

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK VİRUSLAR

VIRUSES AS BIOLOGICAL WEAPONS

*Alper AKÇALI**

ÖZET: Yakın tarihte devletlerin veya terörist grupların kullandığı nükleer, biyolojik ve kimyasal silahların yarattığı harabiyet, insanlarda büyük endişe ve korku yaratmaktadır. Bu ajanların kullanılacağı söylentileri bile insanların yaşamını olumsuz etkilemektedir. Çoğu viral ajana karşı aşı veya tedavinin bulunmaması ve biyolojik silah olarak üretim maliyetlerinin düşük olması virüslere olan ilgiyi artırmıştır. Bu derlemede, biyolojik silah olarak kullanılması muhtemel virüsler olan variola virus, hemorajik ateş virüsleri, ensefalit virüsleri, Hantavirüsler ve Nipah virüslerinin genel özellikleri, tanı yöntemleri, tedavileri ve koruyucu önlemler özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Virus, biyolojik silah, çiçek, ensefalit, hemorajik ateş.

ABSTRACT: The destruction made by nuclear, biological and chemical weapons used by governments and terrorist groups in the near history is posing anxiety and fear for human being. Rumour about the possible use of these agents leads to the development of serious negative effects on populations. Since there are no vaccine and therapy for most viral agents and cost of production as biological weapons is low, interest rate is rising for viruses. In this review, general characteristics, diagnosis, therapy and protective measures for viral agents such as variola virus, hemorrhagic fever viruses, encephalitis viruses, Hantaviruses and Nipah viruses, those can be used as biological weapon, have been summarized.

Key words: Virus, biological weapon, smallpox, encephalitis, hemorrhagic fever.

G İ R İ Ş

Düşmanca saldırı amaçlı kullanılan, hedeflediği gruplarda çoğalma yeteneğine bağlı olarak insan, hayvan veya bitkilerde hastalık veya ölüme yol açması planlanan, yapısı ne olursa olsun canlı organizmalar veya onlardan elde edilmiş enfekte materyal, biyolojik silah olarak tanımlanır¹. Ajanların patojeniteleri, inkübasyon süreleri ve meydana getirdikleri klinik bulgular genetik çalışmalarla değiştirilebilmektedir. Antimikrobiyal ajanlara direnç artırılabilen veya eklenmekte, klasik aşılarla aşılansmış kişilerde immün sistemi aşabilecek suşlar geliştirilebilmektedir. Ayrıca pek çok klinisyen biyolojik silah ajanları olarak kullanılacak etkenlerin meydana getirdikleri hastalıkları tanımadıklarından tanı konulması da gecikebilecektir^{1,2}. Son

* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Laboratuvarı, Ankara.

yıllarda, duyarlı bir toplulukta bulaşıcılıklarının ve ölüm oranının yüksek olması biyolojik silah olarak viral ajanlara ilgiyi artırmıştır. Bu ajanların kullanılacağı söylentileri bile insanların yaşamını etkilemektedir. Çoğu viral ajana karşı aşı veya tedavinin bulunmaması da korkuyu artırmaktadır^{3,4}.

Biyolojik silah olarak kullanılabilen beklenen virüsler; variola virus, hemorajik ateş virüsleri, ensefalit virüsleri, Hantavirus ve Nipah virüsleridir. İnfluenza ve benzeri solunum yolları virüslerinin de kullanılması ihtimali bulunmaktadır. Bunların dışında da pek çok virus farklı amaçlarla farklı bölgelerde silah amaçlı olarak kullanılabilir^{3,5,6}.

BİYOLOJİK SİLAHLARIN TARİHÇESİ

Biyolojik ajanların kullanımı Güney Amerika yerlilerinin zehirli okları kullanımı gibi çok ilkel dönemlere kadar eskiye dayanmaktadır. Ordular ölümlerini, atıklarını ve hayvan leşlerini silah olarak kullanmayı denemişler, bunlarla düşmanlarının su ve gıda kaynaklarını kirletmeye çalışmışlardır^{7,8}.

Ondördüncü yüzyılda Tatarlar, Kırım (Kaffa) kuşatması sırasında vebadan ölen askerlerini mancınla şehre atarak bir salgın başlatmaya çalışmışlardır. Amerika'da 18. yüzyılda Fransız ve yerliler arasındaki savaşta ise İngiliz güçleri, çiçek hastalığı olan askerlerinin kullandığı battaniye ve eşyaları Amerikan yerlilerine vererek bir salgının başlamasına yol açmışlardır⁸. I. Dünya Savaşı sırasında Almanya ve II. Dünya Savaşı sırasında Japonlar biyolojik silahlar geliştirip kullanmışlardır. II. Dünya Savaşı sonrasında ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Sovyetler Birliği biyolojik ajan geliştirme programlarını sürdürmüşlerdir^{1,8}. 1984 yılında Rajneeshee tarikatı, Oregon restoranlarında salataları *Salmonella typhimurium* ile kontamine ederek biyolojik silahların terörist amaçla kullanılabilenliğini göstermişlerdir. Tokyo'da 1995 yılında Aum Shinrikyo tarikatının metroda sarin gazı ile gerçekleştirdikleri eylemden sonra, bu tarikatın *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* ve *Coxiella burnetti* üzerinde çalıştıkları, hatta üyelerini 1992'de Zaire'ye Ebola virusunu biyolojik silah olarak geliştirebilmek için gönderdikleri ortaya çıkmıştır. Körfez krizi ile birlikte Irak'ın *B.anthraxis*, rotavirus, deveçiçeği virüsü, aflatoksin, botulinum toksin, mikotoksinler ve buğday pas hastalığı ajanları üzerinde çalıştığı ortaya çıkmıştır^{4,8}.

10 Nisan 1972 yılında imzalanan ve 26 Mart 1975'te yürürlüğe giren Biyolojik ve Toksik Silahlar Konvansiyonu (1980, 1986, 1991 ve 1996 yıllarında tekrarları yapılmıştır), biyolojik ajan ve toksinlerin barışçıl amaçlar dışında üretimi, geliştirilmesi, elde edilmesi ve depolanmasını yasaklamaktadır. Ayrıca bu tür ajanların biyolojik silah geliştirilmesi amaçlı bir program için yabancı bir ülkeye transferi de bu anlaşma ile yasaklanmıştır¹.

BİYOLOJİK SİLAHLARIN SINIFLANDIRILMALARI

Biyolojik silahlar, Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından üç kategoriye ayrılmıştır⁹:

- a) Kategori A: Kişiden kişiye bulaşı kolay, mortalite oranı yüksek, halk sağlığını tehdit edebilecek, genel panik ve sosyal kargaşa yaratabilecek ajanlardır. Viral örnekler: Variola virüsü, Filovirüsler (Ebola, Marburg virüsleri) ve Arenavirüsler (Lassa, Machupo virüsü).

- b) Kategori B: Yayılımı, morbidite ve mortalitesi daha düşük olan ajanlardır. Viral örnekler: Alphaviruslar (Venezuela, Doğu ve Batı At Ensefaliti virusları).
- c) Kategori C: Üretimi ve yayılımı kolay, morbidite ve mortalitesi yüksek olan ajanlardır. Viral örnekler: Nipah virus, Hanta virus.

