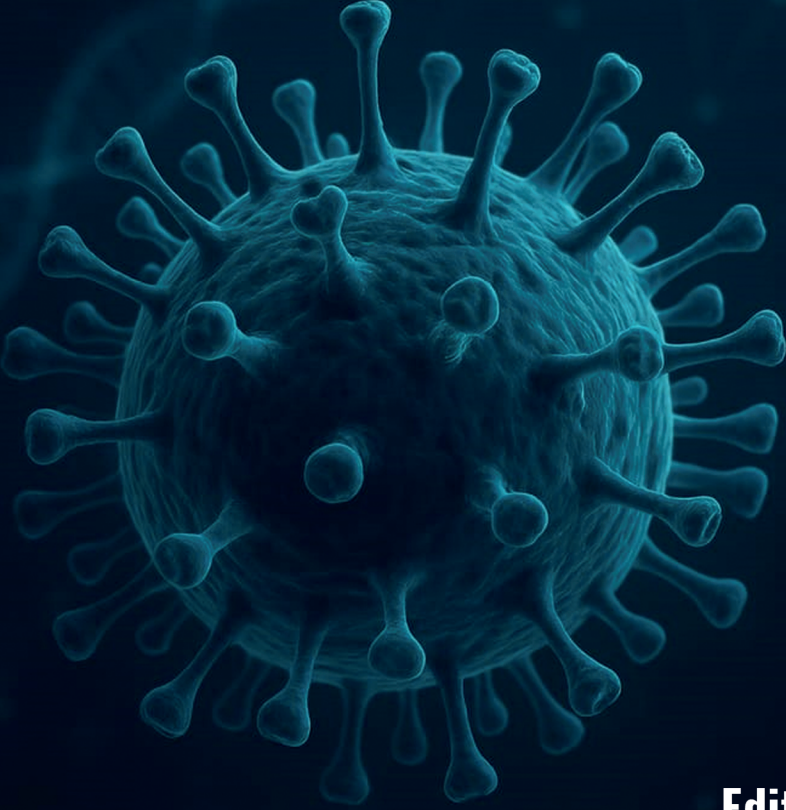


VİRÜSLER VE HASTALIKLAR: BAĞIŞIKLIK, OKSİDATİF STRES VE ONKOJENİK ETKİLER



Editörler

Doç. Dr. Irmak DİK
Dr. Hatice Pelin ASLİM



**VİRÜSLER VE HASTALIKLAR:
BAĞIŞIKLIK, OKSİDATİF STRES VE
ONKOJENİK ETKİLER**

Editörler

Doç. Dr. Irmak DİK

Dr. Hatice Pelin ASLİM



Virüsler ve Hastalıklar: Bağışıklık, Oksidatif Stres ve Onkojenik Etkiler
Editörler: Doç. Dr. Irmak DİK, Dr. Hatice Pelin ASLIM

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: Aralık 2025
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN:978-625-5885-88-3

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm	1
Köpeklerde Gastrointestinal Sistemi Etkileyen Viral Hastalıklar	
<i>Rüveyde GÜLBAHÇE, Atilla ŞİMŞEK</i>	
2. Bölüm	27
Onkolitik Viroterapi	
<i>Hasan Sercan PALANCI, Oya BULUT</i>	
3. Bölüm	58
Ruminantların Arboviral Enfeksiyonları	
<i>Yavuz KAYA, Oya BULUT</i>	
4. Bölüm	97
Viral Aşılar	
<i>Ayşe PARMAKSIZ, Orhan YAPICI, Atilla ŞİMŞEK</i>	
5. Bölüm	111
Viral Enfeksiyonlarda Oksidatif Hasar	
<i>Hatice Pelin ASLIM, Irmak DİK</i>	
6. Bölüm	128
Vücudumuzdaki İlginç Ekosistem: Virobiyota	
<i>Rüveyde GÜLBAHÇE, Atilla ŞİMŞEK</i>	
7. Bölüm	158
Mutasyon Analiz Yöntemleri	
<i>Ayşe PARMAKSIZ, Orhan YAPICI, Atilla ŞİMŞEK</i>	

1. Bölüm

Köpeklerde Gastrointestinal Sistemi Etkileyen Viral Hastalıklar

Rüveyde GÜLBAHÇE¹, Atilla ŞİMŞEK²

GİRİŞ

Memeliler, sindirim sistemlerinde çok sayıda mikroorganizmaya ev sahipliği yaparlar. Köpek ve kedilerin gastrointestinal kanallarında 10^{14} kadar mikroorganizma barındırdığı tahmin edilmektedir (Henderson and Wilson 1998). Viruslar, protozoonlar ve mantarlar bu gastrointestinal yükü daha da artırır. Köpek ve kedilerin gastrointestinal sistemlerinde bulunan virusların çoğu herhangi bir hastalığa neden olmuyor gibi görünse de, bazıları hafif ishâlden kötü huylu tümörlere kadar değişen şiddette gastrointestinal hastalıklara yol açabilir. Akut viral gastroenterit, korunmasız yavru köpeklerde hastalık ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Palombo 2002). Çoğu gastrointestinal virus konakçıya özgü olsa da, köpeklerle kediler arasında iki yönlü türler arası bulaşmaya dair kanıtlar giderek artmaktadır. Viral evrimin hızı öyle yüksektir ki, bir veteriner hekim meslek hayatı boyunca hastalık modellerinde önemli değişimleri ve tamamen yeni gastrointestinal hastalıkların ortaya çıkışını gözlemleyebilir. Veteriner virolojisindeki bu dinamizm, bu alanı çalışmayı özellikle ilgi çekici ve cazip hâle getirmektedir (Squires 2003).

Bu bölümde, köpeklerin gastrointestinal sistemini etkileyen ve oldukça sık karşılaşılan canine coronavirus (CCoV), canine rotavirus (CRV), canine parvovirus (CPV), canine adenovirus (CAV) ve distempervirus gibi viral etkenler hakkında bilgi vermek amaçlandı.

Canine coronavirus (CCoV)

Canine coronavirus enfeksiyonuna dair ilk bildirim 1971 yılında yapılmıştır. Binn ve ark (1974), Almanya'daki bir askeri birimde akut enteritli köpeklerden bir coronavirus suşu (1-71) izole etmişlerdir. Bu saflaştırılmış virusla yapılan deneysel enfeksiyon sonucunda hastalık genç köpeklerde yeniden oluşturulabilmiş ve böylece Koch'un postülatları sağlanmış. O zamandan bu

¹ Veteriner Hekim., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3665-4642

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5117-501X

yana dünya genelinde çeşitli CCoV salgınları bildirilmiş ve CCoV'nin köpeklerde önemli bir enteropatojen olduğu ortaya konmuştur (Decaro ve Buonavoglia 2011). Ayrıca dünya çapında enzootik bir enfeksiyon olup her cins ve yaştaki köpekleri etkilemektedir (Pratelli 2011).

Canine coronavirus, *Nidovirales* takımı içerisindeki *Coronaviridae* ailesine ait patojenik bir virustur. Zarla çevrili ve şekil açısından değişkenlik gösteren (pleomorfik) bu virus, yaklaşık 60-220 nm çapındadır (Benetka ve ark 2006). Kapsid yapısı helikal simetriye sahip ve tüp şeklindedir. Coronavirus'lar, RNA virusları arasında en büyük genomlardan birine sahiptir. Genetik materyalleri lineer, segmentsiz, tek iplikçikli ve pozitif polaritelidir. Moleküler ağırlıkları $5-6 \times 10^6$ civarındadır ve genom uzunlukları 27-32 kilobaz arasında değişir. Ayrıca bu genom, doğrudan enfeksiyon oluşturma özelliğine sahiptir (Avcı ve ark 2015). Genomun 5' ucunda, lider RNA olarak adlandırılan ve 65 ila 98 nükleotid (nt) uzunluğunda bir dizi bulunur; bu dizi, tüm subgenomik mRNA'ların da 5' ucunda yer alır. Bu lider dizinin ardından 200 ila 400 nt uzunluğunda bir çeviri yapılmayan bölge (UTR) gelir. RNA genomunun 3' ucunda ise 200 ila 500 nt uzunluğunda başka bir UTR bulunur ve bunu değişken uzunlukta bir poli (A) dizisi takip eder. Hem 5' hem de 3' UTR bölgeleri, RNA replikasyonu ve transkripsiyonu açısından önemlidir. Genomun geri kalan dizisi, coronaviruslar arasında sayıca, nükleotid dizisi bakımından, genlerin sırası ve ifade edilme şekli açısından büyük farklılıklar gösteren çeşitli açık okuma çerçevelerini (ORF) içerir. Her genin 5' ucunda, tüm CoV'larda yaklaşık 7 bazdan oluşan ve subgenomik RNA'ların oluşumu için gerekli olan ortak bir genler arası dizi bulunur. Genomun ilk üçte ikilik kısmı, kısmen örtüşen iki ORF'den (ORF1a ve ORF1b'den) oluşur. Bu ORF'ler, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın ve proteazların öncülü olan bir poliproteine çevrilir. Genomun 3' ucundaki üçte birlik bölümünde ise başlıca yapısal proteinler olan spike (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) proteinlerini kodlayan ORF'ler bulunur. Bu ORF'lerin arasında, çoğunun işlevi bilinmeyen çeşitli yapısal olmayan proteinleri kodlayan ORF'ler yer almaktadır (Pratelli 2011). S glikoproteini, virusun özgül hücre reseptörlerine tutunmasını ve zarf ile plazma zarı arasında füzyon oluşumunu sağlar; ayrıca virusu nötralize eden antikorların başlıca uyarıcısıdır. E proteini, viral zarfın oluşumunda önemli bir rol oynar, ancak virusun çoğalması için elzem değildir. En bol bulunan yapısal bileşen olan M proteini, kısa bir amino-ucunda yer alan ektodomain, üç kez zar boyunca uzanan transmembran bölgesi ve uzun bir karboksi-ucunda yer alan iç kısımdan oluşan tip III bir glikoproteindir. N proteini ise viral RNA'ya bağlanan, RNA sentezini düzenleyen ve sarmal bir nükleokapsid oluşturan bir fosfoproteindir (Decaro ve Buonavoglia 2011).

Spike proteini geninde gözlenen genetik farklılıklara dayanarak, CCoV tip I (CCoV-I) ve tip II (CCoV-II) olmak üzere dünya genelinde çeşitli şekillerde dağılım gösteren iki CCoV genotipi tanımlanmıştır (Dik ve ark 2023a). CCoV-II'nin CCoV-IIa ve CCoV-IIb olmak üzere iki farklı alt tipi bulunmaktadır; bunlardan CCoV-IIb, domuzların bulaşıcı gastroenterit virusu (TGEV) ile gerçekleşen homolojiye dayalı rekombinasyonun sonucudur. CCoV-I ve CCoV-II arasında yer alan ara viruslar da tespit edilmiştir (Decaro ve ark 2015). CCoV-I ve CCoV-II, kedi coronavirus tip I (FCoV-I) ve tip II (FCoV-II), TGEV ve domuz solunum coronavirusu (PRCoV) ile birlikte, *Alphacoronavirus* cinsi içinde yer alan özgün bir viral tür olan *Alphacoronavirus-1*'i oluştururlar (Decaro ve Buonavoglia 2011). CCoV-I genomunda ORF3 adı verilen ek bir ORF bulunmuştur; buna karşın, CCoV-II ve TGEV genomlarında yalnızca bu ORF'nin kalıntılarına rastlanmıştır. Bu durum, *Alphacoronavirus-1* türü içinde dikkat çekici bir evrimsel geçmişe işaret etmektedir (Lorusso ve ark 2008). CCoV-II'nin çeşitli suşlarının tam genom dizileri belirlenmiş olsa da, bugüne kadar CCoV-I için kamuya açık tam uzunlukta genom dizisi verisi bulunmamaktadır (Decaro ve ark 2015).

Canine coronavirus'un köpeklerde neden olduğu klinik hastalık oldukça çeşitlidir, hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik seyri birçok faktörden, özellikle de suşların genetik özelliklerinden etkilenmektedir. Virus, hafif ila orta şiddette enterite yol açsa da, genç yavrular özellikle başka patojenlerle eşzamanlı enfeksiyonların görüldüğü durumlarda ağır klinik belirtiler geliştirebilir. Ayrıca, CCoV'un patojenitesini artıran, köpek adenovirus tip 1 (CAV-1) veya köpek gençlik hastalığı virusu (CDV) gibi bağırsak viruslarıyla olan eş enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Köpek parvovirus tip 2 (CPV-2) ile birlikte görülen ikili enfeksiyonlar sık tespit edilir ve özellikle ağır seyirlidir; CCoV, CPV-2 enfeksiyonunun şiddetini de artırabilir. Enfeksiyonun başlıca kaynağını dışkı oluşturur ve enfeksiyon oronazal yolla (ağız ve burun yoluyla) bulaşır. Kısa bir inkübasyon süresinin ardından klinik belirtiler ortaya çıkar; bu belirtiler genellikle ilk gün içinde azalan kusma ve ishale karakterizedir. Virusun çoğaldığı yer, ince bağırsak enterositlerinin villus uçlarıdır. CCoV burada litik enfeksiyona neden olur ve bu da villusların dökülmesi (deskuamasyon) ve kısalmasıyla sonuçlanır. Virus replikasyonu, malabsorpsiyon ve sindirim enzimlerinin eksikliğine yol açar ve buna bağlı olarak enfeksiyondan 18–72 saat sonra başlayabilen ishal gelişir. Bu ishal genellikle 6–9 gün sürer ve bu süreçte bağırsakta üretilen lokal IgA antikorları, hem virusun bağırsak içinde yayılmasını hem de hastalığın klinik seyrini sınırlar. Bununla birlikte, enfekte köpekler bazen klinik belirtilerin kaybolmasından sonra bile virusu aralıklı olarak 6 aya kadar dışkı yoluyla yayabilirler. Dışkı mukuslu veya sulu olabilir; ancak kötü hijyen

koşulları ve eş enfeksiyonlar olmadıkça kanlı (hemorajik) dışkı nadirdir. Yavrularda, klinik belirtiler hipertermi (ateş) ve lökopeni (akyuvar düşüklüğü) olmadan bile dehidratasyon, bilinçte durgunluk ve iştahsızlık şeklinde görülebilir (Buonavoglia ve ark 2023).

Her iki genotipin (CCoV tip I ve CCoV tip II) birlikte bulunduğu karışık enfeksiyonlar sıkça bildirilmiştir; ancak CCoV tip I'in hücre kültürlerinde genellikle izole edilememesi, CCoV enfeksiyonlarının köpeklerdeki patojenetik rolü hakkında önemli bilgilerin elde edilmesini engellemekte ve bu enfeksiyonun epidemiyolojik ve immünolojik özelliklerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. CCoV'un yayılımına ilişkin serolojik araştırmalar virusun dünya genelinde bulunduğunu açıkça ortaya koysa da, CCoV'a doğrudan atfedilebilecek gastroenterit vakaları oldukça az sayıda bildirilmiştir ve hücre kültüründe üretilmiş suş sayısı da sınırlıdır. Bu düşük tespit oranı çoğunlukla, özellikle uzun süre virus saçan yavrularda dışkıyla atılan virus miktarının düşük olmasına, zarflı virusların çevresel dayanıklılığının zayıf olmasına ve RNA'nın düşük stabilitesine bağlanmaktadır (Buonavoglia ve ark 2023).

Canine coronavirus evcil köpeklerden yabani etçillere de yayılmaktadır (Molnar ve ark 2014, Dik ve Aslım 2022). Çin'de tilkilerde ve rakunlarda (Ma ve Lu 2005), Avrupa'daki çeşitli ülkelerde ise kurt popülasyonlarında CCoV enfeksiyonu bildirilmiştir (Molnar ve ark 2014, Rosa ve ark 2020). Özellikle, Avrupa'daki kurt popülasyonlarında tespit edilen CCoV suşlarının sekans analizleri, bu suşların evcil köpeklerden izole edilenlerle %98–99 oranında benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Dong ve ark 2022).

Pantropik CCoV enfeksiyonunun tanısı, klinik ve nekropsi bulgularına dayanarak yapılamaz; çünkü CPV ve CAV gibi diğer köpek patojenlerinin neden olduğu enfeksiyonların seyri ayırt edilemez şekilde benzerlik gösterebilir. Bu nedenle, pantropik CCoV kaynaklı hastalığın kesin tanısını koymak zordur. Şu ana kadar tanımlanan tüm pantropik suşlarda ortak olması gereken net bir genetik belirteç bulunmadığından, iç organlarda bir CCoV-II suşunun tespit edilmesi, kesin tanı için gerekli temel koşuldur. Enterik CCoV'un yaygın dolaşımı ve bu virus ile pantropik suşlar arasında var olan çapraz reaksiyonlar göz önünde bulundurulduğunda, ELISA, virus nötralizasyon testi ve Western blot gibi serolojik testler pantropik CCoV enfeksiyonunun tanısı için uygun değildir. Buna karşılık, enterik CCoV'un tespiti için geliştirilen virolojik yöntemler, sistemik enfeksiyonların tanısında da kullanılmaktadır. Doku homojenatları kullanılarak kökeni köpek (A-72) veya kedi (Crandel feline kidney) olan hücre hatlarında yapılan viral izolasyonu genellikle, immünfloresan testi ile viral antijenlerin tespitine dayanır. Ancak, CCoV çevrede oldukça dayanıksız olduğundan viral izolasyon, örneklerin yüksek viral titreler içermesi ve soğuk zincirde taşınıp

saklanması durumunda başarılı olur. Buna karşılık, nükleik asit amplifikasyonuna dayalı yöntemler, düşük miktarda viral RNA varlığında bile oldukça hassastır. CCoV'un dışkı örneklerinde tespiti için çeşitli Revers Transkriptaz- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testleri geliştirilmiştir ve bu testlerin çoğu, iç organlardan elde edilen RNA ekstraktları üzerinde de kolaylıkla uygulanabilir. TaqMan kimyası kullanılarak yapılan kantitatif PCR, hem viral suşun hem de miktarının hassas şekilde tespit edilmesini sağlamış ve CCoV genotiplerinin hızlı bir şekilde ayırımına olanak tanımıştır. Pantropik CCoV antijenleri ayrıca inflamasyon bölgelerindeki makrofajlar içinde ve arter duvarlarında, doku kesitlerinde immünokimyasal boyama ile de tespit edilebilir (Decaro ve Buonavoglia 2011).

Destekleyici tedavi, CCoV enfeksiyonunda temel tedavi yaklaşımıdır. CCoV enfeksiyonu her zaman klinik hastalığa yol açmaz. Klinik hastalık geliştiğinde ise genellikle hafif seyrederek ve kendi kendine sınırlanır. En ağır vakalarda, sıvı kaybı ve dehidrasyonun, asidozun ve nadiren de şokun etkilerini dengelemek için elektrolit ve sıvı replasmanı gereklidir. Ancak çoğu vakada tedavi müdahalesine ihtiyaç duyulmaz. Tedavi uygulanmasa bile iyileşme prognozu mükemmeldir. Şu anda hem inaktive (öldürülmüş) hem de modifiye canlı CCoV aşıları mevcut olmasına rağmen, bu aşılarda köpeklerde hastalığı önlemedeki etkinliği tartışmalıdır. Parenteral (enjeksiyon yoluyla) uygulanan aşılarda, virüsle karşılaşma sonrasında CCoV'nin bağırsakta çoğalmasını engelleyemez. Ayrıca, yaş ilerledikçe doğal direnç geliştiği için, yetişkin hayvanların aşılama ihtiyacı sınırlıdır. 2003 yılından bu yana, Amerikan Hayvan Hastaneleri Birliği, evcil köpeklerde veya barınaklardaki köpeklerde coronavirus aşısının rutin kullanımına karşı tavsiyede bulunmaktadır (Schaer ve ark 2022).

Canine rotavirus (CRV)

Grup A rotaviruslar, birçok hayvan türünde ve insanlarda önemli enterik (bağırsak) patojenler olarak kabul edilmektedir. Günümüzde rotaviruslar, *Reoviridae* ailesinde ayrı bir cins olarak sınıflandırılmaktadır. Virion orta büyüklüktedir (70–75 nm), ikosahedral şekilli, üç katmanlı ve zarfsızdır. Rotaviruslar, birçok kuş ve memeli türünden elde edilen örneklerin doku kültürlerinde izole edilmiş veya elektron mikroskobu (EM) ile gözlemlenmiştir; bunlara evcil etoburlar da dahildir. Genomu, çift sarmallı RNA'dan oluşan 11 segment içerir. Dış protein tabakası, VP4 ve VP7 olmak üzere iki proteinden oluşur ve her ikisi de nötralizan antikorların oluşumunu tetikler. Bu iki bağımsız antijen, yaygın olarak kabul gören binomiyal sınıflandırmanın temelini oluşturur. Bu sınıflandırmada VP4, P (proteaz duyarlı) antijeni olarak, VP7 ise G (glikozile) antijeni olarak adlandırılır. Bugüne kadar tespit edilen baskın köpek rotavirus

(CRV) suşları G3P[3] tipindedir; kedi rotavirüsleri ise G3P[3] veya G3P[9] tipindedir (Martella ve ark 2001). Rotavirüs enfeksiyonları genellikle bir konak türü ile sınırlıdır; ancak türler arası geçiş (interspecies transmission) veya viral genomda reassortman (genetik değiş-tokuş) meydana gelebilir (De Grazia 2007).

Rotavirüsler, dışkı-ağız yoluyla bulaşır. Bu virüsler, konak dışında hayatta kalmaya ve üst gastrointestinal sistemden geçmeye oldukça iyi uyum sağlamıştır. Her yaştan köpek ve kedide rotavirüse karşı serum antikorları tespit edilmiştir. Rotavirüsler, ince bağırsak villuslarının lümenine bakan uçlarındaki en olgun epitel hücrelerini enfekte eder ve bu durum hafif ila orta derecede villus atrofisine yol açar. Enfekte hücreler şişer, dejenerasyona uğrar ve bağırsak lümenine dökülerek burada çok sayıda virion serbest bırakılır; bu virionlar, alt bağırsak segmentleri ve diğer hayvanlar için enfeksiyon kaynağı haline gelir. Rotavirüsle enfekte olmuş hücrelerin nekrozu, oral enfeksiyondan 18 ila 48 saat sonra en belirgin hale gelir. Nekrotik hücreler hızla, immatür kript epitel hücreleri ile yer değiştirir. Klinik belirtiler esas olarak villus atrofisine bağlı olarak ortaya çıkar ve hafif ila orta derecede maldigesyona (yetersiz sindirim) ve malabsorbsiyona (yetersiz emilim) bağlı osmotik diyareye (ishal) neden olur (Sykes 2022).

