirilen popülasyonun ($n=47$) yaş ortalaması 41,57 olarak tespit edildi.

Çizelge 4.1. Şehir merkezi ve kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) oranları.

Örnek Sayısı, n=977	anti-RVA IgG		p değeri
	Pozitif	Negatif	
Kırsal bölge, n=300	15 (%5)	285 (%95)	($p=0,933$)
Şehir merkezi, n=677	33 (%4,9)	644 (%95,1)	
Toplam	48 (%4,9)	929 (%95,1)	

Şehir merkezine ait örneklerin 619 tanesi erkek bireylerden, 58 tanesi kadın bireylerden elde edildi ve anti-RVA IgG pozitifliği erkeklerin %84,8 (28/33)'sında, kadınların ise %15,2 (5/33)'sinde tespit edildi. Kırsal bölgeden elde edilen örneklerin 193 tanesi erkek bireylerden, 107 tanesi kadın bireylerden elde edildi ve anti-RVA IgG

pozitifliği erkeklerin %66,7 (10/15)'sında, kadınların ise %33,3 (5/15)'unda tespit edildi (Çizelge 4.2). Şehir merkezinde (p=0,581) ve kırsal bölgede (p=0,321), cinsiyetler göre RVA IgG pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Çizelge 4.2. Şehir merkezi ve kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının cinsiyetlere göre yüzde (%) oranları.

Bölge	anti-RVA IgG				
	Cinsiyet		Negatif	Pozitif	Toplam
Şehir Merkezi	Erkek	Sayı	591	28	619
		Yüzde	%91,5	%84,8	%91,1
	Kadın	Sayı	53	5	58
		Yüzde	%8,5	%15,2	%8,9
	Toplam	Sayı	644	33	677
		Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0
Kırsal	Erkek	Sayı	183	10	193
		Yüzde	%64,2	%66,7	%64,3
	Kadın	Sayı	102	5	107
		Yüzde	%35,8	%33,3	%35,7
	Toplam	Sayı	285	15	300
		Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0

Şehir merkezinde; Akdeniz ilçesinden elde edilen 214 örneğin sekizi (%3,7); Mezitli ilçesinden elde edilen 115 örneğin dokuzu (%7,8); Toroslar ilçesinden 186 örneğin 13 (%7,0)'ü; Yenişehir ilçesinden 162 kişiden elde edilen örneğin üçü (%1,9) IgG pozitif olarak bulundu (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Şehir merkezinden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) oranları.

anti-RVA IgG	Şehir Merkezi					
	Akdeniz	Mezitli	Toroslar	Yenişehir	Toplam	
Negatif	Sayı	206	106	173	159	644
	Yüzde	%96,3	%92,2	%93,0	%98,1	%95,1
Pozitif	Sayı	8	9	13	3	33
	Yüzde	%3,7	%7,8	%7,0	%1,9	%4,9
Toplam	Sayı	214	115	186	162	677
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Şehir merkezinde IgG pozitif olarak değerlendirilen 33 örneğin; 16 (%2,4)'sı bir pozitif, dokuzu (%1,3) iki pozitif, altısı (%0,9) zayıf pozitif ve biri (%0,1) üç pozitif olarak değerlendirildi.

Akdeniz ilçesinde IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin dördü (%1,9) bir pozitif; biri (%0,5) iki pozitif; biri (%0,5) zayıf pozitif ve biri (%0,5) üç pozitif olarak değerlendirildi. Mezitli ilçesinde IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin altısı (%5,2) bir pozitif; ikisi (%1,7) iki pozitif ve biri (%0,9) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Toroslar ilçesinde IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin beşi (%2,7) bir pozitif; dördü (%2,2) iki pozitif ve dördü (%2,2) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Yenişehir ilçesinde IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin biri (%0,6) bir pozitif ve ikisi (%1,2) iki pozitif olarak değerlendirildi. (Çizelge 4.4.).

Şehir merkezinde bölgelere göre RVA IgG pozitiflik dereceleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,141$).

Çizelge 4.4. Şehir merkezinden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) pozitiflik oranları.

anti-RVA IgG		Şehir Merkezi				Toplam
		Akdeniz	Mezitli	Toroslar	Yenişehir	
Negatif	Sayı	207	106	173	159	645
	Yüzde	%96,7	%92,2	%93,0	%98,1	%95,3
Bir pozitif	Sayı	4	6	5	1	16
	Yüzde	%1,9	%5,2	%2,7	%0,6	%2,4
İki Pozitif	Sayı	1	2	4	2	9
	Yüzde	%0,5	%1,7	%2,2	%1,2	%1,3
Zayıf pozitif	Sayı	1	1	4	0	6
	Yüzde	%0,5	%0,9	%2,2	--	%0,9
Üç pozitif	Sayı	1	0	0	0	1
	Yüzde	%0,5	--	--	--	%0,1
Toplam	Sayı	214	115	186	162	677
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Kırsal bölgede ise; Elvanlı'dan elde edilen 34 kan örneğinin üçü (%8,8); Tömük'ten elde edilen 175 örneğin üçü (%1,7); Bahşiş'ten elde edilen 38 örneğin dördü (%10,5) ve Kulak'tan elde edilen 48 örneğin beşi (%10,4) IgG pozitif olarak bulundu. Kösebalcı'dan alınan beş kan örneğinde IgG pozitifliğine rastlanmadı (Çizelge 4.5). Çalışmadan elde edilen bu sonuçlara göre kırsal alanda bölgelere göre RVA IgG pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,029$).

Çizelge 4.5. Kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) oranları.

Anti RVA IgG	Kırsal Bölge						
	Elvanlı	Tömük	Bahşiş	Kulak	Kösebalcı	Toplam	
Negatif	Sayı	31	172	34	43	5	285
	Yüzde	%91,2	%98,3	%89,5	%89,6	%100,0	%95,0
Pozitif	Sayı	3	3	4	5	0	15
	Yüzde	%8,8	%1,7	%10,5	%10,4	--	%5,0
Toplam	Sayı	34	175	38	48	5	300
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

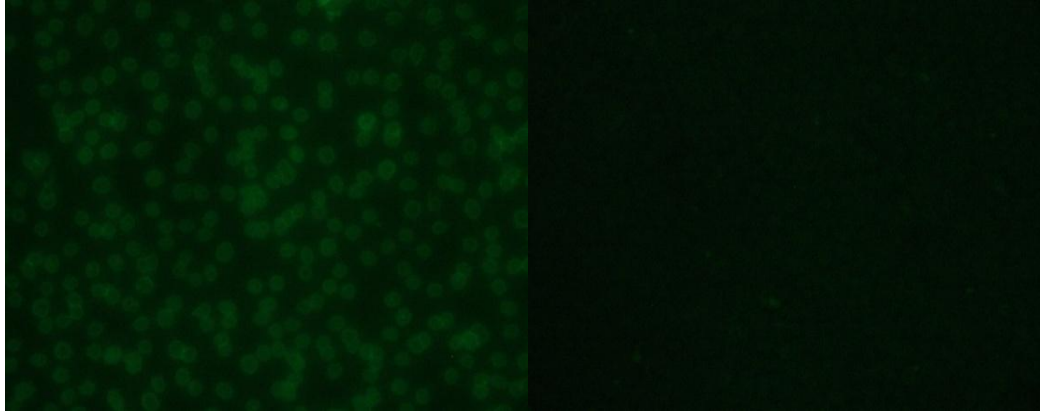
Kırsal bölgede IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin üçü (%1,0) bir pozitif; üçü (%1,0) iki pozitif; dokuzu (%3,0) zayıf pozitif olarak değerlendirildi.

Elvanlı'dan IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin biri (%2,9) iki pozitif ve ikisi (%5,9) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Tömük'ten IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin ikisi (%1,1) bir pozitif ve biri (%0,6) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Bahşiş'te IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin biri (%2,6) bir pozitif; biri (%2,6) iki pozitif ve ikisi (%5,3) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Kulak'ta IgG pozitif olarak değerlendirilen örneklerin biri (%2,1) iki pozitif ve dördü (%8,3) zayıf pozitif olarak değerlendirildi. Kösebalcı'dan toplanan beş örnekte de de IgG pozitifliği saptanmadı (Çizelge 4.6). Kırsal alanda bölgelere göre RVA IgG pozitiflik dereceleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,105).

Çizelge 4.6. Kırsal bölgeden elde edilen örneklerde anti-RVA IgG antikorlarının yüzde (%) pozitiflik oranları.

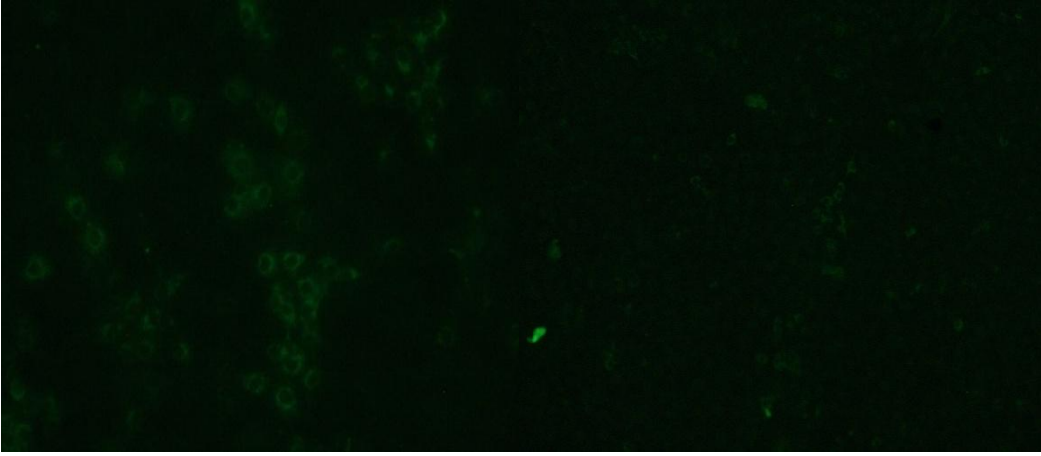
anti-RVA IgG	Kırsal Bölge						
	Elvanlı	Tömük	Bahşiş	Kulak	Kösebalcı	Toplam	
Negatif	Sayı	31	172	34	43	5	285
	Yüzde	%91,2	%98,3	%89,5	%89,6	%100,0	%95,0
Bir pozitif	Sayı	0	2	1	0	0	3
	Yüzde	--	%1,1	%2,6	--	--	%1,0
İki pozitif	Sayı	1	0	1	1	0	3
	Yüzde	%2,9	--	%2,6	%2,1	--	%1,0
Zayıf pozitif	Sayı	2	1	2	4	0	9
	Yüzde	%5,9	%0,6	%5,3	%8,3	--	%3,0
Toplam	Sayı	34	175	38	48	5	300
	Yüzde	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0	%100,0

Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan insanlardan elde edilen örneklerde IgG pozitif olarak bulunan örneklerin floresan mikroskoptaki görüntüleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



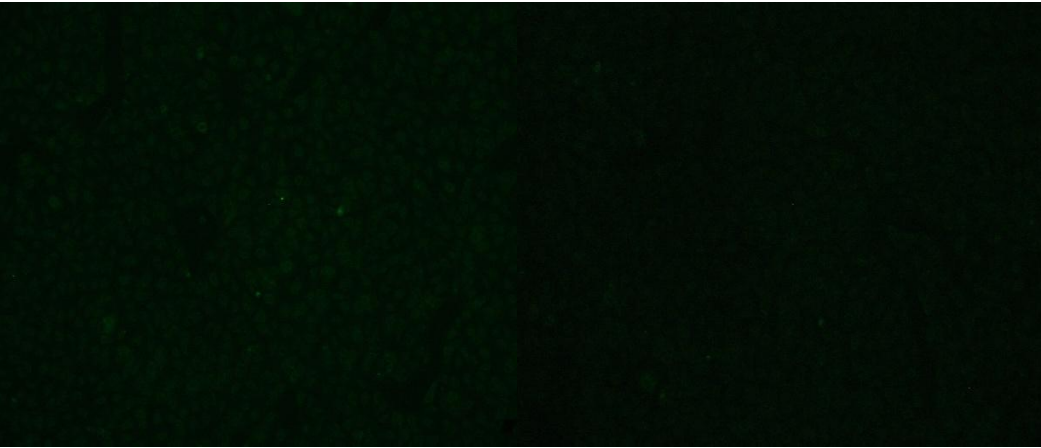
Pozitif Kontrol (a)

Negatif Kontrol (b)



Üç Pozitif (20x) (c)

İki Pozitif (10x) (d)



Bir Pozitif (10x) (e)

Zayıf Pozitif (10x) (f)

Şekil 4.1: RVA IgG pozitiflik dereceleri

5. TARTIŞMA

RVA günümüzde, tropikal ve subtropikal bölgelerde yeniden önem kazanan bir hastalıktır. RVA'nın 1930 yılındaki bir salgında ilk olarak tanınmasının üzerinden 80 yıldan fazla zaman geçmiştir. RVA virusu klinik, patolojik ve virolojik özellikleri iyi karakterize edilmesine rağmen halen Afrika ülkeleri ve Arap Yarımadası'nda salgınlara neden olmaktadır. RVA virusunun ve vektörlerinin genişleyen coğrafik dağılımı, küresel ısınmanın etkisiyle meydana gelen iklim değişiklikleri ve hayvan ticareti sonucu yeni coğrafik bölgelerde RVA'nın görülmesi ile giderek daha da önem kazanmıştır (15).

Ülkemizde vektörlerle bulaşan viral enfeksiyonlar ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. RVA virusu, özellikle virusun endemik olduğu ülkelerde önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen, ciddi ekonomik kayıplara yol açan ve dünya genelinde yaygın görülmeye başlayan enfeksiyonlarından birisidir. Ülkemizde ve subtropikal özellikte olan ülkemizin güney bölgesinde bu virusun varlığı ve dağılımına yönelik herhangi bir epidemiyolojik çalışma yapılmamıştır. Virusun sirkülasyonunun anlaşılması ile ilgili olarak bölgede büyük bir boşluk bulunmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada, Mersin ilinin merkezinde ve kırsal alanlarında yaşayan ve/veya hayvancılıkla uğraşan kişilerde RVA virusunun varlığını serolojik olarak araştırarak, bölgemizde bu virusun sirkülasyonunun öğrenilmesi ve yaygınlığının belirlemesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda, şehir merkezinden elde edilen örneklerin %4,9 (33/677)'u; kırsal bölgeden elde edilen örneklerin %5 (15/300)'ünde RVA'ya özgül IgG sınıfı antikorlar tespit edildi. IgG sınıfı antikorlar toplamda çalışılan kan plazma örneklerinin %4,9 (48/977)'unda pozitif olarak değerlendirildi.

IgG pozitif olarak değerlendirilen şehir merkezindeki örneklerin %2,4 (16/677)'ü bir pozitif; %1,3 (9/677)'ü iki pozitif; %0,9 (6/677)'sı zayıf pozitif; %0,1 (1/677)'i üç pozitif olarak değerlendirildi.

IgG pozitif olarak değerlendirilen kırsal bölgedeki örneklerin %1 (3/300)'i bir pozitif; %1 (3/300)'i iki pozitif; %3 (9/300)'ü zayıf pozitif olarak değerlendirildi.

RVA virusuna özgül IgG antikorlarını tespit etmek için kullandığımız kit (EUROIMMUN Anti-Rift Valley Fever Virus IIFT (IgG), Almanya) RVA virusuna

karşı gelişen antikorları belirlemekte olup, IgG için duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %90 ve %99 olarak belirtilmiştir.

Woods ve ark. (49) 1997 yılında Kenya’da 15-65 yaş grubunda kırsal kesimde yaşayan ve çiftlik hayvanlarıyla teması olan toplam 202 kişi ile yapmış oldukları çalışmada RVA IgG varlığını ELISA yöntemiyle araştırmışlardır. Kadınlarda IgG pozitifliği %16 ile erkeklerden daha fazla bulunmuştur. Kırsal kesimde yaşayan ve aynı zamanda çiftlik hayvanlarıyla teması olanlar bireylerde IgG pozitifliği %16 ile daha fazla bulunmuştur.

McIntosh ve ark. (60)’nın Güney Afrika’da RVA salgınından sonra 1980 yılında 1162 kişide HI ve IFAT ile yapmış oldukları çalışmada yetişkin bireylerde %16,2 ile; erkeklerde ise %17,1 ile virusa maruziyetin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu durumu erkeklerin çiftlik hayvanları ile daha çok temas halinde olmasına bağlamışlardır.

Labeaud ve ark. (96)’nın 2007 yılında Kenya’da farklı bölgelerde RVA prevalansını belirlemek için ELISA yöntemiyle yaptıkları çalışmada Lokichoggio bölgesinde IgG pozitifliğini %24 ile kadınlarda daha yüksek bulmuşlardır. Bölgelere bağlı olarak cinsiyetlerde seropozitifliğin önemli ölçüde değiştiğini vurgulamışlardır. Aynı çalışmada IgG pozitifliği %25 ile 16 yaşından büyüklerde daha çok görülmüştür.

Wilson ve ark. (78)’nin 1994 yılında yaptıkları çalışmada Senegal’de insanlarda RVA virusuna karşı oluşan IgG antikor varlığı ELISA yöntemiyle araştırılmıştır. 722 kişinin dahil edildiği çalışmada IgG pozitifliği kadınlarda %25,4 erkeklerde ise %20,1 ile benzer oranlarda bulunmuştur. Yaptığımız tez çalışmasında şehir merkezinde ve kırsal bölgede yaşayan erkeklerdeki IgG pozitifliğini sırasıyla %84,8 ve %66,6 olarak tespit edildi. Kadınlardaki IgG pozitifliğini şehir merkezi ve kırsal bölge sırasıyla %15,2 ve %33,3 olarak tespit edildi. Şehir merkezi ve kırsal bölgede yaşayan erkek ve kadınlarda IgG antikor varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Nabeth ve ark. (59)’nin 1998 yılında Moritanya’da RVA salgınından sonra RVA virusu seropozitifliğini ve virusun aktif dolaşımını belirlemek için 90 kişide yapmış oldukları çalışmada IgG pozitifliğini ELISA yöntemiyle %24,4 olarak bulmuşlardır.