Hayvanlar ve toprak mahsülleri hedeflenerek yapılacak saldırılar ise agroterörizm (agroterrorism) olarak adlandırılmaktadır. Ekinler ve çiftlik hayvanlarını etkilemek amaçlı saldırılar tarihte olduğu gibi gelecekte de hedeflenecektir. Böyle bir saldırı, üretimi ve kullanımı sırasında saldırganları etkilemeyeceğinden daha kolay gerçekleştirilebilir. Bu tip saldırılarda, insanlardakinden farklı olarak sebebin doğal kaynaklı olmadığı ayırt edilmesi daha güç olacaktır. Ağır ekonomik kayıplara yol açabilecek böyle bir saldırı sonucunda büyük ekonomik ve sosyal karmaşa yaratılabilecektir. Gıda kaynaklarına güvenin sarsılmasıyla, hükümetlere olan destek ve güven azalacaktır⁵.

Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu (Office International des Epizooties), potansiyel agroterörizm ajanlarını iki kategoriye ayırmıştır¹⁰:

- a) Kategori A: Ulusal sınır tanımadan, sosyoekonomik veya halk sağlığı sorunu oluşturabilecek, uluslararası hayvan ve hayvansal ürün ticareti için büyük önemi olacak tehlikeli ve hızlı yayılan bulaşıcı hastalıklardır. Viral örnekler: Şap virusu, mavidil virusu, Newcastle hastalığı virusu, klasik domuz ateşi virusu, yüksek patojen kanatlı influenza virusu.
- b) Kategori B: Ülkesel olarak sosyoekonomik, halk sağlığı ve hayvan ve hayvansal ürünlerin uluslararası ticaretinde önem taşıyacak bulaşıcı hastalıklardır. Viral örnekler: Kuduz, deli dana hastalığı, sığır lökozu, scrapie, maedi-visna, at çiçeği, sazan yaz viremisi ve ördek enterit virusları.

BIYOLOJİK SİLAHLARIN KULLANIMINI İŞARET EDECEK İPUÇLARI

Biyolojik silah ajanları en sıklıkla aerosol şeklinde kullanılırlar. 0.3-5.0 µm boyutlarında, inhale edildiğinde alveollere ulaşabilecek boyutta partiküllerin hazırlanması gereklidir. Rüzgar hızı ve yönü, nem, direk güneş ışığından bulutların koruyucu etkisi ve yağmur gibi iklim şartları, bu tip bir saldırının etkinliğini belirleyecek önemli faktörlerdir. Bir bioterör saldırısında havalandırma kanalları temel hedeflerdendir. Kasıtlı bir saldırıda hedef askeri birlikler olduğunda saldırının anlaşılması daha çabuk olabilecektir, ancak sivil toplulukta inkübasyon periyodu kısa olmadıkça biyolojik bir silahın kullanıldığının anlaşılması vakit alacaktır. Hastalığın inkübasyon periyodu uzun ise, indeks olgularla sekonder temasın da olmasıyla, biyolojik saldırının olduğu anlaşılana kadar yaygın bir epidemiyi zaten gerçekleştirmiş olacaktır^{2,10}.

Biyolojik silah kullanılmış olabileceğine işaret edecek bazı ipuçları bulunabilir (Tablo I). Bunlardan birinin bile olmaması veya bunların gözlenmesi biyolojik silah kullanılmış olduğunu ispatlamayacaktır. Ancak saptanmaları, ortaya çıkan hastalığın doğal bir olay olmayabileceği yönündeki kuşkuları artırabilecektir^{6,8,11}.

Biyolojik silah saldırılarının hızlı tespiti için çeşitli sistemler geliştirilmektedir. LIDAR (Light Detection and Ranging) isimli sistem doğal veya yapay oluşmuş aerosol bulutlarını tespit etmekte, saptadığında bulutlar BIDS (Biointegrated

Detection System) ile analiz edilmektedir. Bu analiz sonucunda, partikül büyüklüğü, bakteriyel hücrelerin tespiti ve sınıflaması, DNA miktarının akım sitometrisi ile tespiti, ATP miktarının tespiti ve özgül ajanın biyoluminesan ile tespiti sağlanmaktadır. Ayrıca taşınabilir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli cihazlarla da, özgül genom tespiti ile ajanın tanımlanması sağlanabilmektedir^{12,13}.

Tablo I: Biyolojik Silah Kullanımını İşaret Edecek İpuçları

1. Nokta kaynaklı geniş bir epidemi (özellikle kapalı-sınırlı bir toplulukta)
2. Beklenmeyen hastalıktan bir çok olgu veya ölüm
3. Özgül bir patojenden dolayı beklenenden çok sayıda ölüm
4. Özgül bir patojende standart tedaviye cevapsızlık
5. Bir patojen için beklenenden farklı bir geçiş yolu (örn. başka temas yollarıyla bulaşı beklenen bir patojenin inhalasyon ile bulaşı)
6. Belirli bir coğrafi alan veya mevsimle uyumsuz olarak hastalığın gözlenmesi
7. Bölgesel alanda gözlenmeyen bir vektörle hastalığın bulaşması
8. Aynı popülasyonda çok sayıda eşzamanlı veya ardısıra epidemiler
9. Beklenmeyen bir ajanın sebep olduğu hastalığı olan bir olgu (örn. çiçek, viral hemorajik ateşler)
10. Bir hastalığın beklenmeyen bir yaş grubunda ortaya çıkması
11. Beklenmeyen suş veya varyantların veya çevrede dolaşımda olanlardan farklı antimikrobiyal rezistans paternlerinin görülmesi
12. Farklı zaman ve yerlerde izole edilen ajanların aynı genetik tipte olması
13. Temasin olduğu belirli alanlarda olgu sayısının yüksek olması (örn. eğer bina içerisinde kullanıldı ise bina içinde olguların fazla olması)
14. Temasin olmadığı alanlarda olgu sayısının az olması (örn. eğer bina dışında kullanılırsa, hava kaynağı korunan bina içinde olguların az olması)
15. İnsan ve hayvanlarda hastalığın eşzamanlı gözlenmesi veya insan hastalıklarının hayvanlardan önce ortaya çıkması
16. Potansiyel bir saldırının istihbaratı, saldırganın bir saldırı iddiası, saldırı silahları veya aletlerinin bulunması

Biyolojik silah saldırısına karşı ülke genelinde organizasyon yapılması ve bu amaçla kamu ve kamu dışı kurumlarını da kapsayan ulusal işbirliği gereklidir. Etkenin saptanması için çalışacak laboratuvarlar belirlenmeli, herhangi bir saldırı şüphesinde bu laboratuvarlara başvurulmalıdır. Ülkemizde bu konu ile özellikle ilgilenen laboratuvarlar; Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (Sıhhiye, Ankara), GATA NBC Bilim Dalı (Etlik, Ankara), GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Etlik, Ankara), ODTÜ Biyoteknoloji Enstitüsü (Ankara) olarak sayılabilir¹⁴. Biyolojik silah ajanlarının araştırılması için özel biyogüvenlik donanımlı laboratuvarların gerektiği unutulmamalı ve örnek gönderimi sırasında kırılmaz çift paketleme sistemi uygulanmalıdır.