Çoğu klinik rotavirüs enfeksiyonu, 12 haftalıktan küçük yavru köpeklerin dışkısında hafif ishal ile birlikte kendini gösterir. Ancak, 2 haftalık kadar genç yavru köpeklerde CRV ile ilişkili şiddetli ve ölümcül enterit vakaları da bildirilmiştir. Klinik belirtiler genellikle diğer köpek enterik virüsleri (CPV-2 ve CCoV) ile karşılaştırıldığında o kadar şiddetli değildir. Genellikle sulu veya mukuslu ishal görülür ve bu durum 8 ila 10 gün sürer. Yavru köpekler genellikle ateşsiz kalır. CRV, karma viral enfeksiyonlar sırasında enterik hastalığa katkıda bulunabilir (Sykes 2022).

Çoğu patojenik rotavirüs, grup-spesifik ortak iç kapsid antijenlerini paylaşır ve bu antijenler, insan rotavirüs enfeksiyonlarının tanısında kullanılan çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir. Bu yöntemler arasında ticari dışkı ELISA testleri, lateks aglütinasyon testleri ve immünokromatografik testler bulunmaktadır. Bu tür tespit kitleri, köpek enfeksiyonlarının tanısında da kullanılmıştır. Rotavirüsler dışkı örneklerinde elektron mikroskobu ile de tanımlanabilir; ancak, köpek dışkısında zaman zaman bulunan ve görünüşte patojenik olmayan reovirüslerden rotavirüslerin ayırt edilmesine dikkat edilmelidir (Rimmelzwan ve ark 1991). EM kullanımı testin özgüllüğünü artırır. Serokonversiyon (antikor oluşumu) testi yapmak mümkündür, ancak bu test yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca, proteinleri kodlayan genlerin dizi analizi, rotavirüs suşlarının kökenini belirlemek ve epidemiyolojik izleme yapmak için kullanılabilir (Kang ve ark 2007).

Patolojik değişiklikler, ince bağırsakla sınırlıdır ve hafif ila orta derecede villus düzleşmesi ile karakterizedir. Daha virölent (daha güçlü) suşlar, ince bağırsak villuslarının uçlarındaki enterositlerin nekrozu ve hafif soyulmasına neden olabilir. Virus, dondurulmuş kesitlerde floresan veya peroksidaz immun boyama teknikleri ile tespit edilebilir. Suşlar, çoklu ters transkriptaz PCR testleri veya VP7 ve VP4 genlerinin dizilenmesi ile karakterize edilebilir (Sykes 2022).

CRV enfeksiyonu genellikle doğal olarak iyileşir. Tedavi, semptomatik tedavi ile sınırlıdır. CRV için mevcut bir aşı bulunmamaktadır ve hastalığın sıklığı, şiddeti ile ilgili mevcut bilgiler, aşı geliştirilmesini gerekli kılmamaktadır (Sykes 2022).

Canine parvovirus (CPV)

Köpek parvovirusu (CPV), hem evcil hem de vahşi etoburları etkileyen, yüksek ölüm ve hastalık oranına sahip yaygın bir viral hastalıktır. Virus *Parvoviridae* ailesinin *Parvovirinae* alt ailesi ve *Protoparvovirus* cinsine ait olup, doğrusal tek sarmallı DNA genomuna (5,2 kb) sahip, zarfsız bir DNA virusudur (Gülbahçe ve ark 2025). CPV-1 ve CPV-2 olmak üzere iki tip CPV bulunmaktadır. Orijinal viral suş, CPV-1'den ayırt edilebilmesi için CPV-2 olarak adlandırılmıştır; Bocaparvovirus cinsi içerisinde sınıflandırılan CPV-1 aynı zamanda "canine minute virus" olarak da bilinir ve 1992 yılına kadar patojenik olmadığı düşünülmüştür. CPV-2'nin üç genetik varyantı ise CPV-2a, CPV-2b ve CPV-2c olarak sınıflandırılmaktadır. Yeni virus suşlarının gelişmesiyle birlikte, orijinal CPV-2 suşu tip 2a'ya (CPV-2a) evrimleşmiştir. 1984 yılında, CPV-2b olarak adlandırılan başka bir varyant ortaya çıkmıştır. 2000 yılında ise, CPV-2c adı verilen başka bir suş ilk kez İtalya'daki köpeklerden izole edilmiştir (Martella ve ark 2004, Brunet ve ark 2007, Hasırcıoğlu ve Aslım 2022, Hasırcıoğlu ve ark 2023, Dik ve ark 2024).

Canine parvovirus-2, iki ana ORF içerir. Bu ORF'lerden biri iki yapısal olmayan proteini (NS1 ve NS2), diğeri ise iki kapsid proteinini (VP1 ve VP2) kodlar. CPV-2'nin VP2 proteininin antijenik özellikleri etkilediği bilinmekte olup, viral konakçı yelpazesinin ve doku tropizmlerinin kontrolünde önemli roller oynamaktadır (Qi ve ark 2020).

Köpek, kendi vücudunu temizlerken veya yerdeki/zemindeki yiyecekleri ağız yoluyla aldığı anda virusla temas eder. Virus organizmaya girdikten sonra, belirtilerin ortaya çıkması 3-7 gün sürer. Daha sonra, virus lenf düğümlerinde büyük miktarda çoğalır (Nandi ve Kumar 2010, Khatri ve ark 2017). Birkaç gün sonra, kan dolaşımına önemli miktarda virus salınır ve patojen 3-4 gün sonra hızlı bölünen hücrelerin bulunduğu kemik iliğine saldırır. Ardından, virus bağırsak hücrelerini tahrip eder ve çoğalan viruslar sayesinde geniş inklüzyon cisimcikleri

(eozinofilik intranükleer) oluşturur. Sonrasında, kemik iliğinde yeni savunma hücrelerini ortadan kaldırarak, vücudun en iyi savunma mekanizmasını devre dışı bırakmaya başlar. Daha sonra patojen, gastrointestinal sistemde ciddi hasarlara yol açar ve kemik iliğinin etkilenmesi sonucunda, CPV enfeksiyonu beyaz kan hücrelerinde azalma şeklinde kendini gösterir. Normal bağırsak, villi adı verilen küçük, parmak benzeri çıkıntılara sahiptir. Bu küçük çıkıntılar, gastrointestinal sistemde sıvı ve besin emilimini sağlayan geniş bir yüzey alanı oluşturarak işlev görür. Villi, yeni hücreler tarafından kolaylıkla yenilenen kompakt geçici hücrelerden meydana gelir. Villusların tabanında bulunan ve hızla bölünen bölge olan Lieberkühn kriptaları, villuslarda yer alan hücrelerin yenilenmesini sağlayan yeni hücrelerin kaynağı olarak görev yapar (Nandi ve Kumar 2010). Parvovirus, bu kriptalara saldırır ve villusları körelmiş bir şekle dönüştürerek besinlerin emilimini azaltır veya engeller. Bu nedenle, kriptalardan gelen yeni hücrelerin azalması ishale sonuçlanır ve bakterilerin kolayca geçiş yaparak yaygın enfeksiyona neden olmasına zemin hazırlar (Mia ve Hasan 2021).

Orijinal CPV-2 izolatları sadece köpeklerde sistemik ve intestinal enfeksiyonlara neden olurken, daha yeni olan tip 2a ve 2b suşları hem deneysel hem de doğal koşullar altında kedileri enfekte edebilmektedir. Evcil köpeklerde CPV enfeksiyonu her zaman belirgin bir hastalıkla sonuçlanmaz; doğal olarak enfekte olan birçok köpek, özellikle anneden geçen maternal antikör (MDA) varlığında, klinik belirtiler geliştirmeyebilir. Hastalık meydana geldiğinde, klinik tablo genellikle bağırsak parazitleri, protozoalar ve *Clostridium perfringens*, *Campylobacter* spp. ve *Salmonella* spp. gibi bazı enterik bakterileri taşıyan genç ve hızlı büyüyen yavru köpeklerde daha şiddetli seyreder. Duyarlı hayvanlarda ağır hastalık ve ölüm oranı oldukça yüksek olabilir (Sykes 2013). CPV-2, şiddetli semptomlarla seyreder; bunlar arasında sürekli kusma, hemorajik (kanlı) ishal ve lökopeni (akyuvar düşüklüğü) bulunur. Özellikle yavru köpekler miyokardite (kalp kası iltihabı) karşı hassastır (Dik ve Şimşek 2021, Dik ve ark 2022). CPV, hızlı çoğalan hücrelere — örneğin lenfoid doku hücreleri, bağırsak kript epitel hücreleri, kemik iliği öncü hücreleri ve kalp kası hücrelerine — güçlü bir afinite (bağlanma eğilimi) gösterir. Yoğun aşılama kampanyalarına rağmen, CPV-2 hâlâ yavru köpekler için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Polat ve ark 2019). CPV enfeksiyonunun klinik belirtileri genellikle halsizlik, kusma, iştah kaybı ve yumuşak mukuslu ya da hemorajik olabilen ishal şeklindedir. CPV'nin esas etkilediği bölgeler gastrointestinal sistem, kemik iliği, lenfoid doku ve miyokard (kalp kası) olmasına rağmen, birkaç çalışmada cilt ve sinir sistemi ile ilgili bulgular da rapor edilmiştir (Dik ve ark 2024, Ulas ve ark 2023). CPV'nin bulaşıcı olduğu kanıtlanmıştır ve enfekte köpeklere ait dışkı ya da kontamine yüzeylerle temas yoluyla yayılır; bu durumda virus vücuda ağız yoluyla girer.

Kalabalık gruplar hâlinde tutulan köpekler, evde tutulan ve diğer köpeklerle teması engellenenlere göre hastalık açısından daha yüksek risk altındadır. Virus, ortam sıcaklığına ve kuruluğa oldukça dirençlidir; bu sayede dışkıyla kirlenmiş toprakta yaklaşık 5 ay hayatta kalabilir (Rabbani ve ark 2021).

Parvoviral enteritis tedavisi büyük ölçüde destekleyici ve semptomatiktir. Tedavinin temel bileşenlerini; 1) sıvı tedavisi, 2) antibiyotik tedavisi, 3) antiemetik (kusma önleyici) tedavi ve 4) beslenme desteği gibi unsurlar içerir. Bunların yanı sıra, antiviral tedaviler ve ağrı yönetimi gibi çeşitli diğer tedavi yaklaşımları da geçmişte değerlendirilmiş ve hâlen potansiyel yararları açısından araştırılmaktadır (Tabary 2020).

Kötü kokulu ishal, kusma, halsizlik, iştahsızlık ve ateş gibi klinik semptomlar, CPV enfeksiyonuna ait klinik bir olgunun ön tanısında kullanılabilir. Ancak, kesin tanı koymak için Madin-Darby Canine Kidney (MDCK), Cellosaurus A-72 ve Crandell-Rees Feline Kidney Cell (CRFK) hücrelerinde viral izolasyon ya da elektron mikroskobu geçerli bir doğrulama yöntemi olabilir. Döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) ve gerçek zamanlı PCR gibi DNA çoğaltma teknikleri tanı ve küçük miktardaki viral DNA örneklerinden serotipin tanımlanmasında da kullanılmaktadır. Seroprevalansın belirlenmesinde ise ELISA gibi çeşitli serolojik testler uygulanabilir (Rabbani ve ark 2021).

Canine Parvovirus'a karşı aşılama, dünya genelinde rutin olarak uygulanmakta olup hastalığın kontrol altına alınmasında en etkili yöntemdir (Nandi ve ark 2013, Altman ve ark 2017). CPV'ye karşı sıklıkla kullanılan aşılar arasında canlı zayıflatılmış aşılar, inaktive (öldürülmüş) aşılar ve rekombinant aşılar bulunmaktadır. Aşılanmış dişilerden doğan yavru köpekler, enfeksiyona karşı korumayı kolostrum yoluyla kazanırlar. Bu antikörler, yavruların yaşamlarının ilk haftasında hastalığın görülmesini önler. Ancak doğumdan 2-3 gün sonra maternal antikörlerin giderek azalmasıyla birlikte enfeksiyon oranları 6 haftadan büyük yavrularda artış göstermektedir. Yavru köpeklerin büyük bir kısmı, yalnızca 12. haftadan sonra aşılandıklarında uygun antikor titresi geliştirmektedir (Rabbani ve ark 2021).

Canine adenovirus (CAV)

Köpek adenovirusu (CAV), *Adenoviridae* ailesine ve *Mastadenovirus* cinsine aittir. CAV, köpek adenovirus tip 1 (CAV-1) ve tip 2 (CAV-2) serotipleri olarak sınıflandırılır (Decaro ve ark 2008). CAV-1'in neden olduğu enfeksiyöz köpek hepatiti (ICH), akut hepatit ile karakterizedir. CAV-2'nin neden olduğu enfeksiyöz trakeobronşit (ITB) ise solunum semptomlarıyla karakterizedir (Balboni ve ark 2015). CAV-1 ve CAV-2'nin birlikte enfekte etme sıklığı yüksektir. Bu nedenle, evcil köpekler ve yaban hayatında bilimsel,

epidemiolojik ve spesifik tedavi açısından CAV-1 ile CAV-2'nin teşhisi ve ayırt edilmesi önemlidir (Bulut ve ark 2013, Zhu ve ark 2022).

Daha önce tilkilerin epizootik ensefaliti olarak bilinen ICH ilk olarak 1930 yılında köpeklerde gözlemlenmiştir (Green ve ark 1930, Cowdry ve Scott 1930). Etken virus olan CAV-1, yaklaşık on yıl sonra izole edilmiştir ve köpek ile domuz hücre hatlarında pasajlanarak atenuasyona uğratılmış, böylece aşılar üretilmiştir. CAV-2 ise ilk kez 1961 yılında laringotrakeitli köpeklerden izole edilmiştir. Toronto A26/61 suşu olarak adlandırılan bu izolat, başlangıçta CAV-1'in atenuel bir suşu olarak değerlendirilmiş; ancak daha sonra farklı bir CAV prototipi olarak tanımlanmış ve CAV-2 olarak adlandırılmıştır (Decaro ve ark 2008).

Canine Adenovirus 1 ve Canine Adenovirus 2, elektron mikroskobu altında gözlemlendiğinde tipik morfolojik özellikler gösterir. CAV'nin çapı yaklaşık 70-90 nm olup şekli ikosahedriktir (Ramidi ve ark 2019). Doğrusal çift sarmallı DNA, bir protein kılıf ile çevrilidir (Verin ve ark 2019). Kapsid, 252 “kapsomer” den oluşur; bunların 240'ı ikosahedronun yüzeyini oluşturan hekzonlardır. Diğer 12 tanesi ise ikosahedronun tepe noktalarında yer alan penton bazlarıdır. Her bir penton bazının dışa doğru uzanan bir lif yapısı vardır ve bu lifin ucunda “Knob” adı verilen bir küre bulunur. Knob, hücrelere tutunma (adsorpsiyon) ve eritrositleri çöktürme (aglutinasyon) işlevine sahiptir (Yang ve ark 2019). CAV-2'nin Knob yapısının tepe noktasında sialik asit için bir bağlanma bölgesi bulunur (Seiradake ve ark 2009). CAV'lerin kristal yapıları bildirilmiştir (Seiradake ve ark 2009) ve CAV-2 kapsidinin üç boyutlu yapısı oluşturulmuştur. Kapsid, doku tropizmini belirlemede rol oynar ve CAV-2'nin kapsidi, insan adenovirusu (hAdV)-5'e kıyasla doku tropizmini değiştirecek şekilde (köpekten insana) modifiye edilmiştir (Schoehn ve ark 2008).

Ters terminal tekrarlar (Inverted Terminal Repeats, ITR), CAV-1 ve CAV-2'nin replikasyonunda hayati öneme sahiptir ve CAV-1'in (161 bp) ve CAV-2'nin (196 bp) ITR uzunlukları farklıdır. Hücre transformasyonu, adenovirusun erken bölgeleri olan E1 ve E4'te kodlanan çeşitli gen ürünlerinin iş birliğiyle düzenlenen çok aşamalı bir süreçtir (Ip ve Dobner 2020). E1 bölgesi, hücre transformasyonuna katılabilir, hücresel ve viral genlerin ekspresyonunu teşvik edebilir veya baskılayabilir. CAV-2'nin E1 bölgesi tam hücre transformasyonu işlevine sahipken, CAV-1'in E1 bölgesi bu işlevi göstermez. CAV-1 ile CAV-2'nin E1 gen bölgeleri, yaklaşık %75 oranında bir genetik benzerlik göstermektedir. E1 bölgesinden, E1B'de ilk proteini kodlayan bölgenin sonuna kadar olan bölge, CAV-2'de CAV-1'e göre 153 bp daha uzundur. E3 bölgesi, adenovirus replikasyonu için zorunlu olmayan bir bölgedir; ancak E3 gen ürünleri, konak antiviral bağışıklık savunmasını baskılamada önemli rol oynar. CAV-1 ve CAV-2'nin E3 bölgesinin her iki ucundaki genler (fiber ve pVIII)

yüksek homologluk gösterir. CAV-2'nin E3 bölgesi (31323 bp), CAV-1'inkine (30536 bp) göre yaklaşık 500 bp daha uzundur. E3 bölgesindeki bu 500 bp'lik insersiyon, CAV-1 ve CAV-2 arasındaki gözlenen biyolojik farklılıklara katkıda bulunmaktadır (Zhu ve ark 2022).

Canine adenovirus enfeksiyonu, dünya genelinde çeşitli memeli türlerinde bildirilmiştir. Köpekler, kızıl tilkiler, kurtlar ve çakallar CAV enfeksiyonuna oldukça duyarlıdır. Avustralya'daki Avrupa kızıl tilkilerinde (*Vulpes vulpes*) CAV'lere karşı antikor prevalansı genel olarak %23,2 olarak belirlenmiş olup, bu oran coğrafi bölgelere, mevsimlere ve yaş gruplarına göre önemli farklılıklar göstermektedir. Buna karşılık, Kaliforniya'daki Channel Adaları'nda yaşayan ada tilkilerinde (*Urocyon littoralis*) antikor prevalansı %97 olarak saptanmıştır. Alaska ve Kanada'daki serbest dolaşan kara etçilleri ile deniz memelilerinde de CAV'lere karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu türler arasında kara ayıları (*Ursus americanus*), balıkçılar (*Martes pennanti*), kutup ayıları (*Ursus maritimus*), kurtlar (*Canis lupus*), morslar (*Odobenus rosmarus*) ve Steller deniz aslanları (*Eumetopias jubatus*) yer almaktadır. Ayrıca daha önceden bir Avrasya su samurunda (*Lutra lutra*) ölümcül seyreden bir CAV-1 enfeksiyonu bildirilmiştir (Philippa ve ark 2004, Burek ve ark 2005, Robinson ve ark 2005, Decaro ve ark 2008).

İki serotip, patojeniteleri bakımından farklılık göstermektedir ve bu farkın, CAV-1'in virulent, CAV-2'nin ise zayıflatılmış bir virus suşu olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, CAV tipleri patojenite özellikleriyle ayırt edilebilir (Choi ve ark 2014).

Canine adenovirus-1'in sebep olduğu enfeksiyöz köpek hepatiti (ICH) veya Rubarth hastalığı, köpeklerde dünyada yaygın olarak görülen ve başlıca karaciğer ile kan damarlarını etkileyen viral bir hastalıktır. Ancak ICH, düşük morbidite oranı ve etkili ticari aşıların yaygın kullanımı nedeniyle nispeten nadir bir hastalıktır. İdrar, enfeksiyonun bulaşmasında önemli bir virus kaynağıdır, çünkü virus idrarda altı ay veya daha uzun süre boyunca atılabilir. İnkübasyon süresi dört ila yedi gündür. CAV-1 alındıktan sonra tonsiller ve Peyer plaklarında lokalize olur. Ardından viremi gelişir ve CAV-1 damar endotelinde çoğalır, bu da virusun vücuttaki neredeyse tüm dokulara hızla yayılmasına neden olur. Virus replikasyonu ayrıca karaciğerin parankimal hücrelerinde ve lenfoid dokularda da gerçekleşir. Bu aşamadaki lezyonlar, virusun sitotoksik etkilerine bağlıdır. Subklinik enfeksiyon yaygındır. Klinik olarak etkilenen köpeklerde perakut veya akut hastalık görülebilir. Hastalığın akut formu ateş, depresyon, iştahsızlık, artan susuzluk, kusma ve ishal ile birlikte seyreder. Karın palpasyonu sırasında ağrı hissedilebilir ve hepatomegali saptanabilir. Tonsillit, farenjit ve servikal lenfadenopati sık görülen belirtilerdir. Sarılık yaygın bir bulgu değildir.

Nötralizan antikor üretimi enfeksiyondan yaklaşık yedi gün sonra başlar. Bu aşamada çoğu köpek iyileşir. İyileşme sürecindeki hayvanlarda antijen-antikor komplekslerinin birikimiyle ilişkili olarak glomerülonefrit, kornea ödemi ("mavi göz") ve anterior üveit gibi immun aracılı lezyonlar yaygın olarak görülebilir (Markey ve ark 2013).