Thonnon ve ark. (52)’nin 1994-1996 yılları arasında yaptıkları çalışmada Senegal Nehri havzasında yaşayan bireylerde ve hayvanlarda RVA virusu

seroprevelansını araştırmışlardır. 1336 kişinin dahil edildiği çalışmada IgG pozitifliğini ELISA yöntemiyle araştırmışlardır. 1996 yılı Mart ayında erkeklerde IgG pozitifliği %14,9 kadınlarda ise %11,1 olarak bulunmuştur. 1996 yılı Aralık ayında IgG pozitifliği erkeklerde %15,6 kadınlarda ise %16,6 olarak bulunmuştur. 1987 yılı ve daha önceki yıllarda doğanların dahil edildiği çalışmada 1987 yılından önce doğan bireylerde IgG pozitifliği %30,3 ile daha fazla bulunmuştur. Bu alışmada RVA seropozitifliği yaş ile anlamlı bulunurken cinsiyetle herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yaptığımız alışmada IgG pozitif olan bireylerin yaş ortalaması 41,5 olarak bulunmuştur. Bu alışma ve bizim yaptığımız çalışma erişkin populusyonda IgG pozitifliğinin diğerlerine göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Al-Azraqi ve ark. (8)'nin 2008 yılında Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada 2000 yılında bölgede oluşan RVA virusu salgınından sonra, virusun insanlarda sosyodemografik yapı, yaşam biçimi ve hayvanlarla temas ile yaygınlığı araştırılmıştır. Çalışmaya Jizan, Aseer ve Al-Qunfuda polikliniklerine başvuran ve rastgele seçilen hasta ve hasta yakınlarından oluşan 2322 kişi dahil edilmiştir. ELISA yöntemiyle yapmış oldukları çalışmada IgG pozitifliğini %6 (139/2322) olarak bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada IgG pozitifliğini %4,9 (48/977) olarak tespit ettik. Al-Azraqi ve ark.'nin yaptığı çalışma ve bizim alışmamızda IgG pozitiflik oranları birbirine yakın değerlere sahiptir. Aynı çalışmada erkeklerde IgG seropozitifliği %5,9 olarak bulunmuştur. Kadınlarda IgG seropozitifliği ise %6,2 olarak bulunmuştur. Cinsiyetlerdeki IgG seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir. Yaptığımız bu çalışmada da cinsiyetlere göre IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Araştırmacılar, iftlik hayvanlarıyla teması olan özellikle obanlarda IgG seropozitifliğini %14,7 olarak çiftçilerde ise %8,3 olarak tespit etmişlerdir. IgG seropozitifliğini hayvanlarla teması olanlarda diğerlerine göre daha yüksek oranda tespit etmişlerdir ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada şehir merkezinde ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde IgG pozitifliğini sırasıyla %4,9 ve %5 olarak tespit edildi. şehir merkezinde ve kırsal bölgede yaşayan bireylerde IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın görülmemesi kırsal olarak seçilen bölgelerin şehirleşmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Pourrut ve ark. (2)'nin 2005-2008 yılları arasında Gabon'da kırsal kesimde yaşayan insanlarda yaptıkları çalışmada RVA virusu yaygınlığı araştırılmıştır. Kırsal kesimde yaşayan ve gönüllü olan 4323 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. ELISA yöntemiyle yapmış oldukları çalışmada genel olarak IgG pozitifliğini %3,3 (145/4323) olarak bulmuşlardır. Göl kenarına yakın kırsal kesimde yaşayan insanlarda IgG pozitifliğini %8,3 olarak; ormanlık alanlara yakın kırsal kesimde yaşayanlarda ise %2,9 olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada kırsal kesimden IgG pozitifliğini %5 (15/300) olarak tespit edildi. Çalışmamız için kan örneği topladığımız kırsal bölgeler göl kenarında olmamakla birlikte yakınlarında su birikintileri bulunmaktadır. Bu çalışma ve yaptığımız çalışmadaki IgG pozitifliği oranlarındaki farklılıklar sulak alanların virusun vektörü olan sivrisinekler için uygun yaşam alanları olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada hayvanlarla doğrudan temas halinde olan avcılarda IgG pozitifliği %4,4 olarak diğerlerinden daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu durum virusun sirkülasyonunda ve insanlara bulaşmasında hayvanlarla temasın önemini göstermektedir.

Seuf ve ark. (97)'nin 2007 yılında Sudan'da RVA virusu salgını sonrası yaptıkları çalışmada *Culex* ve *Anopheles* türlerinin etkisi araştırılmıştır. ELISA ve RT-PCR yöntemleri kullanılarak yaptıkları çalışmaya 411 kişi dahil etmişlerdir. RVA'dan özellikle 15-29 yaş grubu ve 30-44 yaş grubu aralığındaki bireylerin daha çok etkilendiğini bulmuşlardır. RVA virusu enfeksiyonunda çiftçiler ve hayvanlarla yakın temas halinde olan insanların daha çok risk taşıdığını vurgulamışlardır.

Ülkemizde RVA virusu ile yapılmış oldukça sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Albayrak ve ark. (98) tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada, Karadeniz bölgesinde 92 ruminant atık fötüsünde RVA virusu RT-PCR yöntemiyle araştırılmıştır. Atık fötüslerin hiçbirinde RVA virusu pozitifliği saptanmadığı belirtilmiştir. Yine Albayrak ve ark. (99) tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada, Karadeniz bölgesinde at, koyun, keçi ve mandadan oluşan 350 hayvanda C-ELISA yöntemiyle RVA virusu yaygınlığı araştırılmıştır ve araştırma sonucunda RVA virusu pozitifliği saptanmadığı belirtilmiştir.

RVA virusunun yapılan çalışmalarda Calovo virus, Batı Nil Virusü, Dengue virus, Sindbis virus ve Chikungunya virus gibi diğer viruslarla çapraz reaksiyon verebileceği bildirilmiştir (100). Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz IgG pozitiflik

oranları ile bölgeye ait ilk epidemiyolojik veriler elde edilmekle birlikte çapraz reaksiyonlardan dolayı doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

RVA virusu enfeksiyonunun ilk olarak Kenya’da keşfedildikten sonra Afrika, Mısır, Suudi Arabistan ve Yemen gibi ülkelerde görülmesi virusun geniş bir coğrafyada yayılabilme özelliğine sahip olduğunu göstermektedir. Küresel ısınmayla birlikte iklimde meydana gelen değişiklikler virusun taşınmasını sağlayan vektörler için uygun ortam koşulları oluşturmaktadır. Ülkeler arası hayvan ticareti yapılması virusun farklı bölgelere yayılmasına olanak sağlamaktadır. İnsan nüfusunun artması hayvansal ürünlerin tüketiminin artmasına neden olacaktır. Kontrolsüz yapılan hayvan ticareti virusun Akdeniz havzası, Avrupa ve Orta Doğu’ya yayılmasına olanak sağlayacaktır. İnsanlar ve hayvanlar için 1930’lu itibaren salgınlara neden olan ve günümüzde de tehlike oluşturan RVA virusunun insanlardaki prevelansına yönelik ülkemizde yapılmış epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda toplam 977 örneğinin %4,9 (48/977)’unda IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Mersin şehir merkezinde ve kırsal alanda yaşayan ve/veya çiftlik hayvanlarıyla teması olan popülasyonda elde edilen IgG pozitifliği, RVA virusunun *Bunyaviridae* ailesindeki diğer türlerle çapraz reaksiyon oluşturabileceği göz önünde bulundurulduğunda, bu virus ve ya bu aile içindeki diğer viruslar ile maruziyetin olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak daha sonraki çalışmalarda RVA IgG pozitif örneklerin Calovo virus, Batı Nil Virusü, Dengue virus, Sindbis virus ve Chikungunya virus yönünden taranarak doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmada, şehir merkezinde yaşayan insanlar ile kırsal bölgede yaşayan ve hayvanlarla teması olan insanlarda ve cinsiyetlerde IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

RVA virusu ile enfekte insanların ve hayvanların erken tanısı olası salgınları ve toplu hayvan ölümlerinden kaynaklanan ekonomik zararları engellemesi açısından önem taşımaktadır. Yaptığımız bu çalışmayla virusun bölgemizde sirkülasyonu ile birlikte bölgeye ait ilk epidemiyolojik veriler elde edilmiştir. Ancak çapraz reaksiyon ihtimalinden dolayı daha sonraki çalışmalarda pozitif örneklerin doğrulanması ve gerçek anti-RVA IgG pozitiflik oranının belirlenmesi gerekmektedir. Çalışma sonucu

elde edilen bulguların konu ile ilgili ÷lkemizde ve dñnyada yapılacak çalışmalar için önemli katkı sağlayacağı dñř÷n÷lmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Bird BH, Githinji JW, Macharia JM, Kasiiti JL, Muriithi RM, Gacheru SG, Musaa JO, Towner JS, Reeder SA, Oliver JB, Stevens TL, Erickson BR, Morgan LT, Khristova ML, Hartman AL, Comer JA, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST.** Multiple virus lineages sharing recent common ancestry were associated with a Large Rift Valley fever outbreak among livestock in Kenya during 2006-2007. *Journal of Virol*, **2008**;82(22):11152-11166.
2. **Pourrut X, Nkoghe D, Souris M, Paupy C, Paweska J, Padilla C, Moussavou G, Leroy EM.** Rift Valley fever virus seroprevalence in human rural populations of Gabon. *PLoS Negl Trop Dis*, **2010**;4(7):e763.
3. **House JA, Turell MJ, Mebus CA.** Rift Valley fever: present status and risk to the Western Hemisphere. *Ann N Y Acad Sci*, **1992**;653(1):233-242.
4. **Chevalier V, Pepin M, Plee L, Lancelot R.** Rift Valley fever--a threat for Europe?. *Euro Surveill*, **2010**;15(10):19506.
5. **Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Mishkhas AA, Al-Rabeah AM, Turkistani AM, Al-Sayed MO, Abodahish AA, Khan AS, Ksiazek TG, Shobokshi O.** Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis*, **2003**;37(8):1084-1092.
6. **Bird BH, Khristova ML, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST.** Complete genome analysis of 33 ecologically and biologically diverse Rift Valley fever virus strains reveals widespread virus movement and low genetic diversity due to recent common ancestry. *J Virol*, **2007**;81(6):2805-2816.
7. **Hightower A, Kinkade C, Nguku PM, Anyangu A, Mutonga D, Omolo J, Njenga MK, Feikin DR, Schnabel D, Ombok M, Breiman RF.** Relationship of climate, geography, and geology to the incidence of Rift Valley fever in Kenya during the 2006-2007 outbreak. *Am J Trop Med Hyg*, **2012**;86(2):373-380.
8. **Al-Azraqi TA, El Mekki AA, Mahfouz AA.** Rift Valley Fever in Southwestern Saudi Arabia: a sero-epidemiological study seven years after the outbreak of 2000-2001. *Acta Trop*, **2012**;123(2):111-116.
9. **Metras R, Collins LM, White RG, Alonso S, Chevalier V, Thuraniira-McKeever C, Pfeiffer DU.** Rift Valley fever epidemiology, surveillance, and control: what have models contributed? *Vector Borne Zoonotic Dis*, **2011**;11(6):761-771.

10. **Balkhy HH, Memish ZA.** Rift Valley fever: an uninvited zoonosis in the Arabian peninsula. *Int J Antimicrob Agents*, **2003**;21(2):153-157.
11. **Ikegami T, Makino S.** The pathogenesis of Rift Valley fever. *Viruses*, **2011**;3(5):493-519.
12. Austin D, Baer A, Lundberg L, Shafagati N, Schoonmaker A, Narayanan A, Popova T, Panthier JJ, Kashanchi F, Bailey C, Kehn-Hall K. p53 Activation following Rift Valley fever virus infection contributes to cell death and viral production. *PLOS One*, **2012**;7(5):36327.
13. **Kortekaas J, Oreshkova N, Cobos-Jimenez V, Vloet RP,** Potgieter CA, Moormann RJ. Creation of a nonspreading Rift Valley fever virus. *J Virol*, **2011**;85(23):12622-12630.
14. **Lara E, Billecocq A, Leger P, Bouloy M.** Characterization of wild- type and alternate transcription termination signals in the Rift Valley fever virus genome. *J Virol*, **2011**;85(23):12134-12145.
15. **Ikegami T, Makino S.** Rift valley fever vaccines. *Vaccine*, **2009**;27(4):69-72.
16. **Weaver SC, Reisen WK.** Present and future arboviral threats. *Antiviral Res*, **2010**;85(2):328-345
17. **Serter D.** Arbovirus Enfeksiyonları. *J Int Med Sci*, **2006**;2(28):25-41.
18. **Çalışkan E, Güngör B.** Arbovirus Enfeksiyonları. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, **2008**;1(7):53-62.
19. **Go YY, Balasuriya UB, Lee CK.** Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*, **2014** ;3(1):58-77.
20. **İnci A, Özlü B.** Vektörler ve Vektörlerle Bulaşan Hastalıklar. *J Fac Vet Med Univ Erciyes*, **2009**;6(1):53-63.
21. **Serter D.** Arbovirus İnfeksiyonlarında Tamı İlkeleri, XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Klimik **2007**.
22. **Strauss JH, Strauss EG.** *Viruses and Human Disease*. 1st . Ed., Canada: Academic Press, **2002**: 156-160.

23. **Elliott MR.** Molecular biology of the Bunyaviridae. *Journal of General Virology*, **1990**;71(3):501-522.
24. **Pepin M, Bouloy M, Bird BH, Kemp A, Paweska J.** Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res*, **2010**;41(6):61.
25. **Ikegami T.** Molecular biology and genetic diversity of Rift Valley fever virus. *Antiviral Res*, **2012** ;95(3):293-310.
26. **Liu DY, Tesh RB, Travassos Da Rosa AP, Peters CJ, Yang Z, Guzman H, Xiao SY.** Phylogenetic relationships among members of the genus Phlebovirus (Bunyaviridae) based on partial M segment sequence analyses. *J Gen Virol*, **2003**;84 (2):465-473.
27. **Xu F, Chen H, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, Xiao SY.** Phylogenetic relationships among sandfly fever group viruses (Phlebovirus: Bunyaviridae) based on the small genome segment. *J Gen Virol*, **2007**;88(8):2312-2319.
28. **Mandell RB, Flick R.** Rift Valley fever virus: an unrecognized emerging threat? *Hum Vaccin*, **2010** ;6(7):597-601.
29. **Anderson GW Jr, Peters CJ.** Viral determinants of virulence for Rift Valley fever in rats. *Microb Pathog.* **1988** 5(4):241-250.
Bird BH, Albarino CG, Hartman AL, Erickson BR, Ksiazek TG, Nichol ST. Rift valley fever virus lacking the NSs and NSm genes is highly attenuated confers protective immunity from virulent viru challenge and allows for differantial identification of infected and vaccinated animals. *J Virol*, **2008**;82(6):2681-2691.
- 30.
31. **Kortekaas J, Oreshkova N, Cobos-Jimenez V, Vloet RP, Potgieter CA, Moormann RJ.** Creation of a nonspreading Rift Valley fever virus. *J Virol*, **2011**;85(23):12622-12630.
32. **Raymond DD, Piper ME, Gerrard SR, Smith JL.** Structure of the Rift valley fever virus nukleocapsid protein reveals another architecture for RNA encapsidation. *Natl Acad Sci US*, **2010**;107(26):11769-11774.
33. **Filone CM, Heise M, Doms RW, Bertolotti-Ciarlet A.** Development and characterization of a Rift Valley fever virus cell-cell fusion aasy alphavirus repliconvektors. *Virology*, **2006**;356(1-2):155-164.
34. **Le May N, Gaudiard N, Billecocq A, Bouloy M.** The N terminus of Rift Valley fever virus nucleoprotein is essential for dimerization. *J Virol*, **2005**;79(18):11974-11980.
35. **Piper M, Gerrard S.** A novel system for identification of inhibitors of Rift Valley fever virus replication. *Viruses*, **2010**;2(3):731-747.

36. **Brennan B, Welch SR, Elliott RM.** The consequences of reconfiguring the ambisense S genome segment of Rift Valley fever virus on viral replication in mammalian and mosquito cells and for genome packaging. *PLoS Pathog*, **2014**;10(2):1003922.
37. **Weingartl HM, Zhang S, Marszal P, McGreevy A, Burton L, Wilson WC.** Rift Valley fever virus incorporates the 78 kDa glycoprotein into virions matured in mosquito C6/36 cells. *PLoS One*, **2014**;9(1):87385.
38. **Struthers JK, Swanepoel R.** Identification of a major non-structural protein in the nuclei of Rift Valley Fever virus-infected cells. *J Gen Virol*, **1982**;60(2):381-384.
39. **Kakach LT, Suzich JA, Collett MS.** Rift valley fever virus m segment: Phlebovirus expression strategy and protein glycosylation. *Virology*, 1989;170(2):505-510.
40. **Struthers JK, Swanepoel R, Shepherd SP.** Protein synthesis in rift valley fever virus-infected cells. *Virology*, **1984**;134(1):118-124.
41. **Bird BH, Albarino CG, Nichol ST.** Rift Valley Fever virus lacking nsm proteins retains high virulence *in vivo* and may provide a model of human delayed onset neurologic disease. *Virology*, **2007**;362(1):10-15.
42. **Kading RC, Crabtree MB, Bird BH, Nichol ST, Erickson BR, Horiuchi K, Biggerstaff BJ, Miller BR** Deletion of the NSm virulence gene of Rift Valley fever virus inhibits virus replication in and dissemination from the midgut of *Aedes aegypti* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*, **2014**;8(2):2670.
43. **Muller R, Saluzzo JF, Lopez N, Dreier T, Turel M, Smith J, Bouloy M.** Characterization of clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift Valley Fever virus, which is altered in the small segment. *J Trop Med Hyg*, **1995**;53(4):405-411.
44. **Bouloy M, Janzen C, Vialat P, Khun H, Pavlovic J, Huerre M, Haller O.** Genetic evidence for an interferon-antagonistic function of Rift Valley Fever virus nonstructural protein Nss. *J Virol*, **2001**;75(3):1371-1377.
45. **Billecocq A, Spiegel M, Vialat P, Kohl A, Weber F, Bouloy M, Haller O.** Nss protein of rift valley fever virus blocks interferon production by inhibiting host gene transcription. *J Virol*, **2004**;78(18): 9798-9806.
46. **Kennedy DA, Johnson CM.** Inhibition of coronavirus 229e replication by actinomycin d. *J Virol*, **1979**; 29(1): 401-404.
47. **Hall WW, Meulen V.** The effects of actinomycin d on rna synthesis in measles virus-infected cells. *J Gen Virol*, **1977**;34(2): 391-396.
48. **Wilson ML.** Rift Valley fever virus ecology and the epidemiology of disease emergence. *Ann N Y Acad Sci*, **1994**;740:169-180.

49. **Woods CW, Karpati AM, Grein T, McCarthy N, Gaturuku P, Muchiri E, Dunster L, Henderson A, Khan AS, Swanepoel R, Bonmarin I, Martin L, Mann P, Smoak BL, Ryan M, Ksiazek TG, Arthur RR, N dikuyeze A, Agata NN, Peters CJ.** An outbreak of Rift Valley Fever in Northeastern Kenya 1997-98. *Emerg Infect Dis*, **2002**;8(2):138-144.

50. **Al-Hazmi M, Ayoola EA, Abdurahman M, Banzal S, Ashraf J, El-Bushra A, Hazmi A, Abdullah M, Abbo H, Elamin A, Al-Sammani el-T, Gadour M, Menon C, Hamza M, Rahim I, Hafez M, Jambavalikar M, Arishi H, Aqeel A.** Epidemic Rift Valley fever in Saudi Arabia: a clinical study of severe illness in humans. *Clin Infect Dis*, **2003**;36(3):245-252.

51. **Nderitu L, Lee JS, Omolo J, Omulo S, O'Guinn ML, Hightower A, Mosha F, Mohamed M, Munyua P, Nganga Z, Hiatt K, Seal B, Feikin DR, Breiman RF, Njenga MK.** Sequential Rift Valley fever outbreaks in eastern Africa caused by multiple lineages of the virus. *J Infect Dis*, **2011**;203(5):655-665.

52. **Thonnon J, Picquet M, Thiongane Y, Lo M, Sylla R, Vercruyse J.** Rift Valley fever surveillance in the lower Senegal river basin: update 10 years after the epidemic. *Trop Med Int Health*, **1999**; 4(8):580-585.

53. **Diallo M, Nabeth P, Ba K, Sall AA, Ba Y, Mondo M, Girault L, Abdalahi MO, Mathiot C.** Mosquito vectors of the 1998-1999 outbreak of Rift Valley Fever and other arboviruses in Mauritania and Senegal. *Med Vet Entomol*, **2005**;19(2):119-126.

54. **Martin V, Chevalier V, Ceccato P, Anyamba A, De Simone L, Lubroth J, de La Rocque S, Domenech J.** The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. *Rev Sci Tech*, **2008**;27(2):413-426.

55. **Kahlon SS, Peters CJ, Leduc J, Muchiri EM, Muiruri S, Njenga MK, Breiman RF, White AC Jr, King CH.** Severe Rift Valley fever may present with a characteristic clinical syndrome. *Am J Trop Med Hyg*, **2010**;82(3):371-375.

56. **Anyamba A, Chretien JP, Small J, Tucker CJ, Formenty PB, Richardson JH, Britch SC, Schnabel DC, Erickson RL, Linthicum KJ.** Prediction of a Rift Valley fever outbreak. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2009**;106(3):955-959.

57. **Davies FG.** The historical and recent impact of Rift Valley fever in Africa. *Am J Trop Med Hyg*, **2010**;83(2):73-74.

58. **Fontenille D, Traore-Lamizana M, Diallo M, Thonnon J, Digoutte JP, Zeller HG.** New vectors of Rift Valley fever in West Africa. *Emerg Infect Dis*, **1998**;4(2):289-293.

59. **Nabeth P, Kane Y, Abdalahi MO, Diallo M, Ndiaye K, Ba K, Schneegans F, Sall AA, Mathiot C.** Rift Valley fever outbreak, Mauritania, 1998: seroepidemiologic, virologic, entomologic, and zoologic investigations. *Emerg Infect Dis*, **2001**;7(6):1052-1064.

60. **McIntosh BM, Russell D, dos Santos I, Gear JH.** Rift Valley fever in humans in South Africa. *S Afr Med J*, **1980**;58(20):803-806.
61. **Shawky S.** Rift valley fever. *Saudi Med J*, **2000**;21(12):1109-1115.
62. **Baskerville A, Hubbard KA, Stephenson JR.** Comparison of the pathogenicity for pregnant sheep of Rift Valley fever virus and a live attenuated vaccine. *Res Vet Sci*, **1992**;52(3):307-311.
63. **Arthur RR, el-Sharkawy MS, Cope SE, Botros BA, Oun S, Morrill JC, Shope RE, Hibbs RG, Darwish MA, Imam IZ.** Recurrence of Rift Valley fever in Egypt. *Lancet*, **1993**;342(8880):1149-1150.
64. **Sumaye RD, Geubbels E, Mbeyela E, Berkvens D.** Inter-epidemic transmission of Rift Valley fever in livestock in the Kilombero River Valley, Tanzania: a cross-sectional survey. *PLoS Negl Trop Dis*, **2013**;7(8):2356.
65. **Joubert JD, Ferguson AL, Gear J.** Rift Valley fever in South Africa: 2.The occurrence of human cases in the Orange Free State, the north-westernCape province, the western and southern Transvaal. A Epidemiological and clinical findings. *S Afr Med J*, **1951**;25(48):890-891.
66. **Gear J, De Meillon B, Measroch V, Davis DH, Harwin H.** Rift valley fever in South Africa. 2. The occurrence of human cases in the Orange Free State, the North-WesternCape Province, the Western and Southern Transvaal. B. Field and laboratory investigation. *S Afr Med J*, **1951**;25(49):908-912.
67. **Maar SA, Swanepoel R, Gelfand M.** Rift Valley fever encephalitis. *Cent Afr JMed*, **1979**;25(1):8-11.
68. **Laughlin LW, Girgis NI, Meegan JM, Strausbaugh LJ, Yassin MW, Watten RH.** Clinical studies on Rift Valley fever. Part 2: Ophthalmologic and central nervous system complications. *J Egypt Public Health Assoc*, **1978**;53(3-4):183-184.
69. **Siam AL, Meegan JM, Gharbawi KF.** Rift Valley fever ocular manifestations: observations during the 1977 epidemic in Egypt. *Br J Ophthalmol*, **1980**;64(5):366-374.
70. **Salib M, Sobhy MI.** Epidemic maculopathy. *Bull Ophthalmol Soc Egypt*, **1978**;71(75):103-106.
71. **Al-Hazmi A, Al-Rajhi AA, Abboud EB, Ayoola EA, Al-Hazmi M, Saadi R, Ahmed N.** Ocular complications of Rift Valley fever outbreak in Saudi Arabia. *Ophthalmology*, **2005**;112(2):313-318.
72. **Ayoub M, Barhoma G, Zaghlol I.** Ocular manifestations of Rift Valley Fever. *Bull Ophthalmol Soc Egypt*, **1978**;71(75):125-33.

73. **Swanepoel R, Manning B, Watt JA.** Fatal Rift Valley fever of man in Rhodesia. *Cent Afr J Med*, 1979 ;25(1):1-8.
74. **Yassin W.** Clinico-pathological picture in five human cases died with Rift Valley fever. *J Egypt Public Health Assoc*, 1978;53(3-4):191-193.
75. **Abdel-Aziz AA, Meegan JM, Laughlin LW.** Rift Valley fever as a possible cause of human abortions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1980;74(5):685-686.
76. **Anyangu AS, Gould LH, Sharif SK, Nguku PM, Omolo JO, Mutonga D, Rao CY, Lederman ER, Schnabel D, Paweska JT, Katz M, Hightower A, Njenga MK, Feikin DR, Breiman RF.** Risk factors for severe Rift Valley fever infection in Kenya, 2007. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;83:14-21.
77. **Mohamed M, Mosha F, Mghamba J, Zaki SR, Shieh WJ, Paweska J, Omulo S, Gikundi S, Mmbuji P, Bloland P, Zeidner N, Kalinga R, Breiman RF, Njenga MK.** Epidemiologic and clinical aspects of a Rift Valley fever outbreak in humans in Tanzania, 2007. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;83(2):22-27.
78. **Wilson ML, Chapman LE, Hall DB, Dykstra EA, Ba K, Zeller HG, Traore-Lamizana M, Hervy JP, Linthicum KJ, Peters CJ.** Rift Valley fever in rural northern Senegal: human risk factors and potential vectors. *Am J Trop Med Hyg*, 1994;50(6):663-675.
79. **Tran A, Ippoliti C, Balenghien T, Conte A, Gely M, Calistri P, Goffredo M, Baldet T, Chevalier V.** A geographical information system based multicriteria evaluation to map areas at risk for Rift Valley fever vector-borne transmission in Italy. *Transbound Emerg Dis*, 2013;60(2):14-23.
80. **Turell MJ, Bailey CL, Beaman JR.** Vector competence of a Houston, Texas strain of *Aedes albopictus* for Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc*, 1988;4(1):94-96.
81. **Anyamba A, Linthicum KJ, Small J, Britch SC, Pak E, de La Rocque S, Formenty P, Hightower AW, Breiman RF, Chretien JP, Tucker CJ, Schnabel D, Sang R, Haagsma K, Latham M, Lewandowski HB, Magdi SO, Mohamed MA, Nguku PM, Reynes JM, Swanepoel R.** Prediction, assessment of the Rift Valley fever activity in East Africa 2006-2008 and possible vector control strategies. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;83(2):43-51.
82. **Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Kelley PW, Myers MF, Peters CJ.** Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science*, 1999;285(5426):397-400.
83. **Jansen van Vuren P, Paweska JT.** Laboratory safe detection of nucleocapsid protein of Rift Valley fever virus in human and animal specimens by a sandwich ELISA. *J Virol Methods*, 2009;157(1):15-24.

84. **LaBeaud AD, Muchiri EM, Ndzovu M, Mwanje MT, Muiruri S, Peters CJ, King CH.** Interepidemic Rift Valley fever virus seropositivity, northeastern Kenya. *Emerg Infect Dis*, **2008**;14(8):1240-1246.
85. **Naslund J, Lagerqvist N, Lundkvist A, Evander M, Ahlm C, Bucht G.** Kinetics of Rift Valley Fever Virus in experimentally infected mice using quantitative real-time RT-PCR. *J Virol Methods*, **2008**;151(2):277-282.
86. **Peyrefitte CN, Boubis L, Coudrier D, Bouloy M, Grandadam M, Tolou HJ, Plumet S.** Real-time reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of rift valley Fever virus. *J Clin Microbiol*, **2008**;46(11):3653-3659.
87. **Sall AA, Macondo EA, Sene OK, Diagne M, Sylla R, Mondo M, Girault L, Marrama L, Spiegel A, Diallo M, Bouloy M, Mathiot C.** Use of reverse transcriptase PCR in early diagnosis of Rift Valley fever. *Clin Diagn Lab Immunol*, **2002**;9(3):713-715.
88. **Sanchez-Seco MP, Echevarria JM, Hernandez L, Estevez D, Navarro-Mari JM, Tenorio A.** Detection and identification of Toscana and other phleboviruses by RT-nested-PCR assays with degenerated primers. *J Med Virol*, **2003**;71(1):140-149.
89. **Niklasson B, Grandien M, Peters CJ, Gargan TP.** Detection of Rift Valley fever virus antigen by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, **1983**;17(6):1026-1031.
90. **Niklasson B, Peters CJ, Grandien M, Wood O.** Detection of human immunoglobulins G and M antibodies to Rift Valley fever virus by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, **1984**;19(2):225-229.
91. **Soliman AK, Botros BA, Morrill JC.** Solid phase immunosorbent technique for rapid detection of Rift Valley fever virus immunoglobulin M by hemagglutination inhibition. *J Clin Microbiol*, **1988**;26:1913-1915.
92. **Kortekaas J.** One Health approach to Rift Valley fever vaccine development. *Antiviral Res*, **2014**;106:24-32.
93. **Morrill JC, Mebus CA, Peters CJ.** Safety and efficacy of a mutagen-attenuated Rift Valley fever virus vaccine in cattle. *Am J Vet Res*, **1997**;58(10):1104-1109.
94. **Indran SV, Ikegami T.** Novel approaches to develop Rift Valley fever vaccines. *Front Cell Infect Microbiol*. **2012**;2(1):131.
95. **Le Coupance A, Babin D, Bouloy M, Choumet V.** Clone 13-infected *Aedes aegypti* salivary components inhibit Rift Valley fever virus pathogenicity. *Microbes Infect*. **2014**;16(5):439-444.

96. **LaBeaud AD, Ochiai Y, Peters CJ, Muchiri EM, King CH.** Spectrum of Rift Valley fever virus transmission in Kenya: insights from three distinct regions. *Am J Trop Med Hyg*, **2007**;76(5):795-800.
97. **Seufi AM, Galal FH.** Role of Culex and Anopheles mosquito species as potential vectors of rift valley fever virus in Sudan outbreak, 2007. *BMC Infect Dis*, **2010**;10(1);10-65.
98. **Albayrak H, Özcan E.** The Investigation of Pestivirus and Rift Valley Fever Virus Infections in Aborted Ruminant Foetuses in the Blacksea Region in Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, **2012**;18 (3):457-461.
99. **Albayrak H, Özcan E.** Seroepidemiological Study of West Nile Virus and Rift Valley Fever Virus in Some of Mammalian Species (Herbivores) in Northern Turkey. *J Arthropod-Borne Dis*, **2013**;7(1):90-93.
100. **Fafetine JM, Domingos A, Antunes S, Esteves A, Paweska JT, Coetzer JA, Rutten VP, Neves L.** Generation and characterization of monoclonal antibodies against Rift Valley fever virus nucleoprotein. *Transbound Emerg Dis*, **2013**;60(2):24-30.

8. ÖZGEÇMİŞ

10.07.1983 tarihinde Malatya ilinde doğdu. İlköğretimini Mersin’de tamamladı. 2002 yılında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde lisans eğitimine başladı ve 2007 yılında mezun oldu. 2011 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2013 yılında araştırma görevlisi kadrosuna atandı.

Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.