GENEL KORUYUCU ÖNLEMLER

Biyolojik silah kullanıldığında, semptomların ortaya çıkması vakit alacağından, olgularla ilk temas olacaklar büyük ihtimalle sağlık çalışanları olacaktır ve öncelikle bu kişilerin kendilerini korumaları gerekecektir. Çoğu biyolojik patojen deri yolu ile bulaşmadığından, cerrahi maske takmak gibi solunum yolu önlemlerinin alınması yeterli olacaktır. Bazıları ise, bu tip şüpheli olgularda, normal çalışma elbiseleri yanında, lateks eldivenleri, göz koruması ve N-95 solunum maskesini önermektedir. Çiçek olgularında HEPA filtrelili bir maske korunmada yeterli olabilecektir. Ebola ve Marburg virüsleri ile yaygın hemoraji, öksürük, ishal ve kusması olanlarda temas önlemleri yanında hava yolu sınırlamaları da unutulmamalıdır. Geçmişte olguların bazılarında vücutlarının çamaşır suyu içeren solüsyonlarla temizlendiği gözlenmiştir. Biyolojik ajanların inkübasyon periyodları, temas semptomların ortaya çıkması arasındaki süreyi içermektedir. Çoğu olguda bu süre günleri kapsadığından, semptomatik olgularda bu türlü dekontaminasyon gerekli değildir. Olgular bu süre içerisinde birçok kere yıkanmış ve elbiselerini değiştirmiş olacaktır. Çoğu ajanın da vücut dışı yaşam süreleri kısa olduğundan, bu ajanların tekrar aerosolizasyon şansları da bulunmamaktadır. Zarftan alıcının derisine sıçramaların olması gibi bazı durumlarda, ajanın vücut yüzeyinden uzaklaştırılması ve buna ek olarak sabun ve suyla temizliği gerekebilecektir. Ortam dekontaminasyonunun yapılmasından önce çevresel örneklerden etkenin tanımlanması için örneklem yapılması unutulmamalıdır^{1,12,15}.

Temas öncesi aktif immünizasyon veya antibiyotiklerle profilaksi hastalığı önleyebilir. Aktif immünizasyon, askeri birlikleri ileride karşılaşabilecek biyolojik saldırılara karşı korumak için en uygun çözümdür. Sivil halkta temas öncesi tıbbi önlemler çok tercih edilmemektedir. Temas sonrasında ise, semptomların belirmesinden önce, aktif veya pasif immünizasyon ile antibiyotikler veya antiviral ilaçlar ile ön tedavi yapılması hastalık semptomlarını iyileştirebilecektir. Hastalığın ortaya çıkmasından sonra ise sağlık çalışanları, hastalığın tanısı ve genel destek bakımına ek olarak etkene yönelik tıbbi tedavi ile görevlidirler. Etkin aşılar ve antitoksinler bazı biyolojik silah ajanları için eldedir, bunlara ilaveten yeni ek aşı ve tedaviler geliştirilmektedir^{1,12,16}.

Biyolojik Silah Olarak Kullanılabilecek Viruslar

Variola Virus (Çiçek Virusu)

Aşılanmamış toplumlarda olgu/ölüm oranı %30 ve üzerinde olduğundan, çiçek virusu biyolojik silah olarak kullanılırsa sivil toplum için oldukça tehlikeli bir tehdit olacaktır^{7,17}. Somali'de 1977'deki son olgunun görülmesinden sonra 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çiçek eradikasyonunu ilan etmiştir. DSÖ, Atlanta'daki CDC ile Rusya'da Novosibirsk bölgesindeki Bilimsel ve Üretimsel Birlik (NPO) laboratuvarlarında virus stoklarının saklanmasına izin vermiştir^{16,18}.

Orthopoxvirus genusu üyesi olan variola, kompleks yapıda çift sarmallı bir DNA virusudur. Bunlar, virüsler içinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olan virus grubudur. Virion tuğla şeklinde olup 200 nm çapındadır. "Dumble" şeklindeki nükleotidi iki lipoprotein tabaka çevreler¹⁹. Maymun çiçeği, vaccinia ve inek çiçeği virüsü da

insanları enfekte edebilmektedir, ancak sadece variola virus insandan insana kolayca bulaşabilir. Zoonotik bir hastalık olan maymun çiçeği, orta ve batı Afrika'da tropikal yağmur ormanları alanlarında gözlenmektedir ve insanlar arasında geçişi gözlenmemiştir. Vaccinia ve inek çiçeği ise nadiren insandan insana yayılabilir. Variola virusunun bilinen hayvan veya artropod rezervuarı ya da vektörü yoktur¹⁷.

Doğal enfeksiyon, virusun orofaringeal veya solunum yolu mukozasına implantasyonu ile gerçekleşir. Enfeksiyöz doz bilinmemektedir, ancak birkaç virionun yeterli olduğu sanılmaktadır. Virusun bölgesel lenf nodlarına göçü ve orada çoğalmasından sonra üçüncü veya dördüncü günde asemptomatik bir viremi gerçekleşir. Bunu takiben virus dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında çoğalır. Sekizinci günde sekonder viremi gerçekleşmesini takiben ateş ve toksemi ortaya çıkar^{17,19}.

Variola ile oluşan enfeksiyon, variola major ve variola minör olmak üzere iki farklı tablo oluşturur. Variola major'de olgu/ölüm oranı %30'lara ulaşabilirken, alastrim olarak da adlandırılan variola minör'de bu oran %1'in altındadır. Klinik hastalık 12-14 günlük bir inkübasyon periyodunu takiben gerçekleşir. Yüksek ateş, kırgınlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, bazen ağır karın ağrısı veya konfüzyon ile karakterize prodromal dönem görülür. Hastalar bu inkübasyon ve prodromal dönemlerde bulaşıcı değildirler. Prodromal hastalık 3-4 gün sürer ve bitiminde orofaringeal mukoza, yüz ve önkollarda makülopapüler döküntü ortaya çıkar. Ağız ve faringeal lezyonlar hızlıca ülser olur, böylece salyaya büyük miktarda virus atılımı gerçekleşir ve üç hafta sürecek bulaştırıcılık başlar. Döküntü hızla gövdeye ve bacaklara yayılır. Tüm lezyonlar aynı seyri göstererek 2-3 haftalık yavaş gelişimini sürdürürler. Döküntü başlangıçta veziküler (hastalığın 3-4. günü), takibinde püstüller (7-9. günler), kurutlanmayı takiben (12-13. günler) kabuklanma şeklindedir. Veziküller dokunmayla serttirler ve yarıldığında yayılmazlar. Püstüller tipik yuvarlak, sert, ağrısız ve deriye derince yapıştırlar. Çiçek döküntüleri sentrifugal yayımlıdır, yüz ve ekstremitelerde yoğunudur. El ayası ve ayak tabanında da lezyonlar gözlenir. Son kabuğun düşmesi ile bulaştırıcılık dönemi biter^{3,15,17}.

Ayrırtıcı tanıda varicella, dissemine herpes zoster, impetigo, eritema multiforme, büllöz pemfigoid, sinek veya böcek sokması, sekonder sifiliz ve el-ayak-ağız hastalığı akla gelmelidir. En çok benzerlik gösteren su çiçeği ile bazı özellikleriyle klinik ayrımı mümkündür. Su çiçeğinde yeni lezyonlar her birkaç günde bir meydana gelmekte ve derinin komşu alanlarında farklı gelişim devrelerindeki döküntüler gözlenmektedir. Ayrıca su çiçeğinde lezyonlar daha yüzeyleydir ve hiçbir zaman el ayası ve ayak tabanında gözlenmezler^{16,17}.

Deri ve muköz membranlardaki lezyonlar ve retikulum hücre hiperplazisi dışında diğer organ tutulumları nadiren gözlenir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sık değildir. Hastalığın sıklıkla ikinci haftasında gerçekleşen ölüm, dolaşımdaki immünkompleksler ve çözünür variola antijenlerinden kaynaklanan toksemi nedeniyle olur. Nötralizan antikorlar döküntünün altıncı günü saptanabilirler ve yıllarca yüksek titrede kalırlar. Hemagglütinasyon inhibe edici antikorlar döküntünün altıncı gününde veya hastalığın 21. gününde, komplemanı fikse eden antikorlar bundan iki gün sonra belirirler. Beş yıl içerisinde hemagglütinasyon inhibe edici antikorlar giderek düşerler, komplemanı fikse eden antikorlar ise nadiren altı aydan fazla

sebat ederler. Nötralizan antikorlar virus partikülün yüzey membranındaki iki antijene karşı, komplemanı fikse eden antikorlar sınıflanmamış poxvirus ailesindeki her alt gruptaki ortak ailesel antijene karşı gelişirler^{17,20}.

Çiçek olgularının %90'ı klinik olarak karakteristik olup, endemik alanlarda rahatça tanınabilirler. Ancak hemorajik ve malign form olarak iki ayrı formunun tanınması güç olabilir. Hemorajik formda, eritem ve takibinde peteşi ile deri ve muköz membranlara kanama gözlenir, döküntüden beş veya altı gün sonra ölüm görülür. Çoğunlukla ölümcül olan malign formda ise, döküntüler püstüler forma dönüşmez, yumuşak, yüzeysel, ellemeyle kadifemsi hissi veren şekil alır. Eğer hasta yaşarsa lezyonlar kabuklanmadan kaybolurlar, bazı ağır olgularda ise dermis tabakası soyulur^{3,17}.

Bir salgın sırasında çiçek hastalığının laboratuvar tanısının konması önemlidir. Örnekleri daha önce veya aynı gün aşılanmış, eldiven ve maske takan bir kişi toplamalıdır. Bir bistürinin kör ucu yardımıyla veziküler veya püstüler lezyonlar açılarak, içlerindeki sıvı pamuk bir eküvyon ile toplanır. Kabuklar penset ile alınabilir. Örnek ağız sıkıca kapanan bir tüpe alınır ve kırılmayacak şekilde içiçe iki kutuya konur. Konu ile ilgili biyogüvenlik düzeyi sağlanmış referans bir laboratuvara örnek önceden haber verilerek gönderilir. Salgının variola virusa bağlı olduğu laboratuvarında bir kez gösterilirse, klinikleri tipik ve uyumlu olan diğer olguların laboratuvar ile doğrulanmalarına gerek kalmaz¹⁷. Çiçek örneklerini biyogüvenlik seviyesi olarak muamele etmeye yeterli bir laboratuvarında, deri lezyonlarından alınmış örneklerden Giemsa boyalı yaymada Guarneri inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Elektron mikroskopi ile Orthopoxvirus morfolojisinde viral partiküller saptanabilir. Kan veya deri lezyonlarından alınmış örneklerin 12-14 günlük tavuk embriyolarının koryoallantoik membranına inokülasyonu sonrası 2-3 gün içerisinde poks lezyonları görülebilir. Lezyonun morfolojisi ile variola veya vaccinia ayrımı mümkündür. Variola virus birçok insan doku kültürü veya faklı hayvan hücrelerine ekilebilir. Bu amaçla insan embriyonik hücre serileri veya maymun böbrek hücreleri en çok kullanılanlardır. 5-8 gün içerisinde sitopatik etki gözlenir, takip eden 48 saat içerisinde de eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar (Guarneri cisimleri) belirir. Duyarlı tavuk eritrositleri ile hemadsorbsiyon, variola virusun erken tanımlanmasında kullanılabilir. Kan, vezikül sıvısı, püstül sıvısı, kurut veya kabukların salin ekstraktları, hastalığın farklı evrelerinde çözünür antijenleri içerir. Bu antijenler kompleman fiksasyon, immünofloresans ve Ouchterlony teknikleri ile gösterilebilirler. Serolojik tanı, kompleman fiksasyon veya hemaglutinasyon önleyici antikorlardaki dört kat titre artışının gösterilmesi ile konulabilir. Çiçek hastalığının hızlı tanısı için virusun PCR ile gösterilmesi mümkündür^{17,19,21}.

Çiçek tanısı konar konmaz, tüm şüpheli olgular acilen karantinaya alınmalı, ev içi veya yüz yüze temas etmiş herkes aşılanmalı ve izleme alınmalıdır. Tanımlanmış olguların hastanelere yatırılması, aerosol ile bulaşın hızlı olması nedeniyle hastanede salgına yol açabileceğinden önerilmemektedir. Hastalar için destekleyici tedavi dışında çok fazla yapılabilecek birşey olmadığından ev bakımı yeterli olacaktır. Enfekte hasta için destekleyici tedavi ve nadiren gözlenen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Temas sonrasında, tercihen

ilk 24 saat içinde ve 3 günü geçirmemek kaydıyla 0.6 ml/kg IM yolla vaccinia immün globulini uygulaması koruyucu olabilmektedir^{17,21}. Doku kültüründe yapılan çalışmalarda, fare ve bazı maymunlarda, bir nükleozid analogu olan DNA polimeraz inhibitörü cidofovir'in temastan 1-2 gün sonra kullanılması ile çiçek enfeksiyonunun önlenebileceği gözlenmiştir²². Ancak erken dönemdeki aşılardan daha etkin olduğunu gösteren bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca bu ilacın intravenöz verilmesi gereklidir ve en önemli yan etkisi ağır böbrek toksisitesine neden olmasıdır^{15,17}.

Doğrulanmış bir çiçek olgusu uluslararası öneme sahiptir ve bölgesel sağlık otoritesine hızla bildirilmelidir. İndeks olgu ile teması olan ve özellikle aşılammamış kişiler 17 gün boyunca solunum izolasyonu içeren sıkı karantinaya alınmalıdır. Çiçek olgusu ile temas eden veya biyolojik silah olarak maruz kalan herkes hemen aşılmalıdır¹⁶.

Çiçek hastalarının virus içeren örnekleri (kurumuş sıvılar ve kabuklar), oda sıcaklığında 1 yıl enfeksiyöz kalabilir. Enfeksiyözite 4°C'de birkaç ay, -20 ile -70°C arasında yıllarca korunabilir. Hastaların elbiseleri, yatak takımları ve eşyaları dekontamine edilmelidir. İnaktivasyon, kloroform gibi apolar lipofilik çözeltiler veya quaterner amonyum bileşikleriyle sağlanabilir. 10 dakika 60°C'de ısıtma veya otoklavlama virusun canlılığını yok eder^{7,19}.

Birçok ülkede vaccinia virusu yaklaşık 200 yıl aşılama için kullanılmıştır. Günümüzdeki aşı suşu olan vaccinia suşu, variola virus ile birçok ortak antijenik yapıya sahiptir, ancak maymun çiçeği virusundan belirgin şekilde farklıdır. Bu suşun, laboratuvar pasajları ile farklı bir inek çiçeği virusundan köken aldığı veya bilinmeyen bir şekilde bir atenüe variola virusla yer değiştirdiğine inanılmaktadır. Aşılama, canlı atenüe virusun intradermal olarak batırılması ile yapılmaktadır. Standart aşı üretimi, vaccinia virusun hayvan derisinde çoğaltılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Dondurulmuş aşılardan yaklaşık 3 ay raf ömrü vardır. 1970'lerin başlarında tavuk koryoallantoik membran veya primat hücre kültürlerine virusun ekimi ile modern aşı üretim çalışmaları başlamıştır. Saflaştırılmış çözümler antijenleri içeren bir aşı da mevcuttur. Standart aşı ile koruyucu immünite, aşılama sonrası 7-10. günde başlar. Eğer temas sonrası 3-4 gün içerisinde aşılama yapılırsa korunma sağlanabilir. Temastan sonraki 5. günde aşı hastalığı hafifletebilir. Koruyucu bağışıklık 3-7 yıl kadar sürer. Her üç yılda bir aşılama kesintisiz bağışıklamayı sağlar. Başarılı bir aşılardan sonraki birinci yılda hafif seyirli çiçek olguları gözlemlendiğinden, temas hikayesi olanların yeniden aşılması önerilmektedir. Temas riski olan sağlık çalışanlarının da her yıl aşılammaları önerilmektedir. Standart aşı ile aşılama, güvenli sayılırsa da bazı komplikasyonları bildirilmiştir. İmmün yetmezlikli veya ekzamalı hastalarda deri komplikasyonları (eczema vaccinatum) görülebilir. Diğer muhtemel komplikasyonlar, aşılama bölgesinde allerjik reaksiyonlar, vaccinia gangrenosa, aşılama bölgesinden virusun yayılımı ile göz enfeksiyonları, post-vaccinal ensefalit ve intrauterin vaccinia'dır^{1,16,23}. Aşılammaya bağlı tedavi gerektirmeyen cilt komplikasyonları milyonda 700 kişide gözlenmekte, ağır komplikasyonlar ise ilk aşılammada milyonda 40 kişiden daha az gözlenmektedir. Her 1 milyon doz aşılammada gözlenen ölüm bir kişidir. Aşılammaya hamilelerde, ekzama gibi akut veya kronik deri şikayetleri olanlarda, immün süpresif kişilerde ve aşı komponentlerine allerjisi olanlarda kontrendikedir²³.

Ensefalit Etkeni Viruslar

Venezuela, Doğu ve Batı At Ensefaliti virusları (sırasıyla VEE, EEE, WEE) *Togaviridae* ailesi içinde Alphavirus genusu üyesidirler. Doğal olarak sivrisinekle taşınmalar da, aerosol şekillerinde oldukça enfeksiyözdürler. Ucuz ve karmaşık olmayan sistemlerle depolanabilirler ve işlem sırasında stabil kaldıklarından oldukça büyük miktarlarda üretilebilirler. Halihazırdaki suşları, kapasite azaltıcı veya öldürücü enfeksiyonlara yol açabilir¹⁶. İnsandan insana geçişleri sık gözlenmese de, enfektif dozunun düşük olması, üretiminin kolay olması, gerek aerosol ile gerekse enfekte sivrisinekle salınımının mümkün olması gibi nedenlerle VEE, üzerinde çalışılan bir biyolojik silah olmuştur. Ayrıca bazı formları merkezi sinir sistemine kolayca yayılabildiğinden etkinliği daha da artabilecektir³.

Orta Amerika, Meksika ve nadiren de ABD'den olgular bildirilmektedir. Tek tırnaklılar çoğalmaları için konaktırlar ve sivrisinek enfeksiyonları için kaynak teşkil ederler. WEE veya EEE enfeksiyonları, klinik olarak VEE enfeksiyonlarından ayıramazlar. İnsan enfeksiyonları zaman zaman ataklar şeklinde tekrarlar, en son 1995 yılında Venezuela ve Kolombiya'da 100.000 kişinin enfekte olduğu bir atak görülmüştür. VEE beygir popülasyonunu tuttuğundan at ve eşek popülasyonunda büyük kayıplara yol açabilir. Doğal enfeksiyon beygirlerde %30-90 mortalite ile sonuçlanabilir^{3,24}.

Alphavirus genusundaki bu üç virusun nöroinvazyonu bazen epidemik boyutlarda gözlenirse de, enfeksiyonların çoğunluğu sistemik, viral febril sendromlar olarak ortaya çıkmaktadır. Olgularda ateş, baş ağrısı ve kas ağrıları görülür. Bu sebeple, muhtemel bir biyolojik silah saldırısında, özellikle nörolojik hastalıkla beraber febril hastalıkların ayırıcı tanısında alphaviruslar akla getirilmelidir. Ayrıca hasta veya ölen beygirlerin görüldüğü epidemik febril hastalıklar saptandığında, geniş boyutlu alphavirus temasından şüphelenilmelidir. Etkene bağlı olarak değişmekle birlikte alphavirus ensefaliti, ateş, baş ağrısı, konfüzyon, disfazi, kasılma nöbetleri, parezi, ataksi, myoklonus ve/veya kranial sinir tutulumu ile karakterizedir^{3,16}.

VEE bir biyolojik silah olarak kullanıldığında tüm insan enfeksiyonları semptomatik olacaktır. Hastalarda bitkinlik, titreme, 38-40.5°C ateş ve baş ağrısı görülür. Fotofobi, boğaz ağrısı, kas ağrısı, kusma da sık gözlenen semptomlardır. Olguların %0.5-4 kadarında nörolojik yayılım gözlenmekte ve VEE ile ensefalitik tutulumdan sağ kurtulan kişilerde tam iyileşme görülmektedir. EEE ve WEE'de de benzer klinik gözlenir. Erişkinler nörolojik hastalığın belirmesinden önce 11 güne kadar süren febril sendromu gösterebilirler. Semptomlar sıklıkla bitkinlik, baş ağrısı, ateş ve takibinde bulantı, kusmadır. Viremi febril prodrom döneminde tespit edilebilir. Takip eden birkaç gün içinde, uyku hali veya deliryuma ilerleyen semptomlar koma ile sonlanabilir. Her üç virus ile enfekte hastalarda, febril hastalığın başlangıcında lökopeni gözlenirken, daha sonrasında lökositoz görülür. VEE enfeksiyonlarında serum aspartat aminotransferaz seviyeleri sıklıkla yükselir. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) $500 \times 10^6/L$ hücre sayısına kadar lenfositik pleositoz gözlenir. EEE ile enfekte hastalarda lumbal ponksiyon açılış basıncı yüksektir ve BOS pleositozu $2 \times 10^6/L$ hücreye ulaşır. Arbovirus ensefalitlerinde en ağır olanı EEE virus enfeksiyonlarıdır ve yüksek mortalite ve ağır

nörolojik sekel oranları bildirilmektedir. Olgu/ölüm oranları %50-75 arasındadır, ancak asemptomatik veya hafif klinik hastalıkların bildirilmediği de unutulmamalıdır. Sağ kalanların %30 kadarında, kasılma nöbetleri, spastik paraliziler, kranyal nöropatiler gibi nörolojik sekeller kalır. VEE'de olduğu gibi WEE, erişkinlerde, beygirler ve çocuklara göre daha az virulandır, ölüm oranları ve nörolojik sekel daha az görülür. EEE'de olduğu gibi bebekler ve yaşlılar, WEE enfeksiyonunda ağır klinik bulgulara ve nörolojik sekel gelişimine daha duyarlıdır ve olgu/ölüm oranı %10'ları bulabilir. Bazı hastalarda kalıcı motor zayıflık, beyinsel beceri kayıpları, kasılma nöbetleri gözlenebilir. Çocuklarda yaş küçüldükçe nörolojik sekel sıklığı da artmaktadır^{24,25}.

Alphavirus ensefalitlerinin tanısı, virus izolasyonu veya serolojik testlerle konulmaktadır. Özgül olmayan febril hastalığın ilk günlerinde, virus hastanın serumundan elde edilebilir. VEE ve WEE virusları, hastalığın akut döneminde boğaz çalkantı suyu örneklerinden izole edilebilir. Ensefalit semptomları gelişen hastada viremi nadirdir. Bu hastalarda, hastalığın ikinci haftasında hemaglütinasyonu inhibe eden, ELISA veya plak redüksiyon nötralizasyon testleri ile saptanabilen antikorlar ortaya çıkar. Akut faz serumlarında IgM antikorları saptanır. VEE izolatu alt tip ayrımı, çapraz nötralizasyon testleri veya nükleotid dizi analizi ile yapılabilir. Konvelesan serum örneklerinde dört kat titre artışı veya virus izolasyonu tanısal kabul edilmekle birlikte, diğer alphaviruslarla serolojik çapraz reaksiyonlar nedeniyle nötralizasyon testleri tercih edilmelidir. Virus ensefalit olgularında nadiren BOS'dan izole edilebilir, buna karşın postmortem beyin dokusunda sıklıkla saptanabilir^{16,24}.

Alphavirus ensefalitleri için özgül bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi, antikonvülzan ilaçlar veya havayolu korunması gibi semptomlara yönelik olacaktır. WEE ile enfekte hastalarda özellikle önemli bir problem olan oldukça yüksek ateş için ateş düşürücü önlemler alınmalıdır. İnsan ve hayvanlarda yapılan gözlemler, virus nötrale edici antiserum ile tedavinin, eğer beyin enfeksiyonu gelişmiş ise, hastalığın ilerlemesini durdurmakta etkili olmadığını göstermiştir. VEE ile enfekte farelerde, IFN- α ile tedavinin sağ kalımı artırabildiği bildirilmektedir^{3,26}.

Hastalığın yayılımını önlemek için sivrisinek kontrolü yapılmalıdır. VEE ile enfeksiyon sonrası homolog serotip için immünite ömür boyu olsa da, farklı serotipler için çapraz immünite zayıf ya da hiç yoktur ve yeterli immünizasyon polivalan aşılı gerektirir. Alphaviruslar modern rekombinant DNA teknolojisi ile genetik manipülasyonlara açık olduklarından, güvenilir ve etkili aşılıların geliştirilmesi mümkündür. VEE için canlı atenüe aşı (TC-83), risk altındaki laboratuvar personeline homolog suşlar için enfeksiyonu önleyebilmektedir. TC-83 ile aşılama sonrası ateş, kırgınlık, baş ağrısı gibi yan etkiler %20 oranında gözlenmekte ve bunların yarısında da 1-2 gün yatak istirahati gerekebilmektedir. Deneysel olarak formalin ile inaktive edilmiş VEE, WEE, EEE aşılı bulunmakla birlikte, bunların çoklu enjeksiyonları gerektirmesi ve zayıf immünojenik olmaları en önemli dezavantajlarıdır^{3,16}. Canlı atenüe ve VEE yapısal gen bölgesini kodlayan rekombinant vaccinia aşılı üzerinde de çalışılmaktadır²⁷.

Hemorajik Ateş Etkeni Viruslar

Viral hemorajik ateş (VHA) etkenleri, zarflı RNA virusları olup hayvan veya arthropod konak rezervuara gerek duyarlar. Coğrafi olarak özel bölgelerde kısıtlıdır ve enzootik enfeksiyonlara yol açarlar. İnsan hastalıkları nadirdir ve enfekte

hayvanların kontamine salya, idrar veya dışkıları ile kazara teması takiben veya böcek ısırmasıyla bulaşılır. İnsandan insana kontamine doku veya vücut sıvıları ile bulaşları da söz konusudur. Bu viruslar arasında; arenaviruslar [Lassa ateşi, Güney Amerika hemorajik ateş virusları (GAHA)], bunyaviruslar [Hantaviruslar, Rift vadisi ateşi ve Kırım-Kongo hemorajik ateş virusu (KKHA)], flaviviruslar [Dengue hemorajik ateşi virusu (DHA), kene kaynaklı ensefalit, sarı humma virusu] ve filoviruslar (Ebola ve Marburg viruslar) sayılabilir. Rift vadisi ateşi ve sarı hummanın insandan insana geçişi gözlenmemiştir. Bu ajanlarla temas eden veya enfekte kişiler için sınırlı aşı veya tedavi imkanları bulunmaktadır³.

VHA viruslarının farklı vektör ve rezervuarları vardır. DHA için *Aedes sivrisinekleri* vektör, maymunlar rezervuar görevi görürler. Ebola virus için kesin bilgi yoktur, Marburg virusun maymunlarda görüldüğü bildirilmiştir. KKHA için *Hyalomma* keneleri vektör, vahşi hayvanlar rezervuardır. Rift vadisi ateşi için sivrisinekler vektör, koyunlar rezervuar görevi görürler. VHA ajanı ile doğal enfeksiyon belirli coğrafi bölgelerde görülür ve insanlara sıklıkla sivrisinek, kene ısırması veya enfekte hayvanlarla direk temas ya da kontamine aerosoller yoluyla bulaşır. Kontamine tıbbi cihazlarla temas sonrası insanlara Ebola virusun bulaşı bildirilmiştir. Ebola/Marburg, KKHA, Lassa ateşi ve Junin viruslarının da insandan insana bulaşı bilinmektedir²⁸.

VHA virusları hematojen yolla birçok organa vasküler yatağı hedef olarak yayılırlar, mikrovasküler hasara ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar. Vasküler geçirgenlikteki artış, proinflatuvar sitokinlerin salınımı, sitotoksik faktörler, otoantikolar, kompleman aktivasyonu ve sistemik koagülopati sonucu enfeksiyonun ağır bulguları ortaya çıkar. Klinik olarak yüksek ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, bitkinlik sık gözlenir. İnkübasyon periyodu 2-19 gün arasında değişir. DHA, Ebola/Marburg ve Lassa ateşi enfeksiyonlarında göğüs, sırt ve karın ağrısı, Lassa ateşi, KKHA ve GAHA'da sıklıkla konjunktival batma, Lassa ateşi ve Rift vadisi ateşinde renal yetmezlik, DHA, Ebola/Marburg ve KKHA'da ise belirgin karaciğer harabiyeti gözlenir. Proteinürinin olması Lassa ateşi ve GAHA yönünde göstergedir. Lassa ateşi dışında, belirgin trombositopeni, lökopeni siktir ve hemoraji görülebilir^{3,29}.

Bu virusların tanısı, KKHA ve Rift vadisi ateşi için antijen tespiti ile, DHA ve Ebola için PCR ile, Ebola/Marburg, Rift vadisi ateşi, Lassa ateşi ve GAHA için serolojik yöntemler (immünfloresans veya ELISA) ile konulabilir. Elektron mikroskopisi veya kültür ile de tanımlanmaları mümkündür. DHA dışında biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvarlarda çalışmaları gereklidir. Tıbbi tedavide hastanın hemodinamik, hematolojik, nörolojik ve renal durumu yoğun takibi gerektirir. DHA tedavisinde destek tedavisi temel olsa da, ribavirinin KKHA ve Lassa ateşi tedavisinde etkin olduğu, ayrıca Rift vadisi ateşi ve Arjantin hemorajik ateşinde de etkili olabileceği saptanmıştır^{3,16,28}.

DHA dışında, hastaların kan ve sekresyonlarının yoğun miktarlarda virus içermesi nedeniyle hastane enfeksiyon kontrolü önem kazanır. VHA şüpheli hastalar gözleendiğinde sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı, sağlık çalışanları eldiven, maske, gözlük gibi kişisel korunma önlemlerini uygulamalı, VHA hastalarının diğer hastalardan ayrılması sağlanmalıdır. Yoğun tedaviye rağmen, VHA hastalarında

mortalite oranı komplikasyonsuz Dengue olgularında %1'den Ebola olgularında %90'lara kadar çıkabilmektedir. Uzun dönem sekeli olarak Lassa ateşinde sekizinci sinir hasarı ve alopesi, Rift vadisi ateşinde ise retinit görülebilir^{16,29}.

Arjantin hemorajik ateşi için atenüe canlı bir viral aşının insan ve hayvanlarda etkili olabileceği, GAHA'nin diğer formları için de çapraz koruyuculuğun olabileceği gösterilmiştir. Lassa ateşi, Ebola ve Dengue ateşi için hayvanlarda deneysel aşı çalışmaları yapılmaktadır. İmmün serum veya ribavirinin, VHA enfeksiyonu etkenlerinden korunmayı sağlayabileceğini deneysel olarak gösteren nadir çalışmalar da bulunmaktadır³.

Hantaviruslar

Bunyaviridae ailesinde yer alan Hantavirusların oluşturduğu enfeksiyonlar, renal sendromlu hantaviral ateş (RSHA) veya hantaviral pulmoner sendrom (HPS) olmak üzere iki farklı klinikte karşımıza çıkmaktadır. Hantaviruslar, fare, sıçan, tarla faresi gibi kemiricilerin parazitidirler ve artopodlarla bulaşmazlar. ABD'de izole edilen Sin Nombre, Asya'da izole edilen hemorajik ateşe neden olan Seoul virus, İskandinav bölgesinde izole edilen Puumala ve Kore, Çin ve Rusya'da ağır formda RSHA'ye neden olan Hantaan virus gibi farklı türleri saptanmıştır. Epidemiyolojik veriler enfeksiyonların kemirici ısırıkları veya yakın temas sonrası gelişebileceğini göstermektedir. Sin Nombre virusunun insanlara, geyik faresinin idrarı veya aerosolize dışkısının inhalasyonu ile bulaşabileceği gösterilmiştir. İnsandan insana geçiş bildirilmişse de çok nadirdir. Farklı hantaviruslar RSHA'den sorumludurlar. HPS'den ise sadece ABD ve Kanada'da görülen Sin Nombre virusu sorumludur^{3,30}.

Tüm dünyada bulunmaları ve laboratuvar şartlarında kolayca üretilmeleri, biyolojik silah olarak kullanılacaklarını düşündürmektedir. Popülasyonda immünitenin az olması, farklı türlerin olması, çapraz korunmanın nadir olması, kullanımda olan bir aşının bulunmaması gibi nedenler, bu ihtimali daha da artırmaktadır. Sin Nombre virus aerosolize partiküllerle bulaşabildiğinden biyolojik saldırıda kullanım şansı daha yüksektir³.

Hantavirus enfeksiyonlarında klinik bulgular farklılık göstermektedir. RSHA ve HPS'deki temel patofizyoloji vasküler disfonksiyondur. HPS'ye yol açan Sin Nombre enfeksiyonlarında influenza benzeri prodromu takiben, hipoksi, nonkardiyojenik pulmoner ödemden kaynaklanan şok ve kapiller geçirgenlikte yaygın bozukluklar görülür. HPS enfeksiyonlarında laboratuvar bulgusu olarak, hemokonsantrasyon, trombositopeni ve lökositoz vardır. Rbdomyoliz sık değildir, renal yetmezlik ise nadirdir³¹. Olgu/ölüm oranı %50-60'lara çıkabilir. RSHA kliniği ise, etken olan ajana göre farklı bulgular gösterebilir. En ağır seyirli RSHA etkenleri Hantaan ve Dobrova virustur. RSHA klinik bulguları arasında; ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve göz ağrısını takiben hipotansiyon, proteinüri ile birlikte oligürik renal yetmezlik ve yoğun hemoraji yer alır. Hantaan veya Dobrova virus ile mortalite %5-10 civarında, Puumala ile ise %1'den azdır^{3,30}.

Eğer hastalık tipik coğrafyasında değilse, klinisyenler tarafından zor tanımlanacaktır. HPS influenzayı taklit ederek başlayabilir, ancak trombositopeni, lökositoz, hemokonsantrasyon ve immünoblastların görülmesi, dispne ve

nonkardiyojenik pulmoner ödem gerçekleşmesi HPS tanımını kolaylaştırabilir. Hantavirusların insanlardan izolasyonu oldukça zordur ve laboratuvar personeli için de risk teşkil eder. HPS tanısında, cins veya tipe özgül primerlerin kullanıldığı PCR yöntemi uygulanabilir³². Tanıda seroloji temel alınır, izole olgularda ve geniş seroprevalans çalışmalarında enzim immün yöntemleri duyarlı bulunmuştur³.

İn vitro ve deney hayvanı çalışmalarında, hantaviruslar ribavirin ile inhibe olsa da hastalardaki klinik deney sonuçları karmaşıktır. RSHA olgularında ribavirin etkin bulunmuşken, HPS'de Sin Nombre virusa etkisizdir. RSHA'de ribavirin mortaliteyi, renal yetmezlikteki oligüriyi ve hemoraji riskini azaltmaktadır. Halihazırda HPS için uygulanacak tek yöntem destek tedavisidir. Bulaşın önlenmesinde solunum filtrelerinin kullanımı önerilmektedir^{3,33}.

RSHA'ye karşı Asya'da inaktive bir aşı yaygın olarak kullanılmakta, Hantaan virusa karşı da aşı çalışmaları devam etmektedir^{3,30}.

Nipah Virus

Yakın zamanda tanımlanan bu virus, Hendra virus ile yakın ilişkili zoonotik bir paramyxovirustur. Eylül 1998 ile Haziran 1999 arasında Malezya yarımadasında görülen, domuz ve insanları tutan bir salgında tanımlanmış ve karakterizasyon yapılmıştır³⁴.

Hastalık domuzlarda oldukça bulaşıcıdır ve bulaş enfekte sekresyonlarla gerçekleşir. Malezya'daki salgında çoğu domuz yetiştiricisi 200'den fazla insan etkilenmiş ve %90'ında enfekte domuzlarla direk temas saptanmıştır. Singapur'a ihraç edilen ürünlerle temas eden çalışanlarda da hastalık gözlenmiştir. Domuzlarla direk teması olmayan hastaların da görülmesi, damlacık ile bulaşın mümkün olabileceğini de düşündürmektedir. Nipah virus hayvan ve kedilerden de izole edilmiştir. Malezya'daki salgın, bir milyon domuzun telef edilmesi, domuzlarla temas eden kişilerin koruyucu önlem alması ve ihracatın engellenmesiyle sonlandırılmıştır³⁵.

İnsanlarda hastalık temastan iki hafta sonra başlar. Virus santral sinir sistemini, burada da özellikle serebral korteks ve beyin sapını tercih tutmaktadır. Beyin, akciğer, kalp ve böbrekler gibi etkilenmiş organlarda çoklu organ vaskülit, tromboz ve mikro kanama odakları gözlenmektedir. Başlıca bulgular ateş, baş ağrısı, kırgınlık ve kusmadır. Enfekte hastaların %50'den fazlasında bilinç bulanıklığı, konfüzyon ve hızla komaya ilerleyen tablo görülebilir. Bilinç kaybı gözlenen hastalarda hipertansiyon ve taşikardi de sıktır. Kuru öksürükle beliren pulmoner tutulum ise nadirdir. Trombositopeni, lökopeni ve AST düzeyinde artış gibi laboratuvar bulguları saptanabilir³⁵. Virus, BOS, idrar, trakeal aspirat gibi vücut sıvılarından izole edilebilir. Serolojik tanı, IgM antikorların gösterilmesi ile konulur³⁶.

Tedavi için destek tedavisi önerilir. Malezya salgını sırasında, ribavirin ve pentoksifilin kullanılmış, ancak morbidite ve mortalite üzerine etkisi görülmemiştir. Nipah virus enfeksiyonlarında mortalite %40'a kadar ulaşabilir. Ölüm, daha çok beyin sapı tutulumu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastaların yarısı tamamen iyileşir, %10-15 kadarında ise kalıcı nörolojik bozukluklar saptanır³⁵.

SONUÇ

Günümüzde terör olaylarının yoğunluk kazanması, ne yazık ki biyolojik silahların kullanım ihtimalini de ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla, biyolojik silah kullanımına karşı araştırmacıların hazır olması, bu amaçla da bu ajanların hızla tanımlanması için yeni yöntemlerin, yeni ve etkili aşı ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan izolatların saklandığı birimlerde güvenliğe özel bir önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Spencer RC, Lightfott NF: Preparedness and response to bioterrorism. J Infect 2001, 43: 104-110.
2. Beeching NJ, Dance DA, Miller ARO, Spencer RC: Biological warfare and bioterrorism. BMJ 2002, 324: 336-339.
3. Bronze MS, Huycke MM, Machando LJ, Voskuhl GW, Greenfield RA: Viral agents as biological weapons and agents of bioterrorism. Am J Med Sci 2002, 323: 316-325.
4. Evans RG, Crutcher JM, Shadel B, Clements B, Bronze MS: Terrorism from a public health perspective. Am J Med Sci 2002, 323: 291-298.
5. Greenfield RA, Lutz BD, Huycke MM, Gilmore MS: Unconventional biological threats and the molecular biological response to biological threats. Am J Med Sci 2002, 323: 350-357.
6. Kortepeter MG, Parker GW: Potential biological weapons threats. Emerg Infect Dis 1999, 5: 523-527.
7. Kletmann WF, Ruoff KL: Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001, 14: 364-381.
8. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM: Biological warfare, a historical perspective. JAMA 1997, 278: 412-417.
9. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
10. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, et al: Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. Am J Med Sci 2002, 323: 326-340.
11. Holloway HC, Norwood E, Fullerton CS, Enege CC, Ursano RJ: The threat of biological weapons, prophylaxis and mitigation of psychological and social consequences. JAMA 1997, 278: 425-427.
12. Simon JD: Biological terrorism, preparing to meet to threat. JAMA 1997, 278: 428-430.
13. Black H: Diagnosing bioterrorism: Applying new technologies. The Scientist 2001, 15: 8.
14. Doğanç L, Baysallar M: Biyoterörizm ve biyolojik savunma. Flora 2001, 6: 209-224.
15. Kortepeter MG, Cieslak TJ: Plague, anthrax, and smallpox, p: 723-740. In: Baddour L, Gorbach SL (eds), Therapy of infectious Diseases. 2003, WB Saunders, Philadelphia.
16. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 1997, 278: 399-411.
17. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett, et al: Smallpox as a biological weapon. Medical and public health management. JAMA 1999, 281: 2127-2137.
18. Arita L: Virological evidence for the success of the smallpox eradication programme. Nature 1979, 279: 293-298.
19. Moss B: *Poxviridae*: The viruses and their replication, p: 2640-2671. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al (eds), Fields Virology. 1996, 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
20. Downie AW, McCarthy K: The antibody response in man following infection with viruses of the pox group, III: antibody response in smallpox. J Hyg 1958, 56: 479-487.
21. Breman J, Henderson D: Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 2002, 346: 1300-1308.

22. Bray M, Martinez M, Kefauver D, West M, Roy C: Treatment of aerosolized cowpox virus infection in mice with aerosolized cidofovir. *Antiviral Res* 2002, 54: 129-142.
23. Centers for Disease Control and Prevention: Vaccinia (smallpox) vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2001, 50: 1-25.
24. Johnston RE, Peters CJ: Alphaviruses, p: 843-898. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al (eds), *Fields Virology*. 1996, 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
25. Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al: Bichat guidelines for the clinical management of viral encephalitis and bioterrorism-related viral encephalitis. *Euro Surveill* 2004, 9 (12) [Epub ahead of print].
26. Lukaszewski RA, Brooks TJ: Pegylated alpha interferon is an effective treatment for virulent Venezuelan equine encephalitis virus and has profound effects on the host immune response to infection. *J Virol* 2000, 74: 5006-5015.
27. Phillpots RJ, Lescott TL, Jacobs SC: Vaccinia virus recombinants encoding the truncated structural gene region of Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) give solid protection against peripheral challenge but only partial protection against airborne challenge with virulent VEEV. *Acta Virol* 2000, 44: 233-239.
28. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al: Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management. *JAMA* 2002, 287: 2391-2405.
29. Bossi P, Tegnell A, Baka A ve ark: Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill* 2004, 9 (12) [Epub ahead of print].
30. McCaughey C, Hart CA: Hantaviruses. *J Med Microbiol* 2000, 49: 587-599.
31. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al: Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *Am J Pathol* 1995, 146: 552-559.
32. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993, 262: 914-917.
33. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al: Prospective, double blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991, 164: 1119-1127.
34. Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al: Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 2000, 288: 1432-1450.
35. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al: Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med* 2000, 342: 1229-1235.
36. Daniels P, Ksiazek T, Eaton B: Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. *Microbes Infect* 2001, 3: 289-295.