Infectious tracheobronchitis etkeni olan CAV-2'nin enfeksiyon yolu oronazaldır. Solunum belirtileri, bronşiyal epitel hücrelerinin hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Yaygın akciğer lezyonlarının varlığına rağmen, CAV-2 enfeksiyonları nadiren belirgin klinik belirtilere yol açar. Ancak, CAV-2 enfeksiyonu köpeklerde diğer viral veya bakteriyel patojenlerle komplike hale geldiğinde, enfeksiyöz trakeobronşit (ITB) ile uyumlu klinik belirtiler gözlemlenir. Bu patojenler arasında köpek parainfluenza 3 virusu, canine distemper virus (CDV), *Bordetella bronchiseptica*, mikoplazmalar ve *Streptococcus equi* yer alır. ITB (barınak öksürüğü), köpeklerin larenks, trakea, bronşlar ve bazen alt solunum yollarını etkileyen akut ve yüksek derecede bulaşıcı bir solunum hastalığıdır. Barınak öksürüğü, tipik olarak viral patojenlerin (örneğin CAV'lar, CHV, köpek parainfluenza virusu, reoviruslar) ve esas olarak *B. bronchiseptica* ile *Mycoplasma spp.*'nin birlikte neden olduğu bir hastalıklar kompleksidir. En sık olarak, trakea ve bronşların viral enfeksiyonuna bağlı, komplikasyonsuz, kendi kendini sınırlayan bir seyir gösteren kuru ve havlama tarzda öksürük gözlenir. Komplike formlarda (özellikle yavru ve immun yetmezliği olan köpeklerde daha yaygın) ikincil bakteriyel enfeksiyonlar ve akciğer dokusunun tutulumu viral enfeksiyona eşlik eder. Öksürük genellikle mukoid akıntılarla ilişkilidir. Bu durum bronkopnömoniye ilerleyebilir ve en ağır vakalarda ölüme neden olabilir. Genellikle merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu görülmez; ancak CAV-2 enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik hastalığı olan yavrualarda ölüm bildirilmiştir. Nekropside, özellikle komplike formlarda, akciğerlerde konsolidasyon alanları (kızarık bölgeler) gözlenebilir. Histolojik olarak nekrotizan bronşit ve bronşiolit obliterans izlenebilir. Tip 2 alveolar hücrelerin enfeksiyonu, interstisyel pnömoni ve hücre çekirdeklerinde viral inklüzyon cisimcikleri ile ilişkilidir (Decaro ve ark 2008, Avcı ve ark 2013).

Klinik ortamda, CAV-1 ve CAV-2'yi izole etmek amacıyla oküler svablar, dışkı ve idrar örnekleri ile böbrek, akciğer ve lenfoid dokular toplanabilir. Geleneksel olarak, virus izolasyonu, elektron mikroskopisi ile gözlem (Hongmei Guo ve Ruiliang 2010) ve serolojik testler (Walker ve ark 2016), CAV-1 ve CAV-2 enfeksiyonlarının tanımlanmasında kullanılır. Ayrıca, İmmünofloresan (IF) testi de, asetonda fiks edilmiş doku kesitlerinde, hücrelerde CAV tespitinde kullanılabilir. Konvansiyonel patolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında, immünohistokimyasal (IHC) analiz CAV enfeksiyonları için güvenilir bir tanı

yöntemi olarak kabul edilir. CAV-2 tanısında IHC testinin PCR ile birlikte yapılması önerilmektedir (Yoon ve ark 2010). Ancak, IF ve IHC testleri CAV-1 ile CAV-2 arasında ayırım yapmakta yetersizdir, çünkü CAV-1 ve CAV-2'ye karşı oluşan antikorlar birbiriyle çapraz reaksiyon verir. Bu nedenle, virus izolasyonu, IF ve IHC testleri CAV-1 ile CAV-2'yi ayırt edemez. CAV-1 ve CAV-2 enfeksiyonları sonrasında, hematoksilen-eozin (HE) boyama ile nükleer inklüzyon cisimcikleri gözlemlenebilir. Ancak HE boyama virüsleri tanımlayamaz; sadece hücre içi inklüzyon cisimciklerini görünür hale getirerek viral enfeksiyona işaret eder. Bu inklüzyon cisimciklerinin hayvanda bulunduğu konum, boyanma özellikleri ve hücre içindeki lokalizasyonuna göre virus hakkında ipucu verse de, kesin tanı sağlamaz. Günümüzde, ayırt edici yöntemler çoğunlukla genetik farklılıklara dayanmaktadır. E3 ve çevresindeki bölgelerin dizilerine göre bir çift ortak primer tasarlanıp sentezlenmiş ve CAV-1 (508 bp) veya CAV-2 (1030 bp) E3 bölgesini çoğaltmak amacıyla bir PCR yöntemi geliştirilmiştir (Hu ve ark 2001). Ayrıca, bu ortak primer seti dışkı ve idrar örneklerinde bulunan CAV'ye ait genleri çoğaltmak için de kullanılmıştır (Chaturvedi ve ark 2008). Bu yöntem, CAV enfeksiyonunun türünü belirlemede yararlı bir araç sağlamaktadır. Ayrıca iki CAV serotipini aynı anda tespit edip ayırt edebilmek için TaqMan teknolojisine dayalı çiftli (duplex) RT-PCR yöntemi geliştirilmiştir (Dowgier ve ark 2016). SYBR Green qPCR ile karşılaştırıldığında, prob bazlı RT-PCR yöntemi daha yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak, CAV-1 ve CAV-2'ye ait farklı dalga boylarını algılayabilmek için gerçek zamanlı PCR cihazı ve iki spesifik prob gereklidir. Ayrıca, prob bazlı RT-PCR yöntemi, primerlere ek olarak prob gerektirdiğinden SYBR Green qPCR'ye göre daha maliyetlidir. Bununla birlikte, probun bağlandığı bölgedeki nükleotid mutasyonları, prob bazlı RT-PCR'nin özgüllüğünü olumsuz etkileyebilir (Balboni ve ark 2015).

1976 yılında MDCK hücrelerinde üretilen CAV-1, inaktive edilerek aşı haline getirilmiştir (Fishman ve Scarnell 1976). Bu inaktive aşı, immünojenisite ve güvenlik açısından yeterli bulunmasına rağmen, CAV-2'ye karşı koruma sağlayamaması nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. Ardışık pasajlarla zayıflatılan CAV-1 suşuna dayanan erken dönem zayıflatılmış aşılarda geliştirilmiş olsa da, bu suşların virülanslarını yeniden kazanma riski bulunmaktadır (Pepevnak ve ark 1960). Buna karşılık, zayıflatılmış CAV-2 suşu (Toronto A26-61), CAV-1'e karşı etkili çapraz koruma sağlamakta ve her iki virüsün yayılımını azaltmaktadır (Bru ve ark 2010). Günümüzde bu nedenle zayıflatılmış canlı CAV-2 aşısı kullanılmaktadır. Ancak, bu aşının uygulanması sonrasında virus saçılımı gözlenmiş ve enfekte olmayan tilkilerde belirtisiz enfeksiyonlara yol açabildiği bildirilmiştir; bu durum dikkat çekici bir risk unsurudur (Decaro ve ark 2007,

Dowgier ve ark 2018). Dolayısıyla, zayıflatılmış canlı CAV-2 aşısı her ne kadar CAV-1'e karşı etkili bir alternatif olsa da, belirli güvenlik riskleri taşımaktadır (Zhu ve ark 2022).

Canine distemper virus (CDV)

Köpek distemper virusu (CDV), evcil köpeklerin (*Canis familiaris*) en bulaşıcı hastalıklarından birinin etkenidir. İlk olarak 1905 yılında Carré tarafından izole edilmiştir ve halen yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle veteriner hekimler ve hayvan sahipleri için başlıca sorunlardan biri olmaya devam etmektedir (Martinez-Gutierrez ve Ruiz-Saenz 2016). CDV, insan ve hayvan popülasyonları açısından epidemiyolojik öneme sahip olan kızamık virusu, fok distemper virusu, küçük ruminantların vebası virusu ve eradike edilmiş sığır vebası virusları gibi önemli virusları da içeren *Paramyxoviridae* familyasının *Morbillivirus* cinsine aittir. CDV, etçil hayvanlar arasında yaygın olarak görülen viral bir enfeksiyon hastalığı olarak da bilinir ve dünya genelinde nesli tükenme tehlikesi altında olan türler için bir koruma tehdidi oluşturmaktadır (McCarthy ve ark 2007, Martella ve ark 2010, Gilbert ve ark 2014). Hatta yakın zamanda, farklı etçil türler için sürekli bir tehdit oluşturmaları ve köpek dışındaki etçillerde sıkça belgelenen salgınlar nedeniyle virusun adının “Etçillerin Distemper Virus (Carnivore Distemper Virus)” olarak değiştirilmesi önerilmiştir (Terio ve Craft 2013).

Canine distemper virus, 100–250 nm çapında tek sarmallı (ssRNA) bir RNA virusudur. CDV, lipoprotein bir zarfla çevrili olup, 15.690 nükleotid uzunluğunda, segmentlenmemiş negatif sarmallı bir RNA genomuna sahiptir. Bu genom, tek bir zarfla ilişkili protein matriks (M), iki glikoprotein; hemaglutinin (H) ve füzyon (F) proteinleri, iki transkriptaz ile ilişkili protein; fosfoprotein (P) ve büyük protein (L) ile viral RNA'yı kapsülleyen nükleokapsid (N) proteinini kodlayan altı gen içerir. CDV genomunda başlıca genlerin dizilimi 3'-N-P-M-F-H-L-5' şeklindedir ve her biri UTR'ler ile ayrılmıştır (Loots ve ark 2017). Bu altı genin her iki yanında, transkripsiyon ve replikasyon için hayati öneme sahip iki kontrol bölgesi bulunur: yaklaşık 52 nükleotid uzunluğunda olan 3' ekstrasistronik bölge “leader” ve yaklaşık 38 nükleotid uzunluğunda olan 5' ekstrasistronik bölge “trailer” olarak adlandırılır (Lamb ve Parks 2013, Marcacci ve ark 2014). CDV'nin yalnızca bir serotipi tanımlanmış olmakla birlikte, H proteini üzerindeki genetik varyasyonlara bağlı olarak birçok genotipin eşzamanlı olarak dolaşımda olduğu bilinmektedir (Harder ve Osterhaus 1997, Ke ve ark 2015). Dizi analizleri, H proteininin coğrafi bölgelere bağlı olarak genetik sürüklenmeye uğradığını ve suşların Amerika 1 (ticari aşı suşlarının çoğunu içeren), Amerika 2, Asya 1 ve 2, Avrupa/Güney Amerika 1, Avrupa yaban hayatı,

Güney Amerika 2 ve 3, Arktik, Rockborn-benzeri, Afrika ve Afrika 2 olmak üzere çeşitli filogenetik dallara ayrıldığını göstermektedir (Ke ve ark 2015, Panzera ve ark 2015, Martinez-Gutierrez ve Ruiz-Saenz 2016). Genotipler, aynı filogenetik dal içinde yer alan ve H proteininde %95'in üzerinde amino asit benzerliği gösteren suşlar temel alınarak tanımlanmaktadır (da Fontoura Budaszewski ve ark 2014). H proteinine karşı gelişen bağışıklık yanıtı, CDV enfeksiyonunun önlenmesinde kritik rol oynadığından, bu protein hem viral polimorfizmin incelenmesinde hem de moleküler epidemiyolojik araştırmalarda önemli bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Martella ve ark 2006).

Canine distemper virus son derece bulaşıcıdır ve damlacık şeklinde büyük partiküllü aerosol yoluyla yayılır. Köpekler genellikle subklinik ya da klinik olarak enfekte hayvanların saçtığı oro-nazal salgılarla temas yoluyla CDV'ye maruz kalır. Virus, enfeksiyonun erken aşamasında üst solunum yolu ve tonsillerdeki lenfoid dokularda bulunan monositleri enfekte eder ve ardından lenfatik sistem ve kan yoluyla tüm retiküloendotelyal sisteme yayılır. Enfeksiyondan sonraki ilk 24 saat içinde CDV, doku makrofajlarında çoğalır ve bu hücreler aracılığıyla lokal lenfatikler yoluyla tonsillere ve bronşiyal lenf düğümlerine ulaşır. Enfeksiyondan sonraki 4. ila 6. günlerde virus, dalak lenfoid folliküllerinde, mide ve ince bağırsakların lamina propriadaki bağırsakla ilişkili lenfoid dokusunda, mezenterik lenf düğümlerinde ve karaciğerdeki Kupffer hücrelerinde çoğalır (Sykes 2022, Dik ve ark 2023b).

Viral hemagglutinin, konak hücre yüzeyinde bulunan ve insanlarda CD150 olarak tanımlanan "signaling lymphocytic activation molecule" (SLAM) adlı moleküle bağlanır. SLAM, immünoglobulin süper ailesine ait membran glikoproteinidir ve CDV ile diğer morbillivirusların hücreye girişinde kritik rol oynar; hastalığın patogenezinde anahtar bir moleküldür. SLAM; olgunlaşmamış timositler, aktifleşmiş lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilir. Virus, özellikle CD4+ T hücreleri olmak üzere lenfosit popülasyonunun önemli bir kısmını doğrudan tahrip eder; bu yıkım kan, tonsiller, timus, dalak, lenf düğümleri, kemik iliği, mukozayla ilişkili lenfoid doku ve karaciğerdeki Kupffer hücrelerinde gerçekleşir (Von Messling ve ark 2004, Yanagi ve ark 2006, Von Messling ve ark 2006, Beineke ve ark 2009). Lenfositlerin büyük ölçüde tahrip edilmesi, enfeksiyondan birkaç gün sonra ortaya çıkan başlangıç lenfopenisine ve geçici ateşe yol açar (Kumagai ve ark 2004, Von Messling ve ark 2006).

Bağışıklık yanıtı minimal veya yok denecek kadar az olan hayvanlarda, CDV'nin iki klinik şekli akut sistemik form ve kronik nörolojik form olarak ayırt edilebilir (Loots ve ark 2017). Akut sistemik hastalık, enfeksiyondan 2–3 hafta sonra ortaya çıkar (Williams 2001). Virus, vücutta çoğalmaya ve yayılmaya

devam ederek şiddetli klinik belirtilere yol açar. Bu belirtiler arasında ateş, mukopürülan okülonazal akıntı, öksürük, dispne, depresyon, iştahsızlık, kusma ve ishal (kanlı olabilir) yer alır. Enfeksiyonun bu aşamasında virus, vücudun her salgı ve atığında bulunabilir. Nörolojik belirtiler, sistemik hastalıkla aynı anda veya 2–3 hafta içinde takip edebilir. Belirtiler, etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak ilerleyici ve çeşitli olup, genellikle anormal davranış, nöbetler veya krizler, ağızda sakız çiğneme hareketleri, körlük, serebellar ve vestibüler belirtiler, parezi veya felç, koordinasyon bozukluğu ve daireler çizme gibi durumları içerir. Merkezi sinir sisteminde enfeksiyon, akut demiyelinizasyona yol açar ve çoğu hayvan, enfeksiyondan 2–4 hafta sonra ölür. CDV'nin bağışıklık sistemi zayıflatıcı doğası nedeniyle, klinik belirtiler genellikle deri ve solunum yollarındaki ikincil bakteriyel enfeksiyonlarla kötüleşir (Loots ve ark 2017).

Canine distemper virus'un hızlı seyri, yüksek bulaşıcılığı ve mortalite oranı nedeniyle, hastalığın ölüm öncesi (ante-mortem) tanısı klinik ve epidemiyolojik açıdan kritik öneme sahiptir.

CDV'nin ilk tanısı çoğunlukla enfeksiyonla ilişkili klinik belirtilerin tanımlanmasına dayanır. Ancak, bu tanı şekli, hastalığın çok çeşitli klinik belirtileri nedeniyle sorunlu ve zorlayıcıdır. Rabies, kedi panlökopenisi, coronavirus, toksoplazmoz, bakteriyel enteritler ve parvovirus gibi solunum, nörolojik ve/veya gastrointestinal belirtilerle diğer hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Evcil hayvanlarda CDV'nin tespiti için birkaç serolojik ve immünolojik tanı testi geliştirilmiştir. Yaban hayatındaki CDV enfeksiyonunun tanısı, laboratuvar testleri için örneklerin alımı ve soğukta saklanmasıyla ilgili zorluklar nedeniyle daha zordur. Tanı, çoğunlukla histopatoloji ve immünolojik doku boyaları kullanılarak post mortem doğrulanır (Loots ve ark 2017). CDV'nin virus tespiti için yapılan testlerde (RT-PCR), farklı anatomik bölgelerden alınan çeşitli örneklerin, örneğin kan, idrar, konjunktival sürüntüler ve santral sinir sıvısı (CSF) gibi kombinasyonlarla test edilmesi, duyarlılığı artırabilir (Sykes 2022).

CDV tedavisi büyük ölçüde destekleyici tedavi şeklinde yapılmaktadır. Destekleyici tedavi, esas olarak yoğun bakım, sıvı takviyesi ve sistemik vasküler destek, beslenme ve ikincil bakteriyel enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesine odaklanır. Destekleyici bakım ve ikincil enfeksiyonların tedavisi, viral enfeksiyonun seyrini tamamlaması sürecinde önemlidir (Newbury 2021).

Tüm köpeklerin ve yavru köpeklerin, barınağa kabul edilme zamanında veya öncesinde aşılınması, CDV'nin barınaklarda hastalığa yol açmasını önlemenin muhtemelen en önemli yöntemidir. CDV için mevcut iki tip modifiye canlı viral (MLV) CDV aşısı ve rekombinant (r) CDV aşısı bulunmaktadır. CDV için modifiye canlı virus aşılı, uygulanmasından sonra hızla güçlü ve koruyucu

bağışıklık oluşturarak en etkili aşılar arasında yer alır. Yine de, aşılama, önlemeye odaklanan planlama ve yönetim stratejileriyle birleştirilmelidir (Newbury 2021).

Sonuç olarak, köpeklerde gastrointestinal sistemi etkileyen viral hastalıklar, klinik seyirleri, bulaşma yolları ve neden oldukları sistemik etkiler açısından veteriner hekimlikte önemli bir yer tutmaktadır. Parvovirus, coronavirus, rotavirus, adenovirus ve distemper virus gibi etkenler özellikle genç, aşısız veya bağışıklık sistemi zayıf bireylerde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu enfeksiyonların erken tanısı, uygun destekleyici tedavilerin uygulanması ve hastalığın yayılmasının önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, enfeksiyonların çoğuna karşı etkili aşıların bulunması, koruyucu hekimliğin rolünü ön plana çıkarmaktadır. Köpeklerde gastrointestinal viral hastalıklarla mücadelede kapsamında uygulanan aşılama programları, hijyenik önlemler ve bilinçli hayvan yetiştiriciliği hastalıkların yayılmasının önlenmesinde ve hayvan sağlığının korunmasında temel unsurlar olarak da değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- Altman, K.D., Kelman, M. & Ward, M.P. (2017). Are vaccine strain, type or administration protocol risk factors for canine parvovirus vaccine failure?. *Veterinary Microbiology*, 210, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.08.019>
- Avcı, O., Bulut, O., Yapıcı, O., Şimşek, A., Hasırcıoğlu, S., Yavru, S., Kale, M., Dik, I. & Atlı, K. (2013). Köpeklerde Canine Parainfluenza Virus Tip 2 Nin İmmunfloresan İle Araştırılması. *Eurasian Journal Of Veterinary Sciences*, 29(2), 87-91
- Avcı, O., Yavru, S., Kale, M., & Dik, I. (2015). Determination of presence of canine coronavirus in shelter dogs. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 31(3), 184-187. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2015310977>
- Balboni, A., Dondi, F., Prosperi, S., & Battilani, M. (2015). Development of a SYBR Green Real-Time PCR Assay With Melting Curve Analysis for Simultaneous Detection and Differentiation of Canine Adenovirus Type 1 and Type 2. *Journal of Virological Methods*, 222, 34-40. doi: 10.1016/j.jviromet.2015.05.009
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F., & Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary immunology and immunopathology*, 127 (1-2), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.09.023>.
- Benetka, V., Kolodziejek, J., Walk, K., Rennhofer, M., & Möstl, K. (2006). M gene analysis of atypical strains of feline and canine coronavirus circulating in an Austrian animalshelter. *Veterinary Record*, 159(6), 170-175. <https://doi.org/10.1136/vr.159.6.170>
- Binn, L. N., Lazar, E. C., Keenan, K. P., Huxsoll, D. L., Marchwicki, R. H., & Strano, A. J. (1974). Recovery and characterization of a coronavirus from military dogs with diarrhea. *Proceedings Annual Meeting of the United States Animal Health Association*, 78, 359-366.
- Bru, T., Salinas, S., & Kremer, E. J. (2010). An Update on Canine Adenovirus Type 2 and its Vectors. *Viruses* 2, 2134–2153. <https://doi.org/10.3390/v2092134>
- Brunet, S., Toulemonde, C., Cariou, C., Tedeschi, L., Tuailon, S., Colombet, G., & Minke, J. (2007). Efficacy of vaccination with a canine parvovirus type 2 against a virulent challenge with a CPV type 2c (Glu426). *In Proceedings of the international parvovirus meeting* (p. OC03), Sept 27-28, Bari, Italy.
- da Fontoura Budaszewski, R., Pinto, L. D., Weber, M. N., Caldart, E. T., Alves, C. D. B. T., Martella, V., & Canal, C. W. (2014). Genotyping of canine distemper virus strains circulating in Brazil from 2008 to 2012. *Virus Research*, 180, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.024>

- Buonavoglia, A., Pellegrini, F., Decaro, N., Galgano, M., & Pratelli, A. (2023). A one health perspective on canine coronavirus: A wolf in sheep's clothing?. *Microorganisms*, 11(4),921.<https://doi.org/10.3390/microorganisms1104091>
- Burek, K. A., Gulland, F. M., Sheffield, G., Beckmen, K. B., Keyes, E., Spraker, T. R., & Trites, A. W. (2005). Infectious disease and the decline of Steller sea lions (*Eumetopias jubatus*) in Alaska, USA: insights from serologic data. *Journal of Wildlife Diseases*, 41(3), 512-524. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-41.3.512>
- Bulut, O., Yapici, O., Avci, O., Simsek, A., Atli, K., Dik, I., ... & Mamak, N. (2013). The serological and virological investigation of canine adenovirus infection on the dogs. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 587024.
- Carré, H. (1905). Sur la maladie des jeunes chiens. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*.140(689–690): 1489–91.
- Chaturvedi, U., Tiwari, A. K., Ratta, B., Ravindra, P. V., Rajawat, Y. S., Palia, S. K., & Rai, A. (2008). Detection of canine adenoviral infections in urine and faeces by the polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, 149(2), 260-263. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.01.024>
- Choi, J. W., Lee, H. K., Kim, S. H., Kim, Y. H., Lee, K. K., Lee, M. H., & Oem, J. K. (2014). Canine adenovirus type 1 in a fennec fox (*Vulpes zerda*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 45(4), 947-950. <https://doi.org/10.1638/2013-0286.1>
- Cowdry, E. V., & Scott, G. H. (1930). A Comparison of Certain Intranuclear Inclusions found in the Livers of Dogs without History of Infection with Intranuclear Inclusions Characteristic of the Action of Filtrable Viruses. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*,9, 1184–96.
- De Grazia, S., Martella, V., Giammanco, G. M., Gòmara, M. I., Ramirez, S., Cascio, A., & Arista, S. (2007). Canine-origin G3P [3] rotavirus strain in child with acute gastroenteritis. *Emerging infectious diseases*, 13(7), 1091. <https://doi.org/10.3201/eid1307.070239>
- Decaro, N., & Buonavoglia, C. (2011). Canine coronavirus: not only an enteric pathogen. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 41(6), 1121. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.07.005>. Epub 2011 Sep 29.
- Decaro, N., Campolo, M., Elia, G., Buonavoglia, D., Colaianni, M. L., Lorusso, A., & Buonavoglia, C. (2007). Infectious canine hepatitis: an “old” disease reemerging in Italy. *Research in Veterinary Science*, 83(2),269-273. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.11.009>

- Decaro, N., Martella, V., & Buonavoglia, C. (2008). Canine adenoviruses and herpesvirus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(4), 799-814. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.02.006>
- Decaro, N., Mari, V., Elia, G., Lanave, G., Dowgier, G., Colaianni, M. L., & Buonavoglia, C. (2015). Full-length genome analysis of canine coronavirus type 1. *Virus research*, 210, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.07.018>
- Dik, I., & Şimşek, A. (2021). Comparison of different diagnostic methods in detection of canine parvovirus infection. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 37, 76-81 <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2021.329>
- Dik, I., Oz, M. E., Avci, O., & Simsek, A. (2022). Determination of canine parvovirus variants in puppies by molecular and phylogenetic analysis. *Pakistan Veterinary Journal*, 42, 271-275.
- Dik, I., Aslım, H.P. (2022) Animal Health Perspectives, Volume 2, “Important Viral Diseases of Wild Carnivores”, Unique Scientific Publishers.
- Dik, I., Aslım, H. P., & Bulut, O. (2023a). Evaluation of the Performance of Diagnostic Methods of Canine Parvovirus-2 and Canine Enteric Coronavirus Infections under Different Storage Conditions and Determination of Molecular Characterization. *Eurasian Journal of Veterinary Science*, 39(4), 156-163. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2023.412>
- Dik, I., Hatipoglu, D., & Gulersoy, E. (2023b). Comparison of some cytokines, acute phase proteins and citrulline levels in healthy and canine distemper infected dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 85(1), 76-82.
- Dik, I., Gulersoy, E., & Simsek, A. (2024). Importance of Biomarkers and Cytokines in the Prognosis of Canine Parvovirus Infection. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(3), 875-881. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2024.214>.
- Dong, B., Zhang, X., Bai, J., Zhang, G., Li, C., & Lin, W. (2022). Epidemiological investigation of canine coronavirus infection in Chinese domestic dogs: A systematic review and data synthesis. *Preventive Veterinary Medicine*, 209, 105792. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105792>. E pub 2022 Oct 26
- Dowgier, G., Lahoreau, J., Lanave, G., Losurdo, M., Varello, K., Lucente, M. S., & Decaro, N. (2018). Sequential circulation of canine adenoviruses 1 and 2 in captive wild carnivores, France. *Veterinary microbiology*, 221, 67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.05.025>
- Dowgier, G., Mari, V., Losurdo, M., Larocca, V., Colaianni, M. L., Cirone, F., & Decaro, N. (2016). A duplex real-time PCR assay based on TaqMan technology for simultaneous detection and differentiation of canine adenovirus types 1 and 2. *Journal of Virological Methods*, 234, 1-6.

- Fishman, B., & Scarnell, J. (1976). Persistence of Protection After Vaccination Against Infectious Canine Hepatitis Virus (CAV/1). *Veterinary Record*, 99, 509. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.99.25-26.509>.
- Gilbert, M., Miquelle, D. G., Goodrich, J. M., Reeve, R., Cleaveland, S., Matthews, L., & Joly, D. O. (2014). Estimating the potential impact of canine distemper virus on the Amur tiger population (*Panthera tigris altaica*) in Russia. *Plos one*, 9(10), e110811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110811>
- Green, R. G., Ziegler, N. R., Green, B. B., & Dewey, E. T. (1930). Epizootic fox encephalitis. I. General description. *American Journal of Epidemiology*, 12(1), 109-129. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115259>
- Gülbahçe, R., Palancı, H. S., Dik, I., Baş, T., & Bulut, O. (2025). Evaluation of Canine parvovirus-2 case observed in a Toy Poodle breed dog. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*, 9(1), 23-29.
- Harder, T., & Osterhaus, A. (1997). Canine distemper virus-a morbillivirus in search of new hosts?. *Trends in microbiology*, 5(3), 120-124. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01010-X](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01010-X)
- Hasırcıoğlu, S., & Aslım, H. P. (2022). Comparative Detection of Canine Parvovirus by Differential PCR, Conventional PCR and Nested PCR tests: Detecting Antigenic Variants by Differential PCR. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(2), 254-259.
- Hasırcıoğlu, S., Aslım, H. P., Kale, M., Bulut, O., Koçlu, O., & Orta, Y. S. (2023). Molecular characterization of carnivore protoparvovirus strains circulating in cats in Turkey. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 43, 1-8.
- Henderson, B., & Wilson, M. (1998). Commensal communism and the oral cavity. *Journal of dental research*, 77(9), 1674-1683. <https://doi.org/10.1177/00220345980770090301>
- Hongmei Guo, C. W., & Ruiliang, Z. (2010). Isolation and Identification of the Canine Adenovirus 1 From Fox. *Acta Agriculturae Boreali-Sinica*. 19, 35–39. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-1389.2010.10.007>
- Hu, R. L., Huang, G., Qiu, W., Zhong, Z. H., Xia, X. Z., & Yin, Z. (2001). Detection and Differentiation of CAV-1 and CAV-2 by Polymerase Chain Reaction. *Veterinary Research Communications*, 25, 77–84. <https://doi.org/10.1023/a:1006417203856>
- Ip, W. H., & Dobner, T. (2020). Cell Transformation by the Adenovirus Oncogenes E1 and E4. *FEBS Letters*. 594, 1848–1860. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13717>.
- Kang, B. K., Song, D. S., Jung, K. I., Lee, C. S., Park, S. J., Oh, J. S., & Park, B. K. (2007). Genetic characterization of canine rotavirus isolated from a puppy in

- Korea and experimental reproduction of disease. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19(1), 78-83. <https://doi.org/10.1177/104063870701900112>.
- Ke, G. M., Ho, C. H., Chiang, M. J., Sanno-Duanda, B., Chung, C. S., Lin, M. Y., & Chu, P. Y. (2015). Phylodynamic analysis of the canine distemper virus hemagglutinin gene. *BMC Veterinary Research*, 11, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0491-9>
- Khatri, R., Poonam, M. H., & Minakshi, P. C. (2017). Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of canine parvovirus disease in dogs: A mini review abstract. *Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis* 6, 3, 2. <https://doi.org/10.4172/2325-9590.1000233>
- Kumagai, K., Yamaguchi, R., Uchida, K., & Tateyama, S. (2004). Lymphoid apoptosis in acute canine distemper. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(2), 175-181. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.175>
- Lamb, R.A., & Parks, G. (2013). Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM and Howley PM (editors). *Fields Virology*, 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 957–995.
- Lorusso, A., Decaro, N., Schellen, P., Rottier, P. J., Buonavoglia, C., Haijema, B. J., & de Groot, R. J. (2008). Gain, preservation, and loss of a group 1a coronavirus accessory glycoprotein. *Journal of Virology*, 82(20), 10312-10317. <https://doi.org/10.1128/jvi.01031-08>
- Loots, A. K., Mitchell, E., Dalton, D. L., Kotzé, A., & Venter, E. H. (2017). Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of general virology*, 98(3), 311-321. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000666>
- Ma, G. G., & Lu, C. P. (2005). Two genotypes of Canine coronavirus simultaneously detected in the fecal samples of healthy foxes and raccoon dogs. *Wei sheng wu xue bao= Acta microbiologica Sinica*, 45(2), 305-308.
- Marcacci, M., Ancora, M., Mangone, I., Teodori, L., Di Sabatino, D., De Massis, F., & Lorusso, A. (2014). Whole genome sequence analysis of the arctic-lineage strain responsible for distemper in Italian wolves and dogs through a fast and robust next generation sequencing protocol. *Journal of Virological Methods*, 202, 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2014.02.027>. Epub 2014 Mar 15.
- Markey, B., Leonard, F., Archambault, M., Cullinane, A., & Maguire, D. (2013). Clinical Veterinary Microbiology E-Book. *Elsevier Health Sciences*.
- Martella, V., Pratelli, A., Elia, G., Decaro, N., Tempesta, M., & Buonavoglia, C. (2001). Isolation and genetic characterization of two G3P5A [3] canine

- rotavirus strains in Italy. *Journal of virological methods*, 96(1), 43-49. [https://doi.org/10.1016/s0166-0934\(01\)00312-3](https://doi.org/10.1016/s0166-0934(01)00312-3).
- Martella, V., Cavalli, A., Pratelli, A., Bozzo, G., Camero, M., Buonavoglia, D., & Buonavoglia, C. (2004). A canine parvovirus mutant is spreading in Italy. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), 1333-1336. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1333-1336.2004>
- Martella, V., Cirone, F., Elia, G., Lorusso, E., Decaro, N., Campolo, M., ... & Buonavoglia, C. (2006). Heterogeneity within the hemagglutinin genes of canine distemper virus (CDV) strains detected in Italy. *Veterinary microbiology*, 116(4), 301-309. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.019>
- Martella, V., Bianchi, A., Bertoletti, I., Pedrotti, L., Gugiatti, A., Catella, A., & Buonavoglia, C. (2010). Canine distemper epizootic among red foxes, Italy, 2009. *Emerging infectious diseases*, 16(12), 2007. <https://doi.org/10.3201/eid1612.100715>
- Martinez-Gutierrez, M., & Ruiz-Saenz, J. (2016). Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC veterinary research*, 12, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0702-z>.
- McCarthy, A. J., Shaw, M. A., & Goodman, S. J. (2007). Pathogen evolution and disease emergence in carnivores. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 274(1629), 3165-3174 <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0884>
- Mia, M. M., & Hasan, M. (2021). Update on canine parvovirus infection: a review from the literature. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*, 7(2), 92-100. <https://doi.org/10.17582/journal.vsr/2021.7.2.92.100>
- Molnar, B., Duchamp, C., Möstl, K., Diehl, P. A., & Betschart, B. (2014). Comparative survey of canine parvovirus, canine distemper virus and canine enteric coronavirus infection in free-ranging wolves of central Italy and south-eastern France. *European journal of wildlife research*, 60, 613-624. <https://doi.org/10.1007/s10344-014-0825-0>
- Nandi, S., & Kumar, M. (2010). Canine parvovirus: current perspective. *Indian Journal of virology*, 21, 31-44. <https://doi.org/10.1007/s13337-010-0007-y>
- Nandi, S., Kumar, M., Mohapatra, T. K., & Ravishankar, C. (2013). Emergence of canine parvovirus-2 variants and its impact on vaccination. *World applied sciences journal*, 23(10), 1366-1376. <https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2013.23.10.1823>
- Newbury, S. (2021). Canine distemper virus. *Infectious disease management in animal shelters*, 256-273. <https://doi.org/10.1002/9781119294382.ch11>

- Palombo, E. A. (2002). Genetic analysis of Group A rotaviruses: evidence for interspecies transmission of rotavirus genes. *Virus genes*, 24, 11-20. <https://doi.org/10.1023/a:1014073618253>.
- Panzer, Y., Sarute, N., Iraola, G., Hernández, M., & Pérez, R. (2015). Molecular phylogeography of canine distemper virus: Geographic origin and global spreading. *Molecular phylogenetics and evolution*, 92, 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.06.015>
- Pepevnak, F. L., Taylor, P. A., & Walker, V. C. (1960). Infectious Canine Hepatitis Modified Live Virus Vaccine Produced in Ferret Kidney Cells. *Canadian Veterinary Journal*, 1, 186-193.
- Philippa, J. D. W., Martina, B. E. E., Kuiken, T., Van de Bildt, M. W. G., Osterhaus, A. D. M. E., Leighton, F. A., & van Herwijnen, R. (2004). Antibodies to selected pathogens in free-ranging terrestrial carnivores and marine mammals in Canada. *Veterinary Record*, 155(5), 135-140. <https://doi.org/10.1136/vr.155.5.135>.
- Polat, P.F., Şahan, A., Aksoy, G., Timurkan, M.O., Dinçer, E (2019). Molecular and restriction fragment length polymorphism analysis of canine parvovirus 2 (CPV-2) in dogs in southeast Anatolia, Turkey. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 86(1), 1-8. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v86i1.1734>.
- Pratelli, A. (2011). The evolutionary processes of canine coronaviruses. *Advances in virology*, 2011(1), 562831. <https://doi.org/10.1155/2011/562831>.
- Qi, S., Zhao, J., Guo, D., & Sun, D. (2020). A mini-review on the epidemiology of canine parvovirus in China. *Frontiers in veterinary science*, 7, 5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00005>
- Rabbani, A. H., Ullah, Q., Naseer, O., Raza, A. I., Shahid, M., Ali, S., & Khan, Y. R. (2021). Canine Parvo Virus: A Review on Current Perspectives in Seroprevalence, Diagnostics and Therapeutics. *Global Vet*, 23(2), 113-26. <https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2021.113.126>
- Ramidi, A., Ganji, V. K., Buddala, B., Yella, N. R., Manthani, G. P., and Putty, K. (2019). E3 Gene-Based Genetic Characterization of Canine Adenovirus-2 Isolated From Cases of Canine Gastroenteritis in India Revealed a Novel Group of the Virus. *Intervirology* 62, 216-221. <https://doi.org/10.1159/000507329>.
- Rimmelzwaan, G. F., Groen, J., Egberink, H., Borst, G. H. A., UytdeHaag, F. G. C. M., & Osterhaus, A. D. M. E. (1991). The use of enzyme-linked immunosorbent assay systems for serology and antigen detection in parvovirus, coronavirus and rotavirus infections in dogs in The Netherlands. *Veterinary microbiology*, 26(1-2), 25-40. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(91\)90039-i](https://doi.org/10.1016/0378-1135(91)90039-i).

- Robinson, A. J., Crerar, S. K., Sharma, N. W., Muller, W. J., & Bradley, M. P. (2005). Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus and canine herpesvirus in the European red fox (*Vulpes vulpes*) in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 83(6), 356-361. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2005.tb15634.x>
- Rosa, G. M., Santos, N., Grøndahl-Rosado, R., Fonseca, F. P., Tavares, L., Neto, I., & Duarte, A. (2020). Unveiling patterns of viral pathogen infection in free-ranging carnivores of northern Portugal using a complementary methodological approach. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 69, 101432. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101432>
- Schaer, M., Gaschen, F., & Walton, S. (2022). *Clinical Medicine of the Dog and Cat* (4th ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003254591>
- Schoehn, G., El Bakkouri, M., Fabry, C. M., Billet, O., Estrozi, L. F., Le, L., & Kremer, E. J. (2008). Three-dimensional structure of canine adenovirus serotype 2 capsid. *Journal of virology*, 82(7), 3192-3203. <https://doi.org/10.1128/JVI.02393-07>
- Seiradake, E., Henaff, D., Wodrich, H., Billet, O., Perreau, M., Hippert, C., & Kremer, E. J. (2009). The cell adhesion molecule “CAR” and sialic acid on human erythrocytes influence adenovirus in vivo biodistribution. *PLoS pathogens*, 5(1), e1000277. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000277>
- Squires, R. A. (2003). An update on aspects of viral gastrointestinal diseases of dogs and cats. *New Zealand veterinary journal*, 51(6), 252-261. <https://doi.org/10.1080/00480169.2003.36379>
- Sykes, J. E. (2013). Canine and feline infectious diseases. *Elsevier Health Sciences*.
- Sykes, J. E. (2022). *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*. *Elsevier Health Sciences*.
- Tabary, P. Z. (2020). New era in diagnosis and treatment of canine parvovirus. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 14(3), 1767-71.
- Terio, K. A., & Craft, M. E. (2013). Canine distemper virus (CDV) in another big cat: should CDV be renamed carnivore distemper virus?. *MBio*, 4(5), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/mBio.00702-13>
- Ulas, N., Ozkanlar, Y., Ozkanlar, S., Timurkan, M. O., & Aydin, H. (2023). Clinical and inflammatory response to antiviral treatments in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of veterinary science*, 25(1), e11. <https://doi.org/10.4142/jvs.23139>
- Verin, R., Forzan, M., Schulze, C., Rocchigiani, G., Balboni, A., Poli, A., & Mazzei, M. (2019). Multicentric molecular and pathologic study on canine adenovirus type 1 in red foxes (*Vulpes vulpes*) in three European countries. *Journal of Wildlife Diseases*, 55(4), 935-939. <https://doi.org/10.7589/2018-12-295>

- Von Messling, V., Milosevic, D., & Cattaneo, R. (2004). Tropism illuminated: lymphocyte-based pathways blazed by lethal morbillivirus through the host immune system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(39), 14216-14221. [https://doi.org/ 10.1073/pnas.0403597101](https://doi.org/10.1073/pnas.0403597101)
- Von Messling, V., Svitek, N., & Cattaneo, R. (2006). Receptor (SLAM [CD150]) recognition and the V protein sustain swift lymphocyte-based invasion of mucosal tissue and lymphatic organs by a morbillivirus. *Journal of virology*, 80 (12), 6084-6092. [https://doi.org/ 10.1128/JVI.00357-06](https://doi.org/10.1128/JVI.00357-06)
- Walker, D., Fee, S. A., Hartley, G., Learmount, J., O'Hagan, M. J., Meredith, A. L., & Philbey, A. W. (2016). Serological and molecular epidemiology of canine adenovirus type 1 in red foxes (*Vulpes vulpes*) in the United Kingdom. *Scientific reports*, 6(1), 36051. <https://doi.org/10.1038/srep36051>
- Williams, E.S. (2001). Canine distemper. In: Williams E and Barker IK (editors). *Infectious Diseases of Wild Mammals*. Ames, IA: Iowa State University Press, pp. 50–59.
- Yanagi, Y., Takeda, M., & Ohno, S. (2006). Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *Journal of General Virology*, 87(10), 2767-2779. [https://doi.org/ 10.1099/vir.0.82221-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.82221-0)
- Yang, D. K., Kim, H. H., Lee, E. J., Yoo, J. Y., Yoon, S. S., Park, J., & Kim, H. R. (2019). Recharacterization of the canine adenovirus type 1 vaccine strain based on the biological and molecular properties. *Journal of Bacteriology and Virology*, 49(3), 124-132. <https://doi.org/10.4167/jbv.2019.49.3.124>
- Yoon, S., Byun, J., Park, Y., Kim, M., Bae, Y., and Song, J. (2010). Comparison of the Diagnostic Methods on the Canine Adenovirus Type 2 Infection. *Basic and Applied Pathology*, 3, 52–56. [https://doi.org/ 10.1111/j.1755-9294.2010.01073.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-9294.2010.01073.x).
- Zhu, Y., Xu, J., Lian, S., Zhang, R., Hou, J., Wang, M., & Yan, X. (2022). Difference analysis between canine adenovirus types 1 and 2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 854876. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.854876>

2. Bölüm

Onkolitik Viroterapi

Hasan Sercan PALANCI¹, Oya BULUT²

GİRİŞ

Kanser müdahale edilmediğinde progresif bir süreçtir. İnsan ve veteriner hekimliğinde karşılaşılan doğal ölümün en yaygın nedenlerinden biridir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki pet hayvanlarındaki en ölümcül hastalıklar arasında yer almaktadır (Ahmed ve ark 2018).

İnsan hekimliğinde son yıllarda, hem cerrahi yöntemler hem de kemoterapi ve radyoterapi rejimlerindeki birçok gelişme sık görülen kanserler için sağkalım oranlarının iyileşmesine katkıda bulunmuştur. Ancak bu gelişmelere rağmen kanser, dünyadaki ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve 2018'de 9,6 milyon ölümlü vaka olduğu tahmin edilmektedir (WHO 2019).

Ondokuzuncu yüzyılda bir takım neoplastik oluşumların canlıda sebepsiz gerilemesi bilim insanlarında merak uyandıran bir gelişmeydi. Yapılan araştırmalarda viral bir enfeksiyon sonrası tümoral oluşumlarda bir takım gerilemeler olduğu tespit edildi. Böylece virüslerin neoplastik dokuları hedef alabildiği ortaya çıktı (Kelly ve Russell 2007).

Bilim adamları, klinik çalışmalarında kanser dokuları üzerinde çeşitli viral enfeksiyon modeli denemelerinde bulundu. Ancak vahşi virusların kontrolsüz halleri doğal olarak deneylerde ölüme yol açabiliyordu. Bu durum virusların terapötik kullanımını yönünde yapılan araştırmaları yavaşlattı (Kelly ve Russell 2007).

1990 yılında, Amerikalı bilim insanı William French Anderson 4 yaşında bir kız çocuğunun Nadir bir genetik bağışıklık sistemi bozukluğu olan ağır kombine immün yetmezlik (SCID) hastalığının ilk başarılı gen terapisi çalışmasını Gen mühendisliği yöntemiyle tasarlanan modifiye retroviral bir vektör kullanarak gerçekleştirdi (Misra 2013). Biyoteknolojik alandaki gelişmelerin bir yansıması olan bu başarı sayesinde tasarlanmış virus çalışmalarına ilgi tekrardan canlandı. Bu sayede rekombinant virusların kanser ve immünoterapi amaçlı kullanılması fikri tekrardan gündeme geldi.

¹ Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5408-9176

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2407-7390

Günümüzde rekombinant viruslar gen transferleri yanı sıra, biyolojik aktif moleküller üretmek, rekombinant aşılar hazırlamak, yabancı genleri hücre içinde izlemek, gen replasman sağaltım çalışmaları yapmak ve onkolitik viroterapi amacıyla kullanılmaktadırlar (Arda, 2015).

Onkolitik viroterapi, viruslar üzerinde çeşitli gen manipülasyon teknikleri kullanılarak amaca özel yeniden programlamayı ve bu tasarlanmış virüsleri vücuttaki malign tümör hücrelerini bulabilen ve yok edebilen terapötik ajanlara dönüştürmeyi hedefleyen bir tedavi yöntemidir (Ferguson ve ark 2012). Bu teknik, hekimlerin ilaç ya da cerrahi kullanmak yerine, bir hastanın hücrelerine bir gen yerleştirerek bir bozukluğu tedavi etmesine izin verebilir ya da direk kanser hücrelerini hedef olarak görüp onu yok edebilir.

Onkolitik viruslar (OV'ler) kanser tedavisinde güçlü yeni terapötik ajanlardır. Son 50 yılda, immünoterapi alanında çoklu malignitelere karşı etkili bir terapötik seçenek olarak da ortaya çıkmıştır. Bu yaklaşım normal neoplastik olmayan konakçı hücreleri korurken ve aynı zamanda antitümör bağışıklığını geri kazandırırken tümör dokularında seçici olarak çoğalmak ve lize etmek üzere tasarlanabilen OV'ler, tümörlerin tedavisi için yeni bir immünoterapötik yaklaşım sunar. Bununla birlikte, kapsamlı araştırmalara rağmen, onkolitik viroterapi solid tümörlere karşı sınırlı etkinlik göstermiştir. Virusun tropizminde hedefleme, genetik düzenleme, viral uygulama platformları, OV tabanlı gen terapisi ve kombinasyon stratejilerindeki son gelişmeler, onkolojide onkolitik viroterapi uygulamalarını genişletme potansiyeline sahiptir (Zheng ve ark 2019).

Veteriner hekimlikte onkolitik viroterapi alanında araştırmalar, genellikle köpek veya kedi kanseri vakaları için onkolitik virüslere kullanan çok sınırlı klinik çalışmalar olmakla birlikte özellikle araştırmalar beşeri hekimlik alanında yoğunlaşmaktadır. Bu bağlamda mevcut OV'leri test eden 118 klinik çalışma mevcuttur. Bugüne kadar 13 çeşit virüs araştırılmıştır ve çoğu onkolitik Adenoviruslar ve Herpesviruslar üzerine yapılan araştırmalardır (Zheng ve ark 2019).

Bu bölüm, kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olan onkolotikvirusların hem kanser tedavisinde sık kullanılan türlerini hem de bu virus türlerinin neoplastik hücrelere olan tropizm mekanizmalarını güncel veriler ışığında anlamak amacıyla hazırlandı.

ADENOVIRIDAE

Genellikle solunum yolu, konjonktivit, gastroenterit, sistit ve döküntülü hastalıklara neden olabilen Adenoviruslar kuşları, insanları, birçok memeliyi ve diğer organizmalarıda enfekte eder (Davison ve ark 2003, Bulut ve ark 2013).

Bu zarfsız, çift sarmallı DNA virusları, düşük patojenite seviyeleri ve nispi manipölasyon kolaylıkları nedeniyle kanser terapisi için terapötik vektör amacıyla tasarlanmaları artarak ilgi görmektedir. Ancak, adenovirusların terapötik bir aşı ajanı olarak rol alabilmesi, gen terapi veya onkolitikvirus amacıyla başarılı bir şekilde kullanılabilmesi bu virusların genetik yapılarına yapılacak olan doğru manipölasyonlar ile mümkündür (Baker ve ark 2018).

Onkolitik Adenoviruslar solid tümörlerin tedavisinde etkili ajanlar olma vaadi sunmaktadır. Onkolitik Adenoviruslarla tedavinin altında yatan kavram viral replikasyonu sınırlamak ve neoplastik dokuları hedef alarak kanserli hücre seçiciliğini sağlamaktır (Jiang ve ark 2006). Bu amaçla, virusları modifiye etmek için kullanılan ana stratejiler: esansiyel viral genlerde fonksiyonel delesyonlar; bu viral genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için kullanılan tümöre veya dokuya spesifik promoterler ve Adenovirusu kanser hücresi yüzeyine yönlendirmek için tropizm modifikasyonu manipölasyon çalışmalarında hedef alınır (Jiang ve ark 2006). Bahsi geçen uygulamalar doğrultusunda Onkolitik terapinin ilk klinik çalışmaları Çin’de gerçekleştirilmiştir. Tedavisi güç nasofaringeal kanserlerde genetik olarak modifeye edilmiş onkolitik Adenovirus mutantları kombine bir tedavi yöntemi ile kullanılmıştır ve bu yöntem Çin’de onaylanmıştır (Jiang ve ark 2006).

Adenovirus serotipleri nötralize edici antikorların çapraz reaktivite modellerine dayanılarak 7 alt gruba sınıflandırılmıştır. Bu virusların aynı alt grupta toplanan suşlarının doku tropizmleri ile patogenezi benzer olup 30-38kb boyutlarındaki genomları terapötik genleri taşıyabilecek bir kapasiteye sahiptir (Alemany 2014). Adenovirus alt gruplarının hücre/reseptör ilişkilerini bilmek virusun doku tropizmi hakkında ve viroterapide ki olası hedef hücre hakkında bilgi verir. Alt grup A,C,E,F Adenoviruslar, Cocksackie-Adenovirus Reseptörlerini (CAR) kullanır (Zhang ve Bergelson 2005). CAR kalp ve beyin dokunun ile birlikte özellikle epitel ve endotelial hücrelerde yoğundur. Yüksek CAR ekspresyonu, artan tümör proliferasyon ve diferansiyasyon kapasitesi ile ilişkili olma eğilimi göstermektedir (Persson ve ark 2006). Endometriyal adenokarsinom hücreleri ve akciğer squamoz karsinom hücrelerinin CAR ekspresyon seviyesi üzerine yapılan çalışmalarda mevcuttur. Ek olarak, adenovirüslerin endometriozis hücrelerini *in vitro* yöntemlerle etkili bir şekilde transfeke edebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar adenoviral gen terapisinin etkinliğinin hedef hücreler üzerindeki CAR ekspresyonu miktarına bağlı olduğundan önemlidir (Giaginisve ark 2008). CD46 hücre reseptörlerini kullanan B tipi adenoviruslar öncelikle oküler ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur, ancak bazı serotipleri böbrek hastalıkları ile ilişkilidir (Marttila ve ark 2005). CD46, başlangıçta C3b ve C4b kompleman ürünlerini inaktive eden

yaygın olarak eksprese edilen bir transmembran proteindir ve birçok insan patojeni bu reseptörü hücreye giriş reseptörü olarak kullanabilir (Joubert 2014). CD46'nın ekspresyonu normal hücrelerde düşüktür, ancak yumurtalık kanseri, meme kanseri, lenfoma, hepatosellüler karsinom, akciğer kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri gibi insan kanseri hücrelerinde ekspresyon seviyeleri artar (Do ve ark 2018). Muhtemelen CD46 ekspresyon seviyelerinde şekillenen bu yükseliş kanser hücrelerinin kompleman sistemden korumak için geliştirdiği bir yöntemdir, ancak CD46 ekspresyon seviyelerinin artması bu reseptöre bağlanan adenovirüsler için tumoraffinitesini artıran bir gelişmedir (Do ve ark 2018). Mesane kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada normal mesane dokusu ile kanserli mesane dokusu karşılaştırıldığında, kanserli dokunun genellikle hem CAR hem de CD46'yı aşırı ifade etti tespit edilmiştir. Yapılan değerlendirmede, bu dokularda CAR ekspresyonu hastalık progresyonu ile ilişkili bir korelasyon sergilemezken, CD46 ekspresyonu tümör derecesi, evresi ve risk derecesi ile ters korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Do ve ark 2018). Bu bilgiler ışığında mesane kanserinde CD46'yı hedefleyen adenoviral kanser gen terapisinin, özellikle düşük riskli mesane kanseri olan hastalarda, CAR hedefleyen onkolitik tedaviye oranla daha uygun bir tedavi seçeneği olduğu yapılan çalışmada gösterilmektedir (Do ve ark 2018).

Yapılan birçok çalışmada, tümör seçiciliğinin viral genlerin bir kısmı silinerek gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir (Jiang ve ark 2006, Giaginis ve ark 2008, Baker ve ark 2018). Bu yüzden Adenovirüslerin onkolitik tedavi için hücre/reseptör ilişkilerinin yanında replikasyonlarında rol oynayan gen bölgelerini, bu bölgelerin işlevlerini bilmek ve adenovirüsün, onkogeneز aşamasında önemli rol oynayan p53 tümör baskılayıcı gen ile ilişkisini anlamak başarılı bir şekilde tasarlanacak olan onkolitik bir vektor için önemlidir.

Adenovirüslerin replikasyonları HeLa hücre kültürlerinde yaygın olarak çalışılmıştır. Bir viral siklus yaklaşık 32-36 saatte gerçekleşmekte ve 10.000 virion üretilmektedir. Adenovirüs genomunda transkripsiyona uğrayan RNA'ların çoğu nükleusta işlenerek birbirinden ayrı birçok mRNA oluşturulur. Erken proteinler hücre büyümesini teşvik eder. Genomun replikasyonuna yol açan DNA polimeraz da bir erken gen ürünüdür. Erken transkripsiyonel olaylar, hücre büyümesini ve viral DNA replikasyonunu stimüle edebilecek gen ürünlerinin oluşumuna öncülük eder (Başustaoğlu 2010a). Adenovirüs genomu 4 erken evre gen ürününün (E1-E4) yanında 5 geç evre gen ürünü (L1-L5) ve kapsit proteinlerini ifade eden gen bölgelerinden oluşur (Li ve ark 2016). Virus replikasyonunun başlangıcında, E1 geni ilk olarak eksprese edilir ve daha sonra diğer genlerin ekspresyonu düzenlenir. E1A geninde 4 adet çok fonksiyonlu korunmuş gen bölgesi mevcuttur (CR1-CR4). Özellikle CR2 bölgesi, rb proteini

ile birleşerek virusun S fazına girişini ve viral DNA replikasyonunda önemli bir rol üstlenmektedir (Ferreon ve ark 2009, Wu ve ark 2021). Bu nedenle E1 gen bölgesi üzerinden yapılan manipulasyonlar adenoviral vektörlerde sıklıkla kullanılmaktadır (Li ve ark 2016). Örnek olarak Zhang ve ark. (2007) E1A geninin CR2 bölgesinden 24 bp'lık bir bölgeyi delesyona uğrattıkları bir çalışmada elde ettikleri bu vektörün normal hücrelere kıyasla hepatosellüler karsinoma (HCC) hatlarında daha çok sitotoksik etkiler sergilediğini göstermiştir (Zhang ve ark 2007). Adenovirüslerde E1A geni enfekte olan hücrenin mitozdaki G1 (Gap 1) fazından S (sentez) fazına geçişini teşvik eder. Bu durum konakta bulunan viral genomun replikasyonuna yol açar. Diğer taraftan enfekte hücreler viral replikasyonu durdurmak için p53 vasıtasıyla apoptozisi aktive etmeye çalışır. Apoptoz bloku yapamayan adenovirüsler normal hücrelerde replike olamazlar. Adenovirüsler bu yanıtı karşı sentezledikleri E1B proteinleri ile teşvik edilen apoptozisi bloklamaya çalışırlar ve böylece virus çoğalmaya devam eder (McLaughlin-Drubin ve Munger 2008). E1B geni 19-kDa ve 55-kDa'luk 2 farklı tümör antijeni kodlar. E1B-19 kDa proteini, Bcl-2 ile ilgili apoptoz inhibitörlerinin bir homologudur. E1B-19KDa proteininin, E1A ile indüklenen apoptozu p53'ten bağımsız bir şekilde inhibe ederek hücresel dönüşümü desteklediği gösterilmiştir (Zhang ve ark 2007). Diğer yandan E1b-55-kDa proteininde p53 stabilizasyonu yoluyla E1A apoptotik etkisini durdurabilir (Abudoureyimu ve ark 2019). E1B-55 kDa geni silinmiş adenovirus olan OXYN-15, baş ve boyun kanseri klinik çalışmalarında başarılı bir anti-kanser etki sergilemiştir (Khuri ve ark 2000). E1A geni çıkarılan mutantlar ($\Delta 24$, dl922-947 gibi) hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda E1B'si çıkarılan mutantlara göre daha yüksek onkolitik etki göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada da E1A'nın etkinliğini artırılmasına gidilmiştir. E1A etkinliğinin artırılması için p53 ekspresyon seviyeleri değiştirilebilir (Ticari vektör: Advexin, Introgen Therapeutics Inc.), bu sayede p53 yetersiz tümör hücrelerinde geç aşama replikasyonun arttırılması sağlanır (Koç ve Erol 2016).

p53 apoptozu veya hücre döngüsünü kontrol eden genleri koordine eden bir kontrol noktası gibi çalışır. Tümör baskılayıcı bir gendir. DNA hasarı bulunan hücrelerde hasarın onarılması için çeşitli genleri aktive ederek hücreyi G1 evresinde durdurur. Eğer hasar büyük ve onarılamayacak bir durumda ise p53 proapoptik proteini ve kofaktörü olan Bax'ın (Bcl-2-associated X protein) ekspresyon seviyesini artırarak hücreyi apoptozu yönlendirir (Chee ve ark 2013). Apoptoz hücre içi ve hücre dışı olaylarla tetiklenmektedir. Strese girmeyen, hasara uğramamış hücrelerde p53 konsantrasyonu belirlenmeyecek kadar azdır. Bcl-2 grubu proapoptik bir protein olan Bax seviyelerinin artması ile serbest haldeki Bax proteinleri mitokondri dışı membranına bağlanır ve bu

bağlanma mitokondrilerden sitoplazmaya sitokrom-c (Sit-c) salınmasına neden olur. Sit-c hücredeki apoptotik kaspaz zincirini başlatır ve bu sayede hücre apoptoza yönlendirilerek ortadan kaldırılması sağlanır. p53'te görülen fonksiyon bozuklukları sonucunda kanserleşme gerçekleşmektedir. Lenfoma, lösemi, sarkoma, beyin tümörleri ve karsinoma gibi birçok kanser türünde, p53 çoğunlukla inaktiftir. p53 fonksiyonunu bozan mutasyonlar tüm kanser çeşitlerinin neredeyse %50'sinde görülmektedir (Pınarbaşı 2010). Mutant p53 proteini bulunduran kanser hücreleri bulundurmayan kanser hücrelerine göre daha hızlı bölündükleri, diğer hücrelerden farklı olarak invazyon ve metastaz gerçekleştirdikleri yapılan birçok araştırmada da gösterilmiştir (Gülsar ve Ark 2016).

Adenovirüslerde, bazı gen ifadelerinin silinmesinin yanında, virus genomuna, virusun tümör hücreleri içinde replikasyonu sırasında ifade edilecek GM-CSF'yi (granülosit-makrofaj-koloni uyarıcı faktör) kodlayan bir gen de yerleştirilebilir. Bu şekilde tasarlanan transgenize bir adenovirüs ONCOS - 102, prelinik ve klinik melanom çalışmalarında kanser immünoterapisinde kullanılan ve antineoplastik bir ajan olan Pembrolizumab ile kombine bir şekilde kullanıldığında tümör hacminde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Kuryk ve ark 2019).

Son yıllarda adenovirus ile yapılan klinik denemelerde genellikle Human Adenovirus serotip 5 üzerine odaklanılmıştır. Bunun yanında yine birçok özgün olmayan adenoviral vektörler de geliştirilmiştir. Bu amaçla insanlar için geliştirilen, Canine adenoviral vektörlerin farelerde kullanılması ile dikkate değer veriler elde edilmiştir. Buna ek olarak Porcine ve Bovine adenovirüsler de çoğu insan hücre kültüründe etkili transdüksiyon meydana getirilmiştir (Koç ve Erol 2016).

ORTHOHERPESVIRIDAE

Güncel sınıflandırmadaki *Orthoherpesviridae* ailesi üyeleri (eski sınıflandırmaya göre *Herpesviridae* ailesi) 3 alt aile, 17 cins ve 118 virus türünü bünyesinde barındırmaktadır. Bu aileye ait viruslar *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae* alt ailelerine gruplandırılmıştır. Bu alt gruplar çok sayıda farklı virus türlerini ihtiva etmekte olup birçok sürüngen, kanatlı ve memeli türlerinin de içeren geniş bir konakçı aralığına sahiptir (ICTV2025a). Alphaherpesvirus alt ailesine giren insan patojeni Herpes simpleksvirus (HSV), onkolitik viroterapide kullanımı uygun olduğu kanıtlanmış, kanser hücrelerine seçici bir şekilde saldırmak amacıyla rekombinant DNA teknolojisi ile tasarlanan ilk virüslerden biridir. Bu virus aynı zamanda ameliyat edilemeyen melanoma tedavisinde kullanılan, Amerikan

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Talimogene laherparepvec (T-VEC) ismiyle onaylanan ilk onkolitik virustur (Youngve ark 2022).

Simplex virusların birtakım özellikleri onları onkolitik virus oluşturma açısından çekici bir vektör haline getirir. Birincisi, nörotropizmasına rağmen, HSV reseptör çeşitliliği yüzünden farklı konakçı hücreleri enfekte etme yeteneğine sahiptir. İkincisi, replikasyonunu durdurmuş hücrelerde çoğalabilir ve transgenik ürünlerini mükemmel verimlilikle ifade edebilir (Shen ve Nemunaitis 2006). Üçüncüsü, HSV-1, 152 kb'lık, lineer, çift iplikli DNA genomuna sahiptir ve yaklaşık 80 proteini kodlamaya yetecek büyüklüktedir. Büyük bir genoma sahip olan virusun 30 kb kadarı manipülasyona açıktır ve bu genom enfekte edilen hücre kültürlerinde çoğalırken büyümesi için gerekli olmayan birçok genide kodlar (Macdonald ve ark 2012, Shen ve Nemunaitis 2006, Yavru ve ark 2015, Dik ve Aslım 2022). Bu durum küçük gen uzunluğuna sahip virusların aksine araştırmacıların virusun çoğalma yeteneğine kritik bir zarar vermeden onkolitik aktiviteyi arttırmak için genomu manipüle etmesine izin verir (Peters ve Rabkin, 2015). Son olarak Retroviruslardan farklı olarak, HSV, genomunu hücresel genomla birleştirmez (provirus), böylece ek mutajenez konusundaki endişeleri azaltır (Kuruppu ve Tanabe 2005).

HSV'ler (oHSV'ler) onkolitik bir virus tasarlamak için gen manipülasyonuna en çok uğratılan viruslardan biridir. Bu yüzden diğer virus ailesi üyelerine göre HSV'lerin replikasyon mekanizması, manipülasyona uğratılacak genlerin virus üzerindeki fonksiyonlarını ve patolojisine olan etkilerini anlamak için daha ayrıntılı bir şekilde anlatılacaktır.

Herpesviruslarda DNA replikasyonu viral faktörlerin katılımıyla hücresel RNA polimeraz II ile gerçekleşir. HSV'lerde bir hücrenin enfeksiyonu takiben, çok erken (α), erken (β) ve geç faz (γ) olarak adlandırılan herpesvirus proteinlerinin bir kaskadı üretilir. Çok erken protein ürünlerinden biri olan ICP4 proteini, hedef promotöre bağlı olarak RNA polimeraz II'nin aracılık ettiği transkripsiyon hızını artırıp, azaltarak regülatör bir görev alır (Smith ve ark1993). HSV-1 için çok önemli bir protein olan ICP0 çok erken gen ürünlerine başka bir örnektir. ICP0, E3 ubikuitin ile birlikte bir transkripsiyon aktivatörüdür. E3 ubikuitin, ligaz aktivitesi sayesinde transkripsiyonel regülasyon, hücre büyümesi, tümör oluşumu ve hipoksi sinyallemede rol alan çeşitli proteinlerin proteazom aracılı yıkımında önemli bir rol oynar (Nagel ve ark 2011). ICP0 konak interferon cevabının modülasyonunda da rol oynamaktadır. Bu yüzden, çeşitli hücresel antiviral tepkilerin üstesinden gelmekten de sorumludur. Viral litik enfeksiyonun verimli başlatılması ve nöronlarda latent olan virusun reaktivasyon için ICP0 gereklidir. ICP0 sentezlendiğinde, viral replikasyon, virionlardan veya latent HSV-1

genomlarından etkili bir şekilde başlatılır. Ayrıca ICP0, viral DNA ekspresyonunu, histon deasetilaz (HDAC) 1 ve 2'yi baskılayıcı kompleksi CoREST / REST'den ayırıp, viral gen ekspresyonunun erken ve geç aşamalara ilerlemesini de mümkün kılar. REST nöronal veya nöronal olmayan kökenli hücreler arasındaki gen ekspresyonundaki farklılıkları düzenleyen Nöronal Restriktif Susturucu Faktördür (NRSF) ve nöronal olmayan hücrelerde bulunur. ICP0'nun baskılayıcı faktörlerle kombine edilmesi nöronlarda herpes genlerin susturulabildiğini düşündürmektedir (Zhou ve ark 2013, Jiangve ark 2016).

Simplex virüslerde viral DNA sentezi için zorunlu olan yedi proteine ihtiyaç duyulur. Bunlar; UL9 (Replikasyon orijinli bağlayıcı protein), ICP8 (tek iplikli DNA [ssDNA] bağlayıcı protein), UL30 (DNA polimeraz), UL42 ve UL5 / UL8 / UL52 (Helicase/Primase)'dir. DNA sentezi ve replikasyon verimi için önemli olan bu viral 7 gen ürünü HSV genomunda kodlanır (Weller ve Coen, 2012). Diğer alfaherpesvirüslerde olduğu gibi HSV; nöronlar gibi bölünmeyen hücrelerde replikasyonu kolaylaştırmak için Timidin kinaz (UL23) enzimi kodlamaktadır. DNA polimeraz ve Timidin kinaz(TK) erken protein ürünlerindendir ve TK aktivitesi virülanslık ile ilişkilidir (Schnitzlein ve ark 1995).

Ayrıca Herpesvirüslerin hücre apoptik yollarına da müdahale ettiği düşünülmektedir. Enfeksiyondan 3 ila 6 saat sonra çeşitli anti-apoptotik HSV proteinleri (ICP4, ICP22, ICP17, ICP34.5, US3, US5, US6, UL14 ve HSV-2'nin ICP10'u) ve LAT apoptik süreci inhibe eder ve replikasyon döngüsü tamamlanana kadar hücre sağ kalımını korur (Pásztor2014).

Tablo 1. HSV DNA replikasyonunda işlev gören genler (Weller ve Coen, 2012)

Gen	Alternatif Kısaltma	Ana Fonksiyonu	Kültür Hücrelerinde DNA Sentezi İçin Zorunlumu
UL9	OBP	Origin-binding protein, helicase	Evet
UL30	Pol	Catalytic subunit of DNA polymerase	Evet
UL42		Processivity subunit of DNA polymerase	Evet
UL5		Subunit of helicase/primase; contains helicase motifs	Evet
UL8		Subunit of helicase/primase; interacts with other proteins	Evet
UL52		Subunit of helicase/primase; contains primase motifs	Evet
UL29	ICP8	Single-strand DNA-binding protein Single-strand annealing protein	Evet
UL23	TK	Thymidinekinase	Hayır
UL39	RR1,ICP6	Largesubunit of ribonucleotidereductase	Hayır
UL40	RR2	Small subunit of ribonucleotide reductase	Hayır
UL2	UNG	Uracil-DNA glycosylase	Hayır
UL50	dUTPase	Deoxyuridine triphosphatase	Hayır
UL12	5'-3' Exo	Alkaline nuclease; interacts with ICP8 Viral recombinase	Hayır

HSV-1 genomunun, güvenli bir şekilde tümör hedefleme özgünlüğünü sağlamak için HSV replikasyonunda bahsedilen genlerin bir kısmının yanında silinebilen veya mutasyona uğratılabilen başka gen bölgeleride mevcuttur. Özellikle replikasyon bakımından kusurlu vektörlerin üretilmesi ICP0, ICP4, ICP22, ICP27 ve ICP47 gibi bir veya birden fazla erken gen ürünlerinin (IE) bozulmasıyla gerçekleştirilebilir (Ma ve ark 2018).

Örnek olarak, ICP6 (UL39) genini hedef alarak tasarlanan ve böylece viral ribonükleotit redüktazda kusurlu olan HSV-1 mutantları hem tercihen ribonükleotidil redüktaz ve nükleotit miktarları fazla olan tümör hücrelerinde

replikasyon olur hem de, azalmış nörovirülans sergiler ve asiklovir ile gansiklovire karşı aşırı duyarlıdır. Bununla birlikte, ICP4 delesyonu ile oluşturulan vektörler, bölünemeyen hücrelerde replike olamazlar ve Ratlarda merkezi sinir sistemine (MSS) güvenle enjekte edilebilirler (Kuruppu ve Tanabe, 2005).

Kanser hücreleri DNA replikasyonu için normal hücrelere kıyasla fazla miktarda nükleotid havuzu ihtiva eder. HSV-1, yeterli nükleotid havuzu bulunmayan, bölünmeyen hücrelerde virus replikasyonuna izin veren timidin kinaz (UL23), ribonükleotit redüktaz (UL39), urasil DNA glikosilaz, γ 34.5 gibi gen bölgelerini barındırır. Bu genlerdeki mutasyonlar viral patojeniteyi hafifletir ve virusun bölünen hücrelere afinitesini sağlar (Peters ve Rabkin 2015).

Onkolitik tedavi için tasarlanan ilk HSV rekombinantlarından biri γ 34.5 nörovirülans geninin silinmesiyle elde edilen bir vektördür. γ 34.5 delesyona uğratılmış viral vektörler, mevcut klinik denemelerde en çok araştırılan Faz I ve II denemelerini tamamlamış vektörlerdir (Wilcox ve Longnecker 2016). γ 34.5 gen ürünü sayesinde konak hücrenin apoptoza girişi ile konakçı hücrenin protein sentezini durdurması engellenir. Bu sayede transkripsiyon devam eder ve virüsün üremesinin sürekliliği sağlanmış olur. γ 34.5 geninin silinmesi konakçı anti-tümör tepkisini etkili bir şekilde indükler, virüsü normal hücrelerde çoğaltamayacak hale getirirken kanser hücrelerinde çoğalabilmektedir ve böylece seçici onkolitik aktivite ile düşük patojenite sağlamaktadır (Ma ve ark 2018).

HSV'nin tümör seçiciliğinde γ 34.5 genine ilaveten US11 gen bölgesine etki eden manipülasyonlarda mevcuttur. ICP47 genine yapılan bir delesyon ayrıca, komşu US11 geninin erken ekspresyonu ile sonuçlanır, bu da kanser hücrelerinde gelişmiş viral replikasyona neden olur (Fukuhara ve ark 2016). Aynı zamanda IL-2, IL-12, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi immünoestimülatör genler vektörlere ilave edilerek onkolitik etkinin yanında immünmodülatör bir yanıtta oluşturulabilir. T-VEC, bu bilgiler ışığında multimodal terapötik mekanizmalar yoluyla tümörün yok edilmesini maksimuma çıkarmak için tasarlanmıştır (Conry ve ark 2018).

Çoklu gen delesyonlarına sahip başka bir HSV-1 mutanti, R7020' HSV-1 genomunun ICP34.5 ve endojen TK gen bölgelerinde 15 kb'lik bir delesyonla oluşturuldu ve Asiklovir (ACV) ile Gansiklovir'e (GCV) duyarlı bir onkolitik vektör elde edildi. *In vitro* ve insan gliomalı hayvan modellerinde yapılan çalışmalar TK gen bölgesi kusurlu tasarlanan HSV-1 vektörünün antitümör aktivitesini göstermiştir ve primatlar üzerinde yapılan ve insanlar üzerinde uygulanan sınırlı aşı denemelerinde dikkate değer bir güvenlik profili ile sonuçlanmıştır (Shen ve Nemunaitis, 2006).

Tablo 2. Klinik uygulamalarda kullanılan bazı oHSV'ler (Ma ve ark 2018).

oHSV Vektör İsimleri	Gen Manipülasyon Bölgesi	Açıklama	Klinik Uygulama
Dlsptik	TK~(UL23)	UL23 delesyonu	Malignant İnsanglioması
hrR3	UL39	UL39'da LacZ (β -galaktosidaz) eklenmesi	Pankreatik kanser; Kolon karsinoma; Karaciğer kanseri
HSV1716	ICP34.5	ICP34.5'in her iki kopyasında da delesyon	Glioblastoma multiforme; anaplastik astrositoma oral squamous hücrekarsinomu
R3616	ICP34.5	ICP34.5'in iki kopyasının silinmesi	Pankreatik kanser; kolon karsinoma
G207	ICP34.5	ICP34.5'in iki kopyasını silinmesi; Escherichia coli LacZ'nin sokulması	Prostat adenokarsinoma; glioblastoma; hepatosellularkarsinoma; kolorektal kanser
R7020 (NV1020)	UL23, UL55, UL56, RL1, RL2, RS1	UL23'ün yanısıra UL55, UL56 ve RL1, RL2 ve RS1'in bir kopyasını kodlayan bölgenin silinmesi (RS1 promotörü olmasa da).	Pankreatik kanser; kolon karsinoma; meme kanseri; plevral kanser.
G47 Δ	RL1, UL39, US11, US12	US12 bölgesinin US11'çakışan promotöründelesyonu	Prostat adenokarsinoma; glioblastoma; rectal kanser; nasofaringeal karsinoma; meme kanseri
OncoVexGM-CSF	ICP34.5 and ICP47	ICP34.5 geninin ve viral ICP47 genlerinin iki kopyasının silinmesive GM-CSF'ün yerleştirilmesi	Meme kanseri; başveboyunkanseri; gastrointestinal kanserler;malignant melanoma
HF10	UL53, UL54, UL55, UL56	UL56'nın kendiliğindensilinmesini nyanısıra UL53, UL54 ve UL55'in kopyalanması	Meme kanseri; malignant melanoma; pankreatikkanser
DM33	ICP34.5	γ -34.5 ve LAT gen bölgelerindelesyonu	İnsan glioma ve glioma hücrehatları

Onkolitik herpesviruslarda sadece HSV-1 üzerinde çalışılmamıştır. Equineherpesvirus type-1 glikoprotein I (gI) ve glikoprotein E (gE) bölgeleri virüsü zayıflatmak amacıyla delesyona uğratılmıştır ve bu şekilde zayıflatılmış bir EHV-1'in, birçok insan glioma hücre hattında çoğaldığı ve tumor hücrelerini öldürdüğü görülmüştür (Peters ve Rabkin 2015).

Bovine herpesvirus type-1'in (BHV-1) onkolitik bir virus olduğu bilinmektedir. BHV-1'in ilginç özelliklerinden biri diğer herpes virüslerine kıyasla katı konak aralığına sahip olmasına rağmen insan tümör hücre hatlarına doğal bir affinitesi vardır (Peters ve Rabkin 2015).

Bovine herpesvirus type-1'in tutunduğu hücre reseptörlerinden biri CD155 (poliovirus reseptör) proteinidir (Viralzone 2025a). Son araştırmalar, artmış CD155 ekspresyonu ile kanser arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Özellikle akciğer kolorektal, mide, meme, yumurtalık, melanom ve glioblastoma kanserlerinde, CD155 ekspresyon seviyelerinin artmasının kanser hücrelerinin metastası ve invazyonuyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Bowers ve ark 2017). BHV-1'in de novo tümör oluşumunu sınırlandırmak veya önlemek için insan meme kanseri hücrelerini hedef alan çoklu stratejilere sahip olduğunu düşünülmektedir (Cuddington ve ark 2013).

RETROVIRIDAE

Retroviral vektör aracılı gen transferleri, gen terapisinin geliştirilmesinde merkezi bir öneme sahip olmuştur. Retroviral vektörlerin sunduğu en önemli avantaj, tek sarmallı RNA genomlarını, hedef hücre genomuna stabil bir şekilde entegre olan çift sarmallı bir DNA molekülüne dönüştürme kabiliyetleri yani kromozoma entegre olmalarıdır (Anson 2004). Bu özelliklerinden yararlanılarak retrovirus ailesi üyeleri tümör hücrelerini yok etmeye yönelik vektörler olarak gen terapisi amacıyla kullanılabilmektedir.

Retrovirus ailesi üyeleri güncel sınıflandırmaya göre 2 alt aile (*Orthoretrovirinae* ve *Spumaretrovirinae*), 11 cins ve 65 tür virusu bünyesinde barındırır. Virion morfolojileri küresel, 80-100 nm çapında, genomları ise 7-13 kb boyutlarında ki tek iplikli RNA (ssRNA)'dır ve bu viruslar omurgalı hayvanları enfekte etmektedir (Coffin ve ark 2021).

Retroviruslar, hücre sitoplazmasında, revers transkriptaz enzimi yardımı ile, virusun genomik RNA'sından tek iplikçik cDNA sentezlerini gerçekleştirir. Ardından bu cDNA'ya polimeraz 1 enzimi ile ikinci bir cDNA sentezlenerek çift iplikçikli DNA'ya dönüştürülür (provirus). Vektör olarak kullanılan çift iplikçikli sirküler provirusun her iki ucunda long terminal repeat (LTR) olarak tanımlanan ve tekrarlanan uzun sekanslar bulunmaktadır. Bu uçlar transkripsiyonu başlatmada ve bitirmede etkin bir regülatör sinyal mekanizması

görevine sahiptirler (promotor). Provirus, LTR'lerden sonra zarf proteini (env), RNA'ya bağımlı DNA polimeraz (revers transkriptaz, pol) ve grup antijenleri (gag) gibi bölgelere de sahiptir. Yabancı gen, provirusun gag, env, vs gen bölgelerinden biri içine integre edilir ve helpervirus içeren hücrelerde transfekte edilerek hücre içinde replikasyonu ve genin ekspresyonu sağlanır (Arda, 2015).

Amfotropik Murine leukemia virus (MLV), yaygın olarak ifade edilen Pit-2 reseptörü yoluyla İnsan hücreleri de dahil olmak üzere bir dizi memeliyi enfekte eder (Verheije ve Rottier 2012). MLV, bölünmeyen hücreleri enfekte edememesi nedeniyle intrinsik tümör seçiciliği gösterir ve *in vivo* olarak tüm solid tümörler boyunca yüksek verimli ve stabil gen transferine ulaşabilir. Yapılan çalışmalarda MLV esaslı retroviral çoğalma vektörlerinin (RRV) aracılık ettiği gen terapisinin daha önce tümör hücresi öldürülmesinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (Lu ve ark 2012).

Retroviral çoğaltma vektörlerinin, anti-kanser ilaç tedavisine yanıtı arttırmak için kullanımları mevcuttur. Örneğin, terapötik bir ilacın bir aktivatörünün kontrollü çoğalabilen retroviral bir vektör ile verilmesine bağlı olarak Murin malign mezotelyoma modelinde anlamlı anti-tümör etkisi ve artan yaşam süresi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Howells ve ark 2017).

Retroviral çoğaltma vektörleri, diğer onkolitik viruslara karşı konak hücrede litik bir etki yapmadan çoğalan alternatif bir anti kanser ajanlarıdır. Bu ajanlar ile doğuştan gelen bağışıklığı ve interferon yanıtı kusurlu olan hücreler hedef alınabilir ve kemoterapitik bir ajan verildiğinde bu kimyasalın anti-kanser bir özellik kazanması ya da onkolitik etkinliği artırılması sağlanabilir. Buna benzer bir çalışma Toca 511 vektörüyle gerçekleştirilmektedir. Toca 511 bir gen terapisi ajanı olup özellikle beyin kanserlerini tedavi etmek için aday bir ilaçtır ve antifungal bir ilaç olan 5-florositozin (5-FC) ile kullanılır. Kombinasyon ilacı, bir beyin tümörü cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra kullanılmak üzere tasarlanmıştır; Toca 511'in, tümörün bulunduğu deliği kaplayan dokulara enjekte edilmesi amaçlanmıştır. Burada virüs sadece bölünen hücrelerde çoğalır. 5-FC daha sonra kişiye uygulanır ve 5-florourasil (5-FU)'e dönüştürülür (Perez ve ark 2012).

5-FU güçlü bir anti-kanser ilacıdır ve kan beyin bariyerini geçemez. Bunun yerine 5-FC kan beyin bariyerini geçebilmektedir ve 5-FU'in ön ilacıdır. Toca 511 sitozin deaminazı kodlayan (CD) geni kanser hücrelerine entegre eder. 5-FC RRV ile enfekte olmuş hücreler tarafından eksprese edilen sitozin deaminaz ile 5-FU'yu güçlü bir anti-kanser ilacı olan 5-FC dönüştürerek tümör hücreleri üzerindeki onkolitik etkiler hedeflenir (Strebe ve ark 2016).

Yapılan bir çalışmada Melanom hücrelerine karşı konakçı immün reaksiyonunu arttırmak için Retroviral aracılı gen transdüksiyonu, tümörleri

infiltrate eden lenfositlere (TIL) gen transferi yapılması için kullanıldı. Bu genetik olarak değiştirilmiş TIL, kanser hastalarına uygulandı ve sitokinleri kodlayan genler tümör hücrelerine sokuldu. Bu şekilde yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar tümör hücrelerinin sitokin genleri ile transdüksiyonunun tümör immünojenitesini arttırabildiğini ve bu nedenle, tümörün konakçı tarafından yabancı olarak tanınmasını arttırdığını göstermiştir (Rosenberg ve ark 1993).

PARAMYXOVIRIDAE

Paramyxovirus ailesi üyeleri, hem hayvanlar hem de insanlar arasında hastalıklara neden olan, 150-300 nm çaplı, segmentsiz bir genoma sahip bir virus grubudur. Negatif polariteli, tek zincirli bir RNA ya sahiptir. Bu RNA viral bağlanmada rol oynayan hemaglütinin-nöraminidaz (HN) ile G proteini hakkında genetik kodu ihtiva eder. Ayrıca, hücrenin plazma membranı ile zarfın kaynaşmasını sağlayan füsyon(F) proteini adı altında 2 tane glikoprotein içeren zarf yapısının, virionun iç kısmını kaplayan matriks (M), nükleoprotein (N), fosfoprotein (P) ve polimeraz (L) ile ilişkili genetik bilgileride barındırır (Afonso ve Amarasinghe 2016, Hatipoğlu ve ark 2022, Dik ve ark 2023).

Replikasyonları virion zarfındaki HN, H veya G proteinlerinin hücre yüzey glikoproteinlerindeki sialik aside bağlanması ile başlamaktadır. RNA polimeraz nükleokapsidin bir parçası olarak hücre içine taşınır. Transkripsiyon, protein sentezi ve genom replikasyonu konak hücrenin sitoplazmasında meydana gelir. Olgunlaşmış virionlar plazma membranından tomurcuklanarak salınır (Viralzone 2025b).

Paramyxovirusların onkolitik etkileri üzerine yapılan araştırmalar 1965 yılında Newcastle hastalığı virüsü (NDV) ile yapılan *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalara dayanır (Cassel ve Garrett 1965). Tarihsel olarak, Hodgkin hastalığı olan çocukların eş zamanlı kızamık enfeksiyonu sonrası lenfomalarında gerileme yaşadığı da gözlenmiştir (Ahmed ve ark 2018). Güncel yapılan araştırmalar doğrultusunda bu ailenin NDV'den başka üyelerinde dikkat çekici bir şekilde, patojenik mumps virus (MuV), aşı suşu olan MuV, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve morbillivirüs (MV)'ün kanser hücrelerini NDV gibi etkili bir şekilde enfekte ettiği ve onkolitik bir etki yaptığı bilinmektedir. Doğal olarak farklı tümör hücre hatlarında çoğalabileceği ve bu tümör hücre hatlarını sitopatik bir etkiyle bozabileceği gösterilen bu viruslar Faz I / II klinik araştırmaları ümit vâât etmiştir ve yeni onkolitikviroterapi etkenleri olarak araştırılmaktadır (Lech ve Russell 2010). Onkolitik Paramyxovirusların tümör spesifikliği ve onkolitik etkileri için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bunlar; virusun kanserli hücrelere tropizmi için virusa özgü reseptörlerin bu hücrelerde aşırı ifade edilmesi ve virüsün tümöre

özgü sinsityum oluşturmasına bağlı hücre ölümü, apoptoz, otofaji ve uyarılmış sitotoksite bu mekanizmalara örnektir (Matveeva ve ark 2015).

Apoptoza direnç, radyo ve kemoterapiye yanıt vermeyen ileri evre tümörlerin ayırt edici özelliğidir. Tümör hücrelerindeki bu proapoptotik ve anti-viral sinyalizasyon eksikliği nedeniyle adenoviruslar gibi paramyxoviruslarda kanser hücrelerinde güçlü bir şekilde çoğalabilir. Bu çoğalma viral yükün artmasına ve apoptoza dirençli kanser hücrelerinin apoptozuna neden olur. Metastik prostat kanseri üzerine PC-3 (insan prostat adenokarsinom hücre hattı)ve RWPE-1 (sağlıklı insan prostat hücresi) hücre hatları kullanılarak yapılan bir çalışmada RSV'nin tümör-olmayan RWPE prostat hücrelerine kıyasla PC-3 hücrelerinde titresinin yaklaşık 2000-2500 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Aynı şekilde fareler üzerinde yapılan araştırmalar ışığında, RSV ile enfekte olan tümörlerin in-vivo çalışmalarda da apoptoza uğrar, bu da tümör kütesinin gerilemesine yol açmaktadır (Echchgadda ve ark 2009).

Harici apoptoz indükleyicileri ile yapılan deneylerde, Parainfluenzavirus 5 (PIV5) ile enfekte hücrelerin sisplatin (CP) kaynaklı DNA hasarına ve hücre ölümüne karşı daha duyarlı olduğu görülmüştür. Sağlıklı hücelere invazyonunu sınırlandırmak amacıyla sitopatojen olmayan PIV5 P / V geninde (P / V-CPI) mutasyonlara sahip olacak şekilde sitopatojenik bir P / V-CPI vektörüne dönüşür. Bu vektörün insan laringeal kanser hücre hattı (HEp-2) P / V-CPI enfeksiyonunun, kanserli hücrelerin çoğunun ölmesine neden olduğu ve fare model sistemlerindeki prostat kanseri üzerine yapılan deneysel uygulamaların sonucunda tumor hacminde de azalmaya sebep verdiği görülmüştür (Fox ve Parks 2018). CP'in antikanser aktivitesi, DNA çifte sarmalında sarmal içi çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engeller ve çeşitli mekanizmalar ile mitokondriyal permeabiliteyi artırarak apoptozuda indüklemektedir (Sabuncuoğlu ve Özgüneş 2010). CP ve P / V-CPI kombinasyonlarının artırıcı onkolitik etkileri kanser terapisi için gelecekte potansiyel bir araştırma konusudur.

Canine distempervirus (CDV) köpek lenfoid hücre hatlarını, DH82 hücreleri gibi histiyositik sarkom hücre hatlarını enfekte edebilmektedir. Bu hücre hatları üzerine yapılan incelemeler doğrultusunda CDV'nin neoplastik hücre hatlarında artan bir apoptoza yol açtığı görülmüştür. CDV, habis köpek B ve T lenfositleri üzerinde aşırı sentezlenen hücresel reseptöre, sinyal veren lenfosit aktivasyon molekülüne (SLAM veya CD150) bağlanmaktadır. Atenüasyona uğratılmış CDV, CD150'ye bağlanarak *in-vitro* çalışmalarda köpek lenfoma hücrelerini enfekte edebildiği ve bu hücrelerde de apoptozu indükleyebildiği görülmüştür. Bu bulgular CDV'nin köpeklerde onkolitik bir ajan olarak kullanılmasına uygun bir aday olabileceği hipotezini doğurmuştur (Ahmed ve ark 2018).

Apoptoz-Virus ilişkisinin yanında ilginç bir şekilde, onkolitik Paramyxovirusların otofajiyi indüklediği ve hayatta kalmaları yerine tümör hücrelerinin ölümüne yol açtığı bulunmuştur. Otofaji temel olarak katabolik ve oldukça konservatif bir hücresel süreç olarak kabul edilir. Yıkılan hücresel organelleri ortadan kaldırılır ve sitoprotektif etkiler gösterilerek hücresel homeostazın korunmasında önemli bir rol oynar (Rubinsztein ve ark 2012). Özellikle NDV, sendaivirus (SeV) ve morbillivirüslerin enfeksiyonundaki otofajinin yanı sıra viral proteinlerin otofaji mekanizmasının antagonizasyonu veya manipülasyonundaki roller üzerinde araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalar ile elde edilen kanıtlar, paramiksovirüslerin otofajiyi, viral glikoprotein aracılı membran füzyonu ile tetiklediği aynı zamanda tümör immünojenitesini de arttırdığını göstermiştir. Bu mekanizma ile nonapoptik hücre ölümü teşvik edilmiş olur (Bateman ve ark 2002).

Paramyxovirusların enfekte olmuş hücrelerin çevre hücreleriyle kaynaştığı ve dev çok çekirdekli hücrelerin oluşumuna yol açtığı sinsityum oluşumunu indükleyebildiği bilinmektedir (Galanis 2010). Bu bağlamda, sinsityum oluşumu nötralize edici antikorlarla karşılaşmadan virüslerin çoğaltılmasını büyük ölçüde kolaylaştırır, bu da Paramyxovirusların etkili viral onkoliz sağlama potansiyelini artırır (Keshavarz ve ark 2019).

Aynı zamanda hücrelerde farklı ifade edilen reseptör yoğunluğu özellikle NDV, Kabakulak, SeV, kızamık gibi paramyxovirus türlerinin doğal tümör seçiciliğinden belirler. NDV, kabakulak, SeV hücre yüzeyi reseptörleri olarak siyalik asit içeren siyalik glikoproteinleri kullanır. Kanser hücrelerinin yüzeyinde bol miktarda sialoglikoprotein bulunması, virüsün normal hücrelerden ziyade malign karakterli hücrelere yönelimini teşvik eder böylece primer tümörlerde ve metastazlarda virüsün seçici sitolitik etkilerine katkıda bulunur (Matveeva ve ark 2015). Bu tarz bir seçim kızamık virüsü içinde geçerlidir. Zayıflatılmış Kızamık virüsü (Edmonston suşu) (MVES), tüm çekirdek ihtiva eden insan hücrelerinde evrensel olarak ifade edilen, ancak sıklıkla tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilen bir kompleman aktivasyonunun regülatörü olan CD46 reseptörünü kullanır. Bu sayede MVES, düşük reseptör sayısına sahip sağlıklı hücrelere karşı önemli sitopatik etki olmadan bu reseptörü aşırı eksprese eden hücreleri yani tümör hücrelerini öldürebilir (Anderson ve ark 2004).

Paramyxovirusların doğal onkolitik etkilerinin yanı sıra NDV'nin revers genetik mühendisliği ile viral genomun modifikasyonu ve genoma yabancı genlerin sokulması da mümkündür. Bu sayede var olan onkolitik etkilerin artırılması hedeflenir. Aynı zamanda NDV'nin kanser hücresi üzerindeki immün sistemi uyarıcı özellikleri arttırmak için, GM-CSF, TNF α , IL-2 gibi sitokinleri,

tümör hücrelerinde fibronektin bağlanma ifadesinin azalmasının önüne geçmek için fibronektin gen ifadesi ve tümör ile ilişkili antijen ifade eden NDV'lerin terapötik kanser aşısı vektörü olarak kullanılması amaçlı rekombinant NDV'lerde üretilmiştir ve preklinik çalışmalarda lösemi, lenfoma, melanom, nöroblastom, fibrosarkom, sıçan feokromositoma, kolon karsinomu, akciğer karsinomu, prostat karsinomu, meme karsinomu, mide karsinomu, mezotelyoma ve baş ve boyun karsinomu modellerinde ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (Zamarin ve Palese 2012).

PICORNAVIRIDAE

Picornavirus ailesi içerisindeki birçok virus tam olarak sınıflandırılmamış olmasına rağmen bu aile 5 alt aile, 68 cins ve 159 türü bünyesinde barındırır. Çok çeşitli konakçıları enfekte eden bu viruslar insanlarda ve hayvanlarda subklinik enfeksiyonlara veya hafif ateşli hastalıklardan ağır kalp, karaciğer ve merkezi sinir sistemi hastalıklarına kadar değişen durumlara neden olabilir (Zell ve ark 2017, Palancı ve ark 2024, ICTV 2025b).

Picornaviruslar, tümör hücrelerine afiniteleri ile sitotoksik hücresel bağışıklık tepkilerini ve onkolizi teşvik edebilmeleri nedeniyle umut verici kanser tedavileri olarak ortaya çıkmıştır. Picornaviruslar onkolitik terapide birtakım avantajlara sahiptir. Bunlar; virusun sitozolde çoğalıp genomlarını konak kromozomlarına entegre etmeyişi ve bu nedeniyle genotoksik olmayışları, küçük olmaları nedeniyle kan beyin bariyerinden geçmelerinin kolay olması, herhangi bir onkogen kodlamayışi ve cDNA olarak kolayca manipüle edilebilir olmaları bu virusları onkolitik tedavi için avantajlı bir virus ailesi haline getirir (McCarthy ve ark 2019). Bu avantajların yanında genomunda 10.000 baz başına 0.01 ila 1 arasında baz mutasyonu geliştime kapasiteleri nedeniyle doğal olarak hataya yatkın viral RNA replikasyonu süreci, pikornaviral vektörlerde genomik stabilitenin bir sorun oluşturabileceği de düşünülmelidir (McCarthy ve ark 2019). Sonuç olarak, virusun tropizmi, hücreye bağlanması ve replikasyonu ile ilişkili moleküler niteliklerin tanımlanması, değiştirilmesi ve tümöre özgü öldürücülüğünün anlaşılması için pikornavirusların nasıl genel özelliklerinin bilinmesi önemlidir.

Yapısal olarak ele alındığında pikornaviruslar, 30 nm boyutunda, zarfsız, pozitif polariteye sahip, tek sarmallı RNA virüsleridir. Kapsit yapıları, her biri 4 polipeptit olan, VP1, VP2, VP3 ve VP4' ün 60 protomerinin yoğun şekilde paketlenmiş haliyle bir ikosahedralsimetri yapısına sahiptir. Monopartitlinear genomları 7.1 kb ile 8.9 kb arası bir uzunluğa sahiptir ve tek bir açık okuma dizisi içerir (Viralzone 2025c). Viral genomları P1, P2 ve P3 olacak şekilde 3 bölüme ayrılır. P3 proteinlerinin, diğer bazı proteinler ve enzimlerden, örneğin

viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp veya 3Dpol) içererek genom replikasyonuna doğrudan katıldığı ve replikasyon için gerekli olduğu bilinmektedir. P2 bölgesi içerisindeki proteinler, virus çoğaltma komplekslerinin oluşumu da dahil olmak üzere virusun çoğalması için gerekli olan konakçı hücre arasındaki etkileşimlere açıkça katkıda bulunur. P1 bölgesi ise yapısal proteinlerin ifade edildiği kısımdır ve çıplak bir pikornavirus genomu enfeksiyon yapabilme özelliğine sahiptir (Cameron ve ark 2010).

Ortolog proteinler P2 ve P3 kısımlarından ifade edilen 1B, 1C, 1D, 2C, 3C ve 3D, tüm picornaviruslarda konservatif bölgelerdir ve virüsler arasındaki dizi hizalamaları için kullanılabilir. Aynı şekilde P2 ve P3 bölgelerinden oluşturulan 1A, 2A, 2B, 3A ve 3B ise non-konservatif kısımlardır ve pikornavirus cinslerinin üyeleri arasında oldukça farklılık gösterir (Zell ve ark 2017).

Pikornaviruslar reseptör özgünlüklerine göre çeşitli sınıflara ayrılır ve kanser terapisinde bu özgünlük göz önünde bulundurulmalıdır. Poliovirusların, bazı coxsackievirus ve rhinovirusların reseptörleri immunoglobulin üst ailesine aittir. Rinovirusların yaklaşık %80'i ve coxsackievirusların bazı serotipleri epitel hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinden eksprese edilen hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'e ve kompleman regülatör bozunma hızlandırıcı faktörüne (DAF) reseptörüne afinite duyar (Başustaoglu 2010b). Klinik öncesi çalışmalarda, Coxsackievirusu B3 (CVB3), geleneksel radyoterapiye ve moleküler hedefe yönelik tedavilere dirençli kanser hücrelerinde ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatlarında güçlü tümör hücresi lizisine yol açtığıda görülmüştür (Ahmed ve ark 2018). Onkolojinin karşılaştığı en büyük zorluklardan biri, yayılmış tümörleri hedeflemek için daha seçici, daha az toksik ve etkili yöntemler elde etmektir. Coxsackievirus'un tumor hücrelerine karşı doğal bir sitotoksitesi vardır. Son yıllarda Coxsackievirus A21 (CVA21) reseptör tabanlı virusun liziz mekanizmasının karakterizasyonu, ICAM-1 ve DAF ekspresyonunun metastik hücrelerde fazla olması CVA21'in onkolitik özelliklerini desteklemektedir. Virusun bahsedilen bu özellikleri nedeniyle metastik hastalığın hedeflenmesini özellikle cazip bir strateji haline getirmekte ve viroterapide umut vaad etmektedir. Bu amaç doğrultusunda normal hücrelere kıyasla ICAM-1 ve DAF'ın belirgin aşırı ekspresyonuna sahip olan melanoma hücreleri en yoğun incelenmiş olan kanser türüdür (Bradley ve ark 2014). Ayrıca 2009 yılında yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmada, dört meme kanseri hücre hattının yanı sıra tek bir normal meme hücre hattı kullanıldı ve normal hücre hattına kıyasla malign hücreler üzerinde ICAM-1 ve DAF reseptörlerinin aşırı ifade edildiği gösterilmiştir. Tüm kanserli hatların CVA21 tarafından litik enfeksiyona normal hücrelerden daha duyarlı olduğunu da ortaya konmuştur (Skelding ve ark 2009). Coxsackievirusların dokuz serotipi, bunlarla sınırlı

olmamakla birlikte özellikle melanoma ve meme kanserinin yanında multipl myelom, mesane ve prostat kanserleri dahil olmak üzere çok çeşitli kanser türlerine karşı daonkolitik olduğu göstermiştir(McCarthy ve ark 2019). Ayrıca Fareler üzerinde yapılan küçük hücreli olan ve olmayan akciğer kanseri modeli çalışmalarında bu kanser hücrelerinin orta ve yüksek seviyelerde ICAM-1 ekspresyonu yaptığı ve coxsackievirus bu hücreler üzerinde anti tümoral bir etki gösterdiğide gözlenmiştir (Yee ve ark 2011).

Tablo 3. CVA21 klinik öncesi çalışmaların özet tablosu (Bradley ve ark 2014). MM: Multiple myeloma NSCLC: Küçük hücreli olamay akciğer kanseri. SCLC: Küçük hücreli akciğer kanseri. İV: İntravenöz. İT: İntratümoral. İP: İntraperitoneal. SCID: Severe Combined Immunodeficiency.

Neoplasi Çeşiti	ICAM-1/DAF Ekspresyonu	İn vitro CVA21 Hassashğı	İn vivo TümörAzaltmaKapasitesi
Melanoma	İnsan hücre hatları	İnsan hücre hatlarına ve Primer örneklerle karşı etkili	SCID model farelerinde İV, İT ve İP uygulama
Multiple myeloma	İnsan hücre hatları, MM'lı örnekler	İnsan hücre hatlarına ve Primer örneklerle karşı etkili	SCID model farelerinde İV, İT uygulama
Meme Kanseri	İnsan hücre hatları, Primer örnekler	İnsan hücre hatlarına karşı sitotoksik	SCID model farelerinde İV uygulama
Prostat Kanseri	İnsan hücre hatları, Primer örnekler	ICAM-1 Pozitif hücre hatlarına karşı sitotoksik	SCID model farelerinde İV uygulama
Akciğer Kanseri	NSCLC ve SCLC İnsan hücre hatları	İnsan hücre hatlarına karşı sitotoksik	SCID model farelerinde İT uygulama
Baş Boyun Kanseri	İnsan hücre hatları, Primer örnekler	-	-

Onkolitik viroterapide coxsackievirusların yanında pek çok başka enterovirus cinside çalışılmıştır. Yukarıda bahsedilen ICAM-1 ve DAF reseptörlerinden başka Enteroviruslar konak hücreye bağlanmak için poliovirüs reseptörü, Necln-5 (Necl-5), coxsackie-adenovirus reseptörü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), SCARB2 ve integrin reseptörleri gibi 10'dan fazla viral reseptör ile bağlanma faktörüne ihtiyaç duyar ve bu faktörlerin birçoğu kanser hücrelerinde aşırı ifade edilmektedir. Bu vektör çeşitliliği enterovirus türlerinin kanser tropizmindeki seçiciliğine yön verir. Doğal enterovirus suşlarının yanında gen klonlaması ve enterovirus genomlarının modifikasyonu terapide faydalı özelliklere sahip Enterovirus vektörlerinin üretilmesi ile sonuçlanmıştır. Modifikasyonlar ile azalan patojenite ve tümör hücrelerinde artan çoğalma kabiliyetinin hedeflenmesinin yanı sıra sıklıkla genomda ifade edilecek olan kanser hücreleri için sitotoksik proteinlerin gene eklenmesi ile vektör tasarımına gidilebilmektedir. Ancak rekombinant vektör kullanılarak yapılacak olan kanser terapisinde eklenilecek genin boyutu kendine başına bir sınırlayıcı faktör oluşturabilir. Bu durum diğer Picornavirus ailesi üyelerinde de olduğu gibi familya üyelerinin küçük genom boyutu ve kompakt parçacık yapısı nedeniyle bu aileye ait virusların genom modifikasyonları için sınırlamalar meydana getirmektedir (Ylä-Pelto ve ark 2016). Bununla birlikte, enterovirüsler kanser terapilerinde kullanılmadan önce hasta güvenliğini sağlayan belirli özelliklere sahip olmalıdırlar. Normal hücreleri etkilemeden sadece kanser hücrelerini enfekte etmeli ve ciddi hastalıklara veya yan etkilere neden olmamalıdır (Ylä-Pelto ve ark 2016).

Tablo 4. Enterovirus vektörlerinin ve klonlama stratejilerinin / bölgelerinin özeti. BDNF; Beyinden türetilen nörotropik factor, eGFP; yeşil floresan proteini, HAdV-2; insan adenovirus tip 2, HIV-1; human immunodeficiency virus 1, HPV; human papilloma virus, HRV; human rhinovirus, MIL-10, MIL-4; Mouse interleukin 10 and 4, PV-1; Poliovirus 1, SIV; simian immunodeficiency virus, UTR; untranslatedregion, FMDV; Food and mouth disease (Ylä-Pelto ve ark 2016).

Virus Tipi (Reseptörü)	Suşı	İnsert	İnsersiyon Bölgesi
PV-1	Mahoney	MIL-10, FMDV öz kesim ve 2Apro gen bölgeleri	VP3,VP1 gen bölgesi
PV-1	Mahoney	Helicobacter pyroli UreB geni	VP1,VP2,VP3 genleri
PV-1	Mahoney	HPV-16 L1 kabuk protein tamamen (1600 nt) veya kısmen (yaklaşık 270 nt)	VP1 ve 2A gen bölgesi arası
Coxsackievirus B3; CV-B3 (CAR)	Zayıflatılmış CV-B3/0 suşu	2Apro ileçevrili MIL-4 bölgesi	VP1 ve 2Apro geni arası
CV-B3	CV-B3/0	HAdV-2's L1 hexon antijeni	VP1 ve 2Apro geni arası
CV-B3	CV-B3 H3	GFB	5'UTR bölgesiile VP4 geni arası
CV-B3	CV-B3 H3	GFB	5'UTR bölgesi ile VP4 geni arası
Coxsackievirus B4; CV-B4 (CAR)	Zayıflatılmış CV-B4 JVB	Oval albumin geni	VP1 geninin Dloop kısmı
CV-B4	Zayıflatılmış CV-B4 JVB	HIV-1 p24gag gene fragmentleri	5'UTR bölgesi ile VP4 geni arasive VP1 gen iç kısmı
Coxsackievirus A9; CV-A9 (α V β 3, α V β 6, β 2M)	Griggs	eGFP	VP1 ve 2A geni arası
Poliovirus 1; PV-1 (CD155/Neclin-5)	Mahoney	3Cpr ile BDNF	5'UTR bölgesi ile VP4 geni arası
PV-1	Zayıflatılmış Sabın	IRES RV-A2 bölgesi ile Ecoli FimH antijeni, HIV Tat, SIV p17 bölgesi ya da 2Apro bölgesi ile kuşatılmış GFP geni.	Poliovirus IRES replikasyon bölgesi

Enterovirusların yanında nöroendokrin ya da pediyatrik kökene sahip tümör hücre hatlarına karşı sağlıklı hücre hatlarına kıyasla güçlü sitolitik aktiviteye ve yüksek tümör seçiciliğine sahip doğal bir başka picornavirus türü Seneca Valley Virus-001'e (SVV-001) ait onkolitik çalışmada mevcuttur. Yapılan hücre kültürü temelli in-vitro ve fare modeli in-vivo çalışmalarda elde edilen veriler sistemik olarak uygulanan SVV-001'in, metastatik akciğer kanseri ve nöroendokrin özelliklere sahip diğer kanserlerin tedavisi için uygun bir aday olabileceği yönündedir (Reddy ve ark 2007).

Güncel yaklaşımlar ve araştırmalar ile yukarıda bahsi geçen virus ailelerinin yanında *Togaviridae*, *Poxviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae* üyelerinde onkolitik araştırmalarda kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (Chan ve McFadden 2014, Guerrero ve ark 2016, Martikainen ve ark 2017, Seegers ve ark 2019). Adenovirus, Herpesvirus, Retrovirus, Pikornavirus, Paramyxovirus ailesine ait virusların moleküler biyolojideki ilerlemeler ile birlikte aralarında doğal bir tümör seçiciliğine sahip olan türleride barındırmaları bu virusların onkolitik viroterapideki kullanımlarını yoğunlaştırmakta olup muhtemelen keşfedilmeyi bekleyen birçok onkolitik özelliklere sahip virus türleride bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abudoureyimu, M., Lai, Y., Tian, C., Wang, T., Wang, R., & Chu, X. (2019). Oncolytic adenovirus—a nova for gene-targeted oncolytic viral therapy in HCC. *Frontiers in oncology*, 9, 1182. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01182>
- Afonso, C. L., Amarasinghe, G. K., Bányai, K., Bào, Y., Basler, C. F., Bavari, S., ... & Kuhn, J. H. (2016). Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Archives of virology*, 161, 2351-2360. doi:10.1007/s00705-016-2880-1
- Aleman, R. (2014). Oncolytic adenoviruses in cancer treatment. *Biomedicines*, 2(1), 36-49. <https://doi.org/10.3390/biomedicines2010036>
- Anderson, B. D., Nakamura, T., Russell, S. J., & Peng, K. W. (2004). High CD46 receptor density determines preferential killing of tumor cells by oncolytic measlesvirus. *Cancer research*, 64(14), 4919-4926. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0884>
- Anson, D. S. (2004). The use of retroviral vectors for gene therapy—what are the risks? A review of retroviral pathogenesis and its relevance to retroviral vector-mediated gene delivery. *Genetic vaccines and therapy*, 2(1), 9. doi:10.1186/1479-0556-2-9
- Arda, M. (2015). Klonlamada Kullanılan Başlıca Vektörler. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Temel Mikrobiyoloji I*. Erişim tarihi: 13.05.2025. Erişim Adresi: <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAA6AA849816B2EF2CFAACA57CB3F9E6>
- Baker, A. T., Aguirre-Hernández, C., Halldén, G., & Parker, A. L. (2018). Designer oncolytic adenovirus: coming of age. *Cancers*, 10(6), 201. <https://doi.org/10.3390/cancers10060201>
- Başustaoglu, A.C. (2010a). Adenovirüsler, *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara. s. 509-512.
- Başustaoglu, A.C. (2010b). *Tıbbi Mikrobiyoloji (çeviri)*'de, 6. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık. s.553-556.
- Bateman, A. R., Harrington, K. J., Kottke, T., Ahmed, A., Melcher, A. A., Gough, M. J., ... & Vile, R. G. (2002). Viral fusogenic membrane glycoproteins kill solid tumor cells by nonapoptotic mechanisms that promote cross presentation of tumor antigens by dendritic cells. *Cancer research*, 62(22), 6566-6578.
- Bowers, J. R., Readler, J. M., Sharma, P., & Excoffon, K. J. (2017). Poliovirus Receptor: More than a simple viral receptor. *Virus research*, 242, 1-6. doi:10.1016/j.virusres.2017.09.001.

- Bradley, S., Jakes, A. D., Harrington, K., Pandha, H., Melcher, A., & Errington-Mais, F. (2014). Applications of coxsackievirus A21 in oncology. *Oncolytic virotherapy*, 47-55. doi=10.2147/OV.S56322
- Bulut, O., Yapici, O., Avci, O., Simsek, A., Atli, K., Dik, I., ... & Mamak, N. (2013). The serological and virological investigation of canine adenovirus infection on the dogs. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 587024.
- Cameron, C. E., Suk Oh, H., & Moustafa, I. M. (2010). Expanding knowledge of P3 proteins in the poliovirus lifecycle. *Future microbiology*, 5(6), 867-881. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.40>
- Cassell, W. A., & Garrett, R. E. (1965). Newcastle disease virus as an anti neoplastic agent. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196507\)18:7<863::AID-CNCR2820180714>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196507)18:7<863::AID-CNCR2820180714>3.0.CO;2-V)
- Chan, W. M., & McFadden, G. (2014). Oncolytic poxviruses. *Annual review of virology*, 1(1), 191-214. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085442>
- Chee, J. L., Saidin, S., Lane, D. P., Leong, S. M., Noll, J. E., Neilsen, P. M., ... & Lim, T. M. (2013). Wild-type and mutant p53 mediate cisplatin resistance through interaction and inhibition of active caspase-9. *Cell Cycle*, 12(2), 278-288. <https://doi.org/10.4161/cc.23054>
- Coffin, J., Blomberg, J., Fan, H., Gifford, R., Hatzioannou, T., Lindemann, D., ... & ICTV Report Consortium. (2021). ICTV virus taxonomy profile: Retroviridae 2021. *Journal of General Virology*, 102(12), 001712. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001712>
- Conry, R. M., Westbrook, B., McKee, S., & Norwood, T. G. (2018). Talimogene laherparepvec: First in class oncolytic virotherapy. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 14(4), 839-846. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1412896>
- Cuddington, B. P., Dyer, A. L., Workenhe, S. T., & Mossman, K. L. (2013). Oncolytic bovine herpes virus type 1 infects and kills breast tumor cells and breast cancer-initiating cells irrespective of tumor subtype. *Cancer gene therapy*, 20(5), 282-289. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.09.001>
- Davison, A. J., Benkő, M., & Harrach, B. (2003). Genetic content and evolution of adenoviruses. *Journal of general virology*, 84(11), 2895-2908. <https://doi.org/10.4236/jsemat.2015.52009>
- Dik, I., & Aslım, H. P. (2022). Investigation of the efficiency of pomegranate (punica granatum l.) Peel extract on herpes simplex virus-1. *Eurasian Journal of Veterinary Science*, 38(2), 59-65. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2022.365>
- Dik, I., Hatipoglu, D., & Gulersoy, E. (2023). Comparison of some cytokines, acute

phase proteins and citrulline levels in healthy and canine distemper infected dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 85(1), 76-82.

- Do, M. H., To, P. K., Cho, Y. S., Kwon, S. Y., Hwang, E. C., Choi, C., ... & Jung, C. (2018). Targeting CD46 enhances anti-tumoral activity of adenovirus type 5 for bladder cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2694. doi:10.3390/ijms19092694
- Echchgadda, I., Kota, S., DeLa Cruz, I., Sabbah, A., Chang, T., Harnack, R., ... & Bose, S. (2009). Anticancer oncolytic activity of respiratory syncytial virus. *Cancer gene therapy*, 16(12), 923-935. doi: 10.1038/cgt.2009.34
- Ferguson, M. S., Lemoine, N. R., & Wang, Y. (2012). *Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles*. *Adv Virol*. 2012: 805629. <https://doi.org/10.1155/2012/805629>
- Ferreon, J. C., Martinez-Yamout, M. A., Dyson, H. J., & Wright, P. E. (2009). Structural basis for subversion of cellular control mechanisms by the adenoviral E1A oncoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(32), 13260-13265. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906770106>
- Fox, C. R., & Parks, G. D. (2018). Parainfluenza virus infection sensitizes cancer cells to DNA-damaging agents: implications for oncolytic virus therapy. *Journal of virology*, 92(7), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/jvi.01948-17>
- Fukuhara, H., Ino, Y., & Todo, T. (2016). Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer science*, 107(10), 1373-1379. doi: 10.1111/cas.13027
- Galanis, E. (2010). Therapeutic potential of oncolytic measles virus: promises and challenges. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(5), 620-625. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.211>
- Giaginis, C. T., Zarros, A. C., Papaefthymiou, M. A., Papadopoulou, A. E., Sfiniadakis, I. K., & Theocharis, S. E. (2008). Coxsackievirus and adenovirus receptor expression in human endometrial adenocarcinoma: possible clinical implications. *World journal of surgical oncology*, 6, 1-8. doi: 10.1186/1477-7819-6-59.
- Guerrero, C. A., Guerrero, R. A., Silva, E., Acosta, O., & Barreto, E. (2016). Experimental adaptation of rotaviruses to tumor cell lines. *PLoS One*, 11(2), e0147666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147666>
- Gülsar, M. G., Özdemir, H. N., Çeviker, K., Bağcı, Ö., Tatar, B., Yazkan, R., & Erdemoğlu, E. (2016). Tümör genetik tedavisi p53 geni ve genetik tedavi yaklaşımları. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 4(2), 133-135. doi: 10.21923/jesd.66232

- Hatipoğlu, D., Dik, I., & Gülersoy, E. (2022). Determination of Oxidative Stress and Antioxidant Activities in Dogs Infected with Canine Distemper Virus. *Van Veterinary Journal*, 33(3), 67-70.
- Howells, A., Marelli, G., Lemoine, N. R., & Wang, Y. (2017). Oncolytic viruses—interaction of virus and tumorcells in the battle to eliminate cancer. *Frontiers in oncology*, 7, 195.doi: 10.3389/fonc.2017.00195
- ICTV(2025a).<https://ictv.global/report/chapter/orthoherpessviridae/orthoherpessviridae>. Erişim tarihi: 14.05.2025
- ICTV(2025b).*Picornaviridae*.<https://ictv.global/report/chapter/picornaviridae/picornaviridae>. Erişim tarihi: 14.05.2025
- Jiang, H., McCormick, F., Lang, F. F., Gomez-Manzano, C., & Fueyo, J. (2006). Oncolytic adenoviruses as anti glioma agents. *Expertreview of anticancertherapy*, 6(5), 697-708.<https://doi.org/10.1586/14737140.6.5.697>
- Jiang, Y. C., Feng, H., Lin, Y. C., & Guo, X. R. (2016). New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *International journal of oral science*, 8(1), 1-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ijos.2016.3>
- Joubert, P. E. (2014). Cell Surface Pathogen Receptor CD46 Induces Autophagy. In *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging* (pp. 197-209). AcademicPress. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405877-4.00013-5>
- Kelly, E., & Russell, S. J. (2007). History of oncolyticviruses: genesis to genetic engineering. *Moleculartherapy*, 15(4), 651-659. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300108>
- Keshavarz, M., Solaymani-Mohammadi, F., Miri, S. M., & Ghaemi, A. (2019). Oncolytic paramyxoviruses-inducedautophagy; a prudent weapon for cancer therapy. *Journal of biomedicalscience*, 26(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0542-9>
- Khuri, F. R., Nemunaitis, J., Ganly, I., Arseneau, J., Tannock, I. F., Romel, L., ... & Kirn, D. H. (2000). A controlledtrial of intra tumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nature medicine*, 6(8), 879-885.doi: 10.1038/78638
- Koç, B. T., & Erol, N. (2016). Onkolitik Viroterapi ve Bazı OnkolitikViruslar ile Yapılan Anti-Tümöral Uygulamalar. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5(2), 196-201.doi: 10.31196/huvfd.317382
- Kuruppu, D., & Tanabe, K. K. (2005). Viral oncolysis by herpes simplexvirus and other viruses. *Cancerbiology&therapy*, 4(5), 524-531. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.5.1820>

- Kuryk, L., Møller, A. S. W., & Jaderberg, M. (2019). Combination of immunogenic oncolytic adenovirus ONCOS-102 with anti-PD-1 pembrolizumab exhibits synergistic antitumor effect in humanized A2058 melanoma huNOG mouse model. *Oncoimmunology*, 8(2), e1532763. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1532763>
- Lech, P. J., & Russell, S. J. (2010). Use of attenuated paramyxoviruses for cancer therapy. *Expert review of vaccines*, 9(11), 1275-1302. <https://doi.org/10.1586/erv.10.124>
- Li, S., Ou, M., Wang, G., & Tang, L. (2016). Application of conditionally replicating adenoviruses in tumor early diagnosis technology, gene-radiation therapy and chemotherapy. *Applied microbiology and biotechnology*, 100, 8325-8335. doi: 10.1007/s00253-016-7806-z
- Lu, Y. C., Chen, Y. J., Yu, Y. R., Lai, Y. H., Cheng, J. C., Li, Y. F., ... & Tai, C. K. (2012). Replicating retroviral vectors for oncolytic virotherapy of experimental hepatocellular carcinoma. *Oncology reports*, 28(1), 21-26. doi: 10.3892/or.2012.1789
- Ma, W., He, H., & Wang, H. (2018). Oncolytic herpes simplex virus and immunotherapy. *BMC immunology*, 19, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0281-9>
- Macdonald, S. J., Mostafa, H. H., Morrison, L. A., & Davido, D. J. (2012). Genome sequence of herpes simplex virus 1 strain KOS. doi: 10.1128/JVI.00646-12.
- Martikainen, M., Ruotsalainen, J., Tuomela, J., Härkönen, P., Essand, M., Heikkilä, J., & Hinkkanen, A. (2017). Oncolytic alphavirus SFV-VA7 efficiently eradicates subcutaneous and orthotopic human prostate tumours in mice. *British Journal of Cancer*, 117(1), 51-55. doi:10.1038/bjc.2017.151
- Marttila, M., Persson, D., Gustafsson, D., Liszewski, M. K., Atkinson, J. P., Wadell, G., & Arnberg, N. (2005). CD46 is a cellular receptor for all species B adenoviruses except types 3 and 7. *Journal of virology*, 79(22), 14429-14436. doi:10.1128/JVI.79.22.14429-14436.2005
- Matveeva, O. V., Guo, Z. S., Shabalina, S. A., & Chumakov, P. M. (2015). Oncolysis by paramyxoviruses: multiple mechanisms contribute to therapeutic efficiency. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 2. <https://doi.org/10.1038/mto.2015.11>
- McCarthy, C., Jayawardena, N., Burga, L. N., & Bostina, M. (2019). Developing picornaviruses for cancer therapy. *Cancers*, 11(5), 685. <https://doi.org/10.3390/cancers11050685>
- McLaughlin-Drubin, M. E., & Munger, K. (2008). Viruses associated with human cancer. *Biochimica et biophysica acta*, 1782(3), 127-150. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005>

- Misra, S. (2013). Human gene therapy: a brief overview of the genetic revolution. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 61(2), 127-133.
- Nagel, C. H., Albrecht, N., Milovic-Holm, K., Mariyanna, L., Keyser, B., Abel, B., ... & Hauber, J. (2011). Herpes simplex virus immediate-early protein ICP0 is targeted by SIAH-1 for proteasomal degradation. *Journal of virology*, 85(15), 7644-7657. <https://doi.org/10.1128/jvi.02207-10>
- Palancı, H. S., Avcı, O., Dik, I., Aslım, H. P., Gülbahçe, R., & Bulut, O. (2024). Serological Investigation of Bovine Enterovirus in Calves in Konya Province. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(1), 43-49.
- Pásztor, K., Orosz, L., Seprényi, G., & Megyeri, K. (2014). Rubella virus perturbs autophagy. *Medical microbiology and immunology*, 203, 323-331.
- Perez, O. D., Logg, C. R., Hiraoka, K., Diago, O., Burnett, R., Inagaki, A., ... & Jolly, D. J. (2012). Design and selection of Toca 511 for clinical use: modified retroviral replicating vector with improved stability and gene expression. *Molecular Therapy*, 20(9), 1689-1698. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.83>
- Persson, A., Fan, X., Widegren, B., & Englund, E. (2006). Cell type-and region-dependent coxsackie adenovirus receptor expression in the central nervous system. *Journal of neuro-oncology*, 78, 1-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-005-9055-3>
- Peters, C., & Rabkin, S. D. (2015). Designing herpes viruses as oncolytics. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 2. doi: 10.1038/mto.2015.10
- Pınarbaşı, E. (2010). Apoptozis. *Moleküler Biyoloji*. 2. Baskı, nobel tıp kitapçıları 457-460.
- Reddy, P. S., Burroughs, K. D., Hales, L. M., Ganesh, S., Jones, B. H., Idamakanti, N., ... & Hallenbeck, P. L. (2007). Seneca Valley virus, a systemically deliverable oncolytic picornavirus, and the treatment of neuroendocrine cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(21), 1623-1633. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm198>
- Rosenberg, S. A., Anderson, W. F., Blaese, M., Hwu, P., Yannelli, J. R., Yang, J. C., ... & Ettinghausen, S. E. (1993). The development of gene therapy for the treatment of cancer. *Annals of surgery*, 218(4), 455. doi: 10.1097/0000658-199310000-00006
- Rubinshtein, D. C., Codogno, P., & Levine, B. (2012). Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nature reviews Drug discovery*, 11(9), 709-730. doi: 10.1038/nrd3802.
- Sabuncuoğlu, S., & Özgüneş, H. (2011). Cisplatin toxicity: Importance of oxidative stress and effect of antioxidants. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine-Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 74(1).

- Sayed-Ahmed, M. Z., Makeen, H. A., Elsherbini, M. M., Syed, N. K., &Shoeib, S. M. (2018). Oncolyticviruses: a gene therapy for treatment of cancer in companion animals. *HealthScienceJournal*, 12(4), 1-9. doi: 10.21767/1791-809x.1000579
- Schnitzlein, W. M., Winans, R., Ellsworth, S., &Tripathy, D. N. (1995). Generation of thymidine kinase-deficient mutants of infectious laryngo tracheitis virus. *Virology*, 209(2), 304-314. <https://doi.org/10.1006/VIRO.1995.1262>
- Seegers, S. L., Frasier, C., Greene, S., Nesmelova, I. V., &Grzelishvili, V. Z. (2020). Experimental evolution generates novel oncolytic vesicular stomatitis viruses with improve dreplication in virus-resistant pancreatic cancercells. *Journal of Virology*, 94(3), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/jvi.01643-19>
- Shen, Y., &Nemunaitis, J. (2006). Herpes simplex virus 1 (HSV-1) for cancer treatment. *Cancer gene therapy*, 13(11), 975-992. doi: 10.1038/sj.cgt.7700946.
- Skelding, K. A., Barry, R. D., &Shafren, D. R. (2009). Systemic targeting of metastatic human breast tumor xenografts by Cocksackievirus A21. *Breast cancer research and treatment*, 113, 21-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-9899-2>
- Smith, C. A., Bates, P., Rivera-Gonzalez, R., Gu, B. A. O. H. U. A., &DeLuca, N. A. (1993). ICP4, the major transcriptional regulatory protein of herpes simplex virus type 1, forms a tripartite complex with TATA-binding protein and TFIIB. *Journal of virology*, 67(8), 4676-4687. doi: 10.1128/jvi.67.8.4676-4687.1993
- Strebe, J. K., Lubin, J. A., &Kuo, J. S. (2016). “Tag Team” glioblastoma therapy: resultsfrom a phase 1 trial of Toca 511 and 5-fluorocytosine for recurrent high-grade glioma. *Neurosurgery*, 79(6), N18-N20.doi:10.1227/01.neu.0000508605.38694.fd
- Verheije, M. H., &Rottier, P. J. M. (2012). Retargeting of viruses to generate oncolytic agents. *Advances in virology*, 2012(1), 798526. <https://doi.org/10.1155/2012/798526>
- Viralzone (2025c). *Picornaviridae*. <https://viralzone.expasy.org/33>. Erişim tarihi: 14.05.2025
- Viralzone(2025a).*Orthoherpesviridae*.https://viralzone.expasy.org/176?outline=all_by_species. Erişim tarihi: 22.05.2020
- Viralzone(2025b).*Paramyxoviridae*.https://viralzone.expasy.org/556?outline=all_by_species. Erişim tarihi: 14.05.2025

- Weller, S. K., & Coen, D. M. (2012). Herpes simplex viruses: mechanisms of DNA replication. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(9), a013011.doi: 10.1101/cshperspect.a013011
- WHO (2019). https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 Erişim tarihi: 10.03.2020
- Wilcox, D. R., & Longnecker, R. (2016). The herpes simplex virus neurovirulence factor γ 34.5: revealing virus–host interactions. *PLoS Pathogens*, 12(3), e1005449.doi:10.1371/journal.ppat.1005449
- Wu, C., Wei, F. K., Xu, Z. Y., Wen, R. M., Chen, J. C., Wang, J. Q., & Mao, L. J. (2021). Tropism and transduction of oncolytic adenovirus vectors in prostate cancer therapy. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 26(10), 866-872. <https://doi.org/10.52586/4993>
- Yavru, S., Avci, O., Dik, İ., & Atli, K. (2015). Antioxidant enzyme activities in Vero cell line inoculated with Herpes Simplex Virus type 1. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 31(2), 122-126.
- Yee, Y. W., Chan, S. H., Quah, M. Y., Shafren, D. R., & Au, G. (2011, July). Oncolytic activity of coxsackievirus A21 (CAVATAK) in human lung cancer: a novel targeted anti-cancer strategy. In *Poster presented at: 14th World Conference on Lung Cancer*.doi: 10.2147/OV.S56322
- Ylä-Pelto, J., Tripathi, L., & Susi, P. (2016). Therapeutic use of native and recombinant enteroviruses. *Viruses*, 8(3), 57. <https://doi.org/10.3390/v8030057>
- Young, R. M., Engel, N. W., Uslu, U., Wellhausen, N., & June, C. H. (2022). Next-generation CAR T-cell therapies. *Cancer discovery*, 12(7), 1625-1633. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1683>
- Zamarin, D., & Palese, P. (2012). Oncolytic Newcastle disease virus for cancer therapy: old challenges and new directions. *Future microbiology*, 7(3), 347-367. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.4>
- Zell, R., Delwart, E., Gorbalenya, A. E., Hovi, T., King, A. M. Q., Knowles, N. J., ... & ICTV Report Consortium. (2017). ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. *Journal of General Virology*, 98(10), 2421-2422. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000911>
- Zhang, W., Cai, R., Luo, J., Wang, Y., Cui, Q., Wei, X., ... & Qian, C. (2007). The oncolytic adenovirus targeting to TERT and RB pathway induced specific and potent anti-tumor efficacy in vitro and in vivo for hepatocellular carcinoma. *Cancer biology & therapy*, 6(11), 1726-1732. <https://doi.org/10.4161/cbt.6.11.4831>
- Zhang, Y., & Bergelson, J. M. (2005). Adenovirus receptors. *Journal of*

- virology*, 79(19), 12125-12131. doi:10.1128/JVI.79.19.12125-12131.2005
- Zheng, M., Huang, J., Tong, A., & Yang, H. (2019). Oncolytic viruses for cancer therapy: barriers and recent advances. *MolecularTherapy-Oncolytics*, 15, 234-247. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2019.10.007>
- Zhou, G., Du, T., &Roizman, B. (2013). The role of the CoREST/REST repressor complex in herpes simplex virus 1 productive infection and in latency. *Viruses*, 5(5), 1208-1218. <https://doi.org/10.3390/v5051208>

3. Bölüm

Ruminantların Arboviral Enfeksiyonları

Yavuz KAYA¹, Oya BULUT²

Arbovirus terimi, eklembacaklılar tarafından nakledilen virusların sebep olduğu hastalıklar için kullanılan ve bu virusları bulaşma şekillerine göre tanımlayan, artropod-borne viruses kelimelerinin kısaltmasından oluşturulan ekolojik bir terimi ifade etmektedir. Ekolojik olarak yapılan bu tanımlamanın yanında viruslar sinekler ve kenelerle nakledilmesine göre de isimlendirilebilmektedir. Kenelerle nakledilen viruslar için Tick-borne, sokucu sinekler aracılığıyla nakledilen viruslar için ise Mobovirus terimleri kullanılabilir. Tüm bu terimler hastalığı nakliyle ilgili bir sınıflandırmaya yol açıyor gibi anlaşılsa da resmi virus sınıflandırmasında bu terimlerin bir yeri yoktur (Yeşilbağ 2017, Dik ve ark 2022). Viral enfeksiyonların bulaşmasında öncülük eden bu artropodlar genellikle keneler, sivrisinekler ve tatarcıklardır (Bamford ve Zuckerman 2021). Sinekler aracılığıyla bulaşan arbovirus enfeksiyonlarının genellikle vektörlerin en çok sayıda ve en aktif oldukları yaz sonu ve sonbahar başlarında ortaya çıktığı, kene kaynaklı arboviral enfeksiyonların ise genellikle en sık ilkbahar ve yaz aylarında ortaya çıktığı bildirilmektedir (MacLachlan ve Dubovi 2016).

Vektörel enfeksiyonların insan ve hayvan sağlığı açısından önemi insanlarda meydana gelen enfeksiyonların yıllık yaklaşık %17'sinden sorumlu olması ve yaklaşık 700.000 kişinin ölümüne neden olmasından kaynaklanmaktadır. Zoonotik karaktere sebep olan bu tür enfeksiyonlar hayvanlarda yıkıcı ekonomik etkilere neden olmaktadır. Önemli bir arboviral hastalık olan Dengue Ateşi'nin Asya ve Amerika kıtalarında 2023 yılında 7.300 insanın ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (WHO 2024). Başka bir arboviral hastalık olan Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığının da yıllık 500 kişinin ölümüne neden olduğu ve vaka ölüm oranlarının %60'lara kadar yükselebileceği bildirilmiştir (Frank ve ark 2024). Aynı zamanda bu enfeksiyonların hayvanlar üzerindeki ekonomik etkiside yıkıcı düzeydedir. Öyle ki 1998-2001 yılları arasında görülen bir salgında Mavi dil hastalığının Akdeniz havzasında bulunan 300.000 koyunun ölümüne neden olduğu bildirilmiş, aynı hastalığın küresel olarak 3 milyar dolar

¹ Veteriner Hekim, Yalıhüyük İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Konya, ORCID ID: 0000-0003-3877-6704

² Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, ORCID ID: 0000-0002-2407-7390

kayba neden olduğu tahmin edilmiştir (Bath ve Higgins 1989, Mellor ve Wittmann 2002).

Arboviral hastalıkların yayılımında rol alan vektörlerin etkenin yayılımında çeşitli mekanizmaları kullandıkları bilinmektedir. Bu mekanizmalardan mekanik vektörlük; virusun enfekte konakçıdan başka bir duyarlı konakçıya naklinde rol oynayan vektörlerde etkenin replikasyon oluşturmadan veya herhangi bir enfeksiyona neden olmadan mekanik taşınmasını ifade eder. Biyolojik vektörlük ise; etkenin vektörün vücudunda çoğalması veya gelişmesinden sonra son konağa nakledilmesi olarak bilinmektedir. Diğer taraftan bazı enfeksiyonlar dişi vektörün ergin dönemde ürettiği yumurtalara aktarılmaktadır. Bu yumurtalardan gelişen enfekte larvalar daha sonra enfeksiyonu duyarlı konaklara nakledebilmektedir. Bu şekildeki nakle ise transovarial nakil denmektedir. Vektörün genç gelişim dönemlerinde (larva, nimf) enfekte bir konaktan aldıkları etkeni sonraki gelişim dönemlerine aktararak duyarlı konaklara nakledebilmelerine ise transstadial nakil denmektedir (Dumanlı ve ark 2016). Bir başka nakil ise erkek enfekte vektörlerin çiftleşme esnasında enfeksiyonu dişilere nakletmesidir. Bu nakil şekline venereal nakil denmektedir. Bu nakil şekliyle ömrü nispeten erkek vektöre göre uzun olan ve yeni nesiller üretebilecek olan dişi vektör, enfekte yavrular aracılığıyla hastalığın yayılmasına katkı sağlamaktadır. Aynı konaktan beslenme esnasında enfekte vektörden enfekte olmayan artropoda nakle ise co-feeding adı verilmektedir. Bu bulaşmada en az iki veya daha fazla sayıda vektörün tükruk sekresyonları ile enfekte olmayan vektöre duyarlı konaktan beslenme esnasında etkeni aktarabilmektedir (Bowman 1999, Marquardt ve ark 2000, İnci ve Düzlü 2009, Eldridge ve Edman 2012, İnci ve ark 2016). Geliştirdikleri bu mekanizmalar sayesinde bireysel olarak ömrü kısa olan vektörlerin etkeni yