T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

KAYSERİ İLİ VE ÇEVRESİNDE TiCK BORNE ENSEFALİTİS, WEST NİLE VİRÜS VE SANDFLY FEVER VİRÜS SEROPREVELANSININ SAPTANMASI

Proje No: TSU-11-3694

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Mustafa Kürşad Öztürk
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

Özgür Ceylan
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

Kasım 2013

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu projede emeği geçen hocam Prof. Dr. Mustafa Kürşad Öztürk'e, Prof. Dr. Selma Gökahmetoğluna, Seroloji laboratuarı çalışanlarına, üniversitedeki diğer hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, bu projeye destek olan BOP Proje birimine ve aileme teşekkür ederim.

Özgür CEYLAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ	3
2. AMAÇ ve KAPSAM	4
3. GENEL BİLGİLER	5-7
4. GEREÇ ve YÖNTEM	8
5. BULGULAR	9-11
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	12-15
7. KAYNAKLAR	16

ÖZET

Teknolojideki ilerlemeler ve yapılan çalışmalar sayesinde ülkemizde giderek artan sıklıkta zoonotik viral hastalıklara rastlanmaktadır. Hemorajik hastalığa neden olarak ciddi morbidite ve mortaliteden sorumlu olan Kırım Kongo kanamalı ateşi ve hanta viruslar ülkemizde iyi bilinen zoonotik viral enfeksiyon ajanlarıdır. Hemorajik ateşe neden olmayan, fakat santral sinir sitemi (SSS)'ne ilgileri nedeniyle menenjit, ensefalit veya akut flask paralizi bulgularına neden olan Arbo viruslar (Sandfly Fever virüsları, Batı Nil virusü, Tick-borne encephalitis virus) artık ülkemizde olgu sunumları halinde değil, şehirlerde salgınlar şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar. Yaşadığımız bölgelerdeki viral, bakteriyel, parazitik hastalıkların aktivitelerinin belirlenebilmesi ve gerekli önlemlerin alınabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

Due to the advances in technology and the studies made, the zoonitic viral diseases occur with increasing frequency in our country. The Crimean-Congo hemorrhagic fever and Hanta viruses which cause hemorrhagic disease and responsible from the severe morbility and mortality are the well known agents of zoonotic viral infection. The Arbo viruses (viruses from Sandfly Fever, West Nile virus, tick-borne encephalitis virus) which does not cause hemorrhagic fever but causes the findings of meningitis, encephalitis, or acute flaccid paralysis because of the relation of them with the central nervous system (CNS) does no longer appear as case reports but as epidemic in cities in our country. More extensive studies are needed to obtain the necessary measures and to identify the activities of viral, bacterial, parasitic diseases in our living space.

GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM

Daha önce rastlanmayan zoonotik viral enfeksiyon ajanları son yıllarda ülkemizde tespit edilmeye başlanmıştır. Kırım Kongo kanamalı ateşi ve hanta viruslar ülkemizde belirli bölgelerde endemik olan ve yakından tanınan viruslardır. Son dönemde saptanan virusler ise Sandfly Fever virusları (SFV), Batı Nil virusü (BNV), Tick-borne encephalitis virus (TBEV)'dur. Bu yeni saptanan etkenler çocuklarda ve erişkinlerde belirtisiz enfeksiyondan, ağır, ölümcül olabilen santral sinir sistemi enfeksiyonlarına kadar değişebilen farklı klinik durumlara yol açabilirler. Bu çalışmada, hastanemizde viral aseptik menenjit, ensefalit, guillain barre sendromu, transvers miyelit tanısı alan hastalarda Sandfly Fever virusları, Batı Nil virusu, Tick-borne encephalitis virus enfeksiyonları prospektif olarak araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Kırım Kongo Kanamalı Ateş etkeni Nairo virüs gibi daha önce rastlanmayan bazı enfeksiyon ajanları son yıllarda ülkemizde tespit edilmeye başlanmıştır. Bu enfeksiyon ajanlarının çoğu zoonoz kaynaklıdır. Ülkemizde daha önce birçok bölgede endemik olarak saptanan kedi tırmığı hastalığı dışında zoonoz kaynaklı, bugüne değin ülkemizde az sayıda bölgede seroprevelans çalışması yapılmış bazı etkenlere bağlı az bilinen hastalıklar görülmeye başlanmıştır. Bu etkenler içerisinde Rikcettsia conorii, West nile virüs(WNV), Tick borne ensefalitis virüsü(TBEV) ve Coksiella burnetti de yer almaktadır. Bu mikroorganizmalar asemptomatik enfeksiyondan ölüme kadar sonuçlanabilecek ciddi hastalıklara yol açabilirler.

Bartonella henselae seyrek olarak görülen genellikle kendini sınırlayan, kedilerle temas sonrası bölgesel, ağrılı lenfadenopati ile seyreden kedi tırmığı hastalığına neden olan gram negatif bir basildir. Hastaların %80'i 20 yaş altındadır. Kedi ile temastan 3-12 gün sonra inokülasyon yerinde papülu-püstüler lezyon gelişir. 1-3 hafta sonra ise aynı tarafta lenfadenopati görülür. Ayrıca hastalıkta uzamış ateş, nadiren ensefolapati, neuroretinit, atipik pnomoni ve artrit görülebilir. Hastalık genellikle sonbahar ve erken kış mevsiminde görülür. Kayseri ili ve çevresinde bugüne kadar bu mikroorganizmaların seroprevelansı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Türkiyede 2009 yılında Pamukkale üniversitesinde Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 800 sağlıklı kan dönöründe %6 lık seropozitiflik saptamıştır. Yapılan diğer çalışmalar genellikle hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Ricketsiaa conori Benekli Akdeniz Ateşi etkeni olarak bilinen zorunlu hücre içi yaşayan, artropotlarla bulaşan bir gram negatif kokobasildir. Riketsiyalar genel olarak kapiller endotel hücrelerinde destruksiyona yol açarak kanın dolaşımdan doku aralığına geçişine, vaskülit tablosuna ve buna bağlı klasik döküntüye ayrıca kapiller endotel hasarına sekonder organ hasarına yol açarlar. Klinik bulguları üşüme ve titremeyle yükselen ateş, makülopapüler döküntü, myalji ve baş ağrısıdır. Klinik spekturum asemtomatik enfeksiyondan ölüme kadar değişebilir. Vektörü köpek kenesidir. Ülkemizde endemiktir. Antalya bölgesinde R.conori'nin prevelansının saptanmasına yönelik Vural ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 98 serum örneğinin 13'ünde seropozitiflik saptanmıştır. Bu çalışma dışında seroprevelens çalışması yapılmamış olup olgu bildirimleri şeklinde yayınlar mevcuttur. S. Alexiou Daniel ve arkadaşlarının Yunanistan'da yaptıkları seroprevelans çalışmasında ise %7,9'lık seropozitiflik bulmuşlardır.

West nile virüs Culex cinsi sivrisinekler aracılığıyla bulaşan asemptomatik enfeksiyondan merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına kadar geniş klinik spektruma sahip, flaviviridia aiesi içerisinde sınıflandırılan bir RNA virüsüdür. Hastalar ateş, baş ağrısı, başını dik tutamama, mental durumda değişiklik lenfadenopati ve vucütta kızarıklık ile başvurabilirler. Ülkemiz Culex cinsi sivrisinekleri barındırması nedeniyle riskli durumdadır. Hacettepe üniversitesinden Özer ve arkadaşlarının 2007 yılında Şanlıurfa bölgesinde yaptıkları çalışmada bakılan 186 serum örneğinin %16'sında seropozitiflik saptanmıştır. İç Anadolu bölgesinde sporadik vakalar şeklinde görülmektedir. Hacettepe üniversitesinden Ayturan ve arkadaşlarının Ankara'da kan dönörlerini kullanarak yaptıkları seroprevelans çalışmasında %1,6'lık seropozitiflik saptanmıştır. Gazi üniversitesinde hızel ve arkdaşlarının kan dönörlerinde bakılan seropozitiflik oranı Ayturan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer olarak %0,9 bulunmuştur. Ergünay ve arkadaşlarının nedeni belirlenemeyen aseptik menejit/ensefalit'li vakalarda yaptıkları çalışmada WNV IgM antikoru %9,7 , IgG antikoru ise %3,4 bulunmuştur.

Q fever etkeni Coxiella burnetti ricketsia ailesi içersinde yer alan, gram negatif zorunlu hücre içi bir bakteridir. Dünya genelinde endemiktir. %60 asemptomatik enfeksiyona yol açmasına rağmen akut(kendini sınırlayan ateş, grip benzeri hastalık, pnomoni, hepatit) veya kronik(hepatit, endokardit, kronik yorgunluk sendromu ve organ rejeksiyonu) hastalığa yol açabilir. Kenelerle bulaşabildiği gibi aerosol şeklinde de bulaşabilir. Sığır, keçi, köpek gibi çiftlik hayvanları ve kuşlarla temas sonucu insanlara bulaşır. Türkiye'de Ankara ilinde 2008 yılında Refik Saydam Merkezli bir seroprevelans çalışmasında %32,3 lük seropozitiflik saptanmıştır. Tubitak merkezli Bolu ilinin kırsal bölgesinde yapılan diğer çalışmada ise %23,8 seropozitiflik saptanmıştır.

Tıck borne ensefalitis virüsü enfekte olmuş kenelerin ısırıklarıyla bulaşır. Enfeksiyon, 1. aşamada grip benzeri belirtiler gösterir ve vakaların % 10'unda ikinci aşamada ateş görülür. Ensefalit ikinci aşamada gelişir ve paralizi (felç), sekel ve ölümle sonuçlanabilir. Hastalığın şiddeti yaşla orantılı olarak artmaktadır. Türkiye'de Güneş ve arkadaşlarının Sinop ilinde 273 kan vericisi ile yapılan seroprevelans çalışmasında %2,9'luk seropozitiflik saptanmıştır. Ergünay ve arkadaşlarının nedeni saptanamayan aseptik menenjit, ensefalitli 108 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %9,2'sinde TBEV IgM pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada iç Anadolu bölgesinde yer alan Ankara, Konya, Eskişehir illerinde ve Karadeniz bölgesinde yer alan Zonguldak ilinde kan dönörlerinde seroprevelans bakılmış, alınan örneklerin %1,9'unda TBEV IgG pozitifliği saptanmıştır.

Çoğu zoonoz kaynaklı, antropodlarla bulaşan bu enfeksiyon ajanlarının epidemiyolojisini belirlemek; ayırıcı tanıda düşünmede, tedaviye yön vermekte, morbidite ve mortaliteyi

azaltmakta ve çevre sağlığı ve koruyucu önlemlerin alınmasında faydalı olabilir. Bu çalışmada çocukluk yaş grubunda Kayseri ili ve çevresinde West nile virüs, Sandfly Fever Virüs, Tıck borne ensefalitis virüs seroprevelansının saptanması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2011-2013 yılları arasında, 0-18 yaş aralığında, Kayseri ili ve çevresinde yaşayan, santral sinir sistemi enfeksiyonu veya akut flask paralizi bulguları ile başvuran, yapılan tetkikler ile bakteriyel ve fungal menenjit ekarte edilen, herpes virus enfeksiyonu açısından çalışılan beyin omurilik sıvısı polimeraz zincir reaksiyonu negatif gelen, viral aseptik menenjit, viral ensefalit, transvers miyelit, guillain barre sendromu tanısı konan hastaların serum örneklerinde indirekt immün florasan antikor yöntemi (Euroimmun-Almanya) ile Sandfly Fever viruslari (Sandfly Fever Sicilian Virus (SFSV), Sandfly Fever Naples Virus (SFNV), Sandfly Fever Cyprus Virus (SFCV) ve Toscana virus) için IgM ve IgG, Batı Nil virus IgM ve IgG, Tick Borne Ensefalit virus IgM ve IgG antikorları tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, başvuru anındaki laboratuar sonuçları, komplikasyonlar ve prognozları kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16.0 Windows için programı (IBM Company Chicago, Illinois) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeyle, sayısal değişkenler medyan değerle ifade edildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi BAP birimi tarafından desteklenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Hastaların 14'ü (%35) kız, 26'sı (%65) erkekti. 3 hasta Yozgat, 2 hasta Aksaray, 1 hasta Nevşehir, diğer 34 hasta ise Kayseri merkez veya ilçelerinde yaşıyorlardı. Yirmi sekiz (%70) hasta aseptik menenjit, on hasta ensefalit (%25), bir hasta (%2,5) transverse miyelit, bir hasta (%2,5) ise guillan barre sendromu tanısıyla takip edildi. Aseptik menenjit tanısı ile takip edilen tüm hastalar sekelsiz iyileşirken, ensefalit tanısıyla izlenen 4 hastada nörolojik sekel gelişti, 1 hasta kaybedildi. Sandfly Fever viruslari (Sandfly Fever Sicilian Virus (SFSV), Sandfly Fever Naples Virus (SFNV), Sandfly Fever Cyprus Virus (SFCV) ve Toscana virus) için IgM ve IgG, Batı Nil virus IgM ve IgG, Tick Borne Ensefalit virus IgM ve IgG antikorları çalışılan 40 hastanın 5'inde antikor pozitifliği saptandı (Tablo-1). Hastaların epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları Tablo-1 ve Tablo-2'de verildi. Bu hastalardan 2 tanesi aseptik menenjit, 2 tanesi ensefalit, 1 tanesi ise transvers miyelit tanısıyla izlenen hastalardı. Aseptik menenjit tanısıyla izlenen 2 hastada TBEV IgG pozitif saptandı (Tablo-2). Aseptik menenjit tanıyla izlenen hastalardan birinde abdusens sinir paralizisi de mevcuttu. Ensefalit tanısı ile izlenen 2 hastanın bir tanesinde BNV IgG, diğerinde Toscana virüs IgM pozitif saptandı. Transvers miyelit tanısıyla takip edilen hastada ise hem BNV IgG, hem TBEV IgG pozitif saptandı (Tablo-2). Hastaların yaşadıkları şehirlere bakıldığında Kayseri, Yozgat ve Aksaray'da TBEV aktivitesi saptandı. Kayseri ve Yozgat illerinde TBEV aktivitesine eşlik eden BNV aktivitesi görüldü. Toscana virüs aktivitesi ise sadece Kayseri ilinde görüldü. TBEV aktivitesi Yozgat ilinde mayıs ayında, Aksaray ilinde ağustos ayında, Kayseri ilinde ise haziran ayında görüldü. BNV aktivitesi Yozgat ilinde Ağustos ayında, Kayseri ilinde haziran ayında görüldü. Toscana virüs aktivitesi ise Kayseri ilinde eylül ayında görüldü.

Tablo-1 Hastaların epidemiyolojik bilgileri

	Yaş	**Cins.**	**Ay**	**Şehir**	**Şikâyet**	**Tanı**	**Nörolojik sekel**
Hasta 1	10	Kız	Mayıs	Yozgat	Ateş, BA, Artralji Myalji Kusma	Aseptik menenjit Abdusens paralizisi	Hayır
Hasta 2	1	Kız	Ağustos	Yozgat	Ateş Bilinç kaybı Nöbet	Ensefalit	Evet
Hasta 3	10	Kız	Ağustos	Aksaray	Ateş, BA Döküntü Artralji	Aseptik menenjit	Hayır
Hasta 4	2	Kız	Eylül	Kayseri	Ateş Bilinç kaybı Nöbet	Ensefalit	Eksitus
Hasta 5	10	Kız	Haziran	Kayseri	Bacak ağrısı Güç kaybı	Transvers miyelit	Hayır

Cins: Cinsiyet BA: Baş ağrısı

Tablo-2 Hastaların laboratuvar bulguları

	WBC (mm³)	**CRP (mg/lt)**	**KCFT**	**BOS Hücre (mm³)**	**BOS Protein (mg/dl)**	**İİFA pozitifliği**
Hasta 1	14140	3,34	Normal	2x10	67,3	TBEV IgG
Hasta 2	12840	11,7	Yüksek	30x10	58	BNV IgG
Hasta 3	3160	21	Normal	6x10	33	TBEV IgG
Hasta 4	11800	4,3	Normal	Normal	122	TOSV IgM
Hasta 5	14870	3,08	Normal	1x10	169	TBEV IgG/ BNV IgG

WBC: Beyaz küre KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri BOS: Beyin omurilik sıvısı İİFA: İndirekt immün florasan antikor IgG: İmmunglobulin G, IgM: İmmunglobulin M TBEV: Tick-borne encephalitis virus, BNV: Batı Nil virus, TOSV: Toscana virus

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanlarda hastalığa neden olan 150'den fazla arbovirus vardır. Arbovirus enfeksiyonları belirtili veya belirtisiz olabilir. Belirtili enfeksiyonlar üç klinik tablo (sistemik ateşli hastalık, nöroinvaziv hastalık, hemorajik ateş) ile karşımıza çıkabilir. SFV, BNV ve TBE virusları arboviruslardandır ve üç virüs de sistemik ateşli hastalık ve nöroinvaziv hastalığa neden olabilirlerken, hemorajik ateşe neden olmazlar. Sistemik hastalık esnasında ateş, baş ağrısı, artralj, myalji ve döküntü görülebilir. Bazı hastalarda enfeksiyondan sonra haftalarca devam edebilen halsizlik, kırgınlık ve kas güçsüzlüğü olabilir. Nöroinvaziv hastalık menenjit, ensefalit veya akut flask paralizi şeklinde kendini gösterir. Hastalarda prodromal dönem sonrası nörolojik bulgular gelişir. Nöroinvaziv hastalıkta virus tipine göre değişmekle birlikte genel olarak kusma, bilinç değişikliği, nöbet, ense sertliği ve fokal nörolojik bulgular oluşur **(1).**

Batı Nil virus (BNV) *Flaviviridae* ailesi içinde yer alan zarflı bir DNA virusudur. İnsanlara *Culex* cinsi enfekte sivrisineklerin ısırmasıyla (artropod kaynaklı) bulaşır. İnsanlarda, atlarda, köpeklerde ve kanatlı hayvanlarda enfeksiyon ve ölüme neden olabilirler.

Orta Doğu, Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1990 yılından itibaren BNV'ne bağlı nöroinvaziv hastalık salgınları bildirilmektedir**(2).** Türkiye'de BNV ile ilgili ilk çalışmalar serolojik olarak yapılmıştır. Serter ve arkadaşları İzmir civarında, Radda ve arkadaşları İç ve Doğu Anadolu illerinde, Özer ve arkadaşları Şanlıurfa ve çevresinde yaşayan hastalarda serolojik yöntemlerle geçirilmiş BNV enfeksiyonlarını göstermişlerdir **(3)**.

Vaka bazında ilk BNV'ye bağlı akut hastalık tanısı 2010 yılında Manisa'da çıkan salgın esnasında konmuştur **(4).** Yine 2010 yılında Ergünay ve arkadaşlarının çalışmasında, Orta Anadolu bölgesinde yaşayan ve nedeni bilinmeyen santral sinir sistemi enfeksiyonu tanısı alan 87 erişkin hastanın 8'inde IgM antikorları, 3'ünde ise IgG antikorları pozitif saptanmıştır **(5).** İlk çocuk vaka Tapısız ve arkadaşları tarafından 2011 yılında bildirilmiş ve bu hastada noroinvaziv hastalık gelişmiştir **(6)**. Bizim çalışmamız çocuk hastalarda santral sinir sistemi enfeksiyonlarında bu virusların araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda BNV IgG iki hastada pozitif saptanmıştır. Birinci hasta ensefalit nedeniyle takip edilmiştir. Bu hastanın takibinde nörolojik sekel (mental motor retardasyon, epilepsi ve serebral palsi) gelişmiştir. İkinci hasta transvers miyelit nedeniyle takip edilmiş ve aynı hastada TBEV IgG'de pozitif bulunmuştur (Tablo 1-2). Kit olmaması nedeniyle nötralizasyon testi yapılamamıştır. İkinci hasta tamamen düzelmiş, norolojik sekel gelişmemiştir.

BNV aynı zamanda Japon ensefalit virusu(JEV), St. Louis ensefalit virusu (SLEV), Murray Vadisi Ensefalit virusu (MVEV) ve Kunjin virusu'nun da içinde bulunduğu JE serokompleksi içinde yer almaktadır. Flaviviruslar, % 70 ya da daha yüksek oranda oranda antijenik yakınlık gösterir ve çapraz reaksiyon verebilir. Bundan dolayı, BNV'yi JE-serokompleksinden ayırmak için plak redüksiyon nötralizasyon testi, indirekt immunofloresans testi (IFAT) ve özellikle

BNV spesifik RNA sekanslarının kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi spesifik testler kullanılmaktadır (7***).***

BNV'ye bağlı santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda mortalite yüksektir. Romanya'da 1996 yılında meydana gelen salgında, ensefalitli hastalarda fatalite hızı %15,1, İsrail'de %8,4 saptanmıştır. **(8,9)** Mayıs 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında Teksas'ta meydana gelen salgında, 173'ü noroinvaziv, 225'i ateşli hastalık olmak üzere toplam 398 vaka saptanmış, hastaların 19'u kaybedilmiştir. 2012 salgınında noroinvaziv hastalık gelişme insidansının 2006'daki salgına göre %40 daha fazla olduğu belirtilmiştir **(10).**

Keneler insan ve hayvanlara hastalıkların taşınmasında rol alan en önemli vektörlerdir. Kene ile bulaşan hastalıklar Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Lyme hastalığı, Tularemi, Akdeniz benekli ateşi, Ehrlichiosis, Babesiosis, Relapsing fever, Kene kaynaklı ensefalit (TBE), Kayalık dağlar benekli ateşi, Kolarado ateşidir. Bunlar içerisinde Türkiye'de bulunan ve ensefalit veya ensefalopatiye neden olanlar; TBE, KKKA, Lyme hastalığı'dır.

TBEV *Ixodes* türü kenelerle bulaşır ve *Flavivirüs* genusundandır. Avrupa, uzak doğu ve Sibirya subtipleri vardır. Avrupa subtipi *I. ricinus* kenesi ile taşınır. *Ixodes* türü keneler ülkemizde yaygın olarak bulunurlar. Virus kene tarafından inöküle edildiği bölgede dentritik cilt hücrelerinde çoğalır. Daha sonra lenfatik sistem aracılığıyla bölgesel lenf nodlarına taşınır. Burada T ve B lenfositlerde, makrofajlarda çoğaldıktan sonra hematojen yolla beyine ulaşarak semptomların oluşmasına neden olur. Serebellum'daki purkinje hücreleri ve spinal kord ön boynuz hücreleri sıklıkla etkilenir. Hastalarda miyelit ile birlikte veya tek başına menenjit veya meningoensefalit görülebilir. Klinik olarak 3 formda hastalığa yol açar. Klasik bifazik formda, ilk önce grip benzeri hastalık semptomlarının (ateş, artralji, myalji baş ağrısı) olduğu viremik evre görülür. Bu dönemden sonra 2-10 gün süren belirtisiz evreye girilir. Belirtisiz evre sonrası santral sinir sistemi enfeksiyon bulgularının görüldüğü meningoensefalitik evre başlar. Avrupa'da görülen virüs subtipileri (TBEV-W, TBEV-EU) genellikle bifazik formda hastalığa neden olurlar. Doğu subtipi (TBEV-FE) ise sıklıkla monofazik meningoensefalitik formda hastalığa neden olur. Sibirya subtipi (TBEV-SİB)'nde kronik formda hastalık görülür.

Türkiye'de TBEV aktivitesi ile ilgili kısıtlı veri vardır. İlk defa Serter ve arkadaşları 1968 yılında Ege bölgesinde TBEV'yi araştırmışlardır. Uyar ve arkadaşlarının 2007 yılında 'Kene ısırığı öykülü olgularda TBEV seroprevelansı' nı araştırmaya yönelik yaptıkları çalışmada, Türkiye'nin 6 bölgesi ve 20 ilinden kanlar toplanmış ve toplam 278 kan örneğinde TBEV IgG bakılmış ve 4 hastada pozitif saptanmıştır **(11).** Pozitif gelen örneklerden 3 tanesi İç Anadolu bölgesinden gönderilmiştir. Ergünay ve arkadaşlarının 2007 yılında Güneydoğu Anadolu bölgesini kapsayan çalışmalarında, topladıkları kan örneklerinin %10,5'inde TBEV IgG pozitifliği saptanmıştır. Güneş ve arkadaşlarının Sinop ilinde yaptıkları seroprevelans

çalışmasında çalışmaya alınan örneklerin %2,9'unda TBEV'e karşı oluşmuş antikor saptanmıştır **(12)** Ergünay ve arkadaşlarının 2011 yılında Ankara, Eskişehir, Konya ve Zonguldak illerini kapsayan seroprevelans çalışmalarında kan vericilerinin %1,9'unda TBEV IgG pozitif saptanmıştır. Gene aynı çalışmaya dahil ettikleri ensefalit ve meningoensefalitli hastaların %9,2'sinde TBEV IgM pozitif saptanmıştır **(13)** Türkiye'de çocuk hasta popülasyonunda TBEV ile ilgili bugüne kadar yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda, 3 hastada TBEV IgG pozitif saptanmıştır. Birinci hasta Yozgat ilinden gelen, aseptik menenjit tanısı ile takip edilen ve abdusens paralizisi gelişen hastaydı. Bakılan rutinlerinde lokositozu ve BOS'da protein yüksekliği mevcuttu. Takibinde abdusens paralizisi düzelen hastada komplikasyon görülmemişti. İkinci hasta Aksaray ilinde başvurmuştu ve aseptik menenjit tanısı ile takip edilmişti. Rutinlerinde lokopenisi mevcuttu. Bu hastada da herhangi bir komplikasyon görülmemiş, prognozu iyi seyretmişti. Birinci hasta mayıs ayında ikinci hasta ise ağustos ayında başvurmuştu. Üçüncü hasta ise transvers miyelit tanısı ile takip edilen bakılan serum örneğinde hem BNV IgG hem de TEBV IgG pozitifliği saptanan hastaydı (Tablo-1, Tablo-2).

Toscana virus (TOSV) tatarcıklar tarafından bulaştırılır. Akdeniz ülkelerinde görülen aseptik menenjitlerin önemli bir nedenidir. TOSV, *Bunyaviridae* ailesinin *Phlebovirüs* cinsinden Sandfly Fever virusunun bir serotipidir. Sandfly Fever grubu virüsler içinde en yaygın olan serotipler Sandfly Fever Sicilian Virüs (SFSV), Sandfly Fever Naples Virüs (SFNV), Sandfly Fever Cyprus Virüs (SFCV) ve Toscana virüstür. TOSV dışındaki tatarcık humması etkenleri ateş, kırgınlık, baş ağrısı gibi şikayetlere neden olurken TOSV santral sinir sistemine ilgi gösterir.

TOSV enfeksiyonları başta İtalya, İspanya, Fransa olmak üzere diğer Avrupa ülkelerinden bildirilmektedir. Ülkemizde İzmir, Antalya, Adana, Konya, Zonguldak, Eskişehir ve Ankara illerini kapsayan seroprevelans çalışmalarında TOSV antikorları saptanmıştır **(14).** Kırıkkale'de 2009 yılında ortaya çıkan salgının değerlendirildiği çalışmada, ateş, miyalji, artralji, başağrısı, konjunktival hiperemi, ishal, bulantı-kusma öyküsü olan 11 hasta incelenmiş; beş hastada SFNV IgM, üç hastada ise SFSV IgM pozitifliği saptanmıştır. Ateş, artralji, myalji tüm hastalarda, ishal ve kusma 7 hastada, baş ağrısı 5 hastada izlenmiştir. Lokopeni tüm hastalarda, trombositopeni 7 hastada, artmış karaciğer enzim düzeyi 5 hastada, artmış kreatinin kinaz düzeyi 6 hastada, artmış C-reaktive protein 5 hastada saptanmıştır **(15).** Ankara salgınında, etken serotipin SFV Türk serotipi (SFTV) olduğu gösterilmiştir. Bu salgında en sık gözlenen şikayetlerin ateş, başağrısı, myalji, fotofobi ve konjunktivit olduğu belirtilmiştir. Laboratuvar bulgularında en sık lokopeni, karaciğer enzimlerinde artış ve trombositopeni saptanmıştır **(16).** Bu salgınlar esnasında menenjit veya menigoensefalit görülmemesi SFTV'nin beyine ilgisinin olmadığını göstermektedir. Fakat diğer SFV serotipi olan TOSV'nin SSS'ne ilgisi ülkemizde Ergunay ve arkadaşlarının

çalışmalarında gösterilmiştir. Çalışmamızda ise 1 hastada TOSV IgM pozitif saptanmıştır. 2 yaşında olan, Kayseri'de yaşayan hasta eylül ayında ensefalit tanısı ile hastanemize yatırılmış ve laboratuvar bulgularında lokositoz, trombositopeni, karaciğer enzim düzeylerinde ve BOS proteininde yükseklik saptanmıştır. Hasta yoğun bakım yatışı esnasında sepsisden kaybedilmiştir.

SONUÇ

Ülkemizde İklim şartlarının değişmesi vektör popülasyonunda değişikliğe neden olmaktadır. Hem vektör popülasyonundaki değişiklik hem de tanı yöntemlerinde meydana gelen ilerlemeler yeni zoonotik viral hastalıklarla tanışmamıza yol açmaktadır. İç Anadolu, Akdeniz, Eğe bölgesinde santral sinir sistemi enfeksiyonu tanısıyla nisan-eylül ayları arasında takip edilen, bakteriyel ve Herpes virus enfeksiyonu ekarte edilen çocuklarda ayırıcı tanı içersisinde TOSV, BNV ve TBEV'ninde olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **American Academy of Pediatrics. Arboviruses. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. RedBook: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:p.232-38**
2. **American Academy of Pediatrics. West Nile Virus In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. RedBook: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:p.792-795**
3. **Özer N et al. West Nile studies in the Şanlıurfa province of Turkey. J Vector Ecol 2007; 32: 202-6**
4. **http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-10898/eski2yeni.html**
5. **Ergünay K et al. İnvestigation of West Nile virus in central nervous system infections of unknown etıology in Ankara, Turkey. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 255-262**
6. **Tapısız A et al, The first report of West Nile virus infection in a child from Turkey. Turc J Peiatr 2011; 53: 317-9**
7. **Martin DA, Muth AD, Brown T, Johnson JA, Karabatsos N, Roehrig TJ.Standardization of immunoglobulin M capture enzyme linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol*2000;38: 1823-6**
8. **Ceauşu E et al. Clinical manifestations in the West Nile virus outbreak. Rom J. Virol 1997; 48: 3-11**
9. **Weinberger M et al. West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologıc aspects. Emerg Infect Dis. 2001; 7: 686-91**
10. **Chung WM et al. The 2012 West Nile encephalitis epidemic in Dallas, Texas. JAMA. 2013; 310: 297-307**
11. **Uyar Y, Akçalı A, Çarhan A, Özkaya E, Ertek M. Türkiye'de kene ısırığı öykülü olgularda Tick-Borne encephalitis virusunun seroprevelansı. Türk Hij ve Den. Biyo. Derg. 2007; 64: 21-25**
12. **Güneş T, Poyraz Ö, Ataş M, Alim Ö. Sinop'ta kırsal kesimde yaşayan kişilerde kene kaynaklı ensefalit virus seroprevelansı. Mikrobiyol Bul. 2010; 44: 585-591**
13. **Ergunay K et al. Confirmed exposure to tick-borne encephalitis virus and probable human cases of tick-borne encephalitis in central/northern anatolia, Turkey. Zoonoses Public health 2011; 58: 220-7**

14. **Adanalı A. Toscana Virus enfeksiyonlarına genel bakış. Mikrobiyol Bul 2012; 46: 144-152**
15. **Torun EC et al. Sandfly Fever outbreak in a province at Central Anatolia, Turkey. Mikrobiyol Bul. 2010; 44: 431-9**
16. **Koçak TZ et al. Clinical and laboratory of findings of Sandfly Fever Turkey Virüs outbreak in Ankara. J İnfect 2011; 63: 375-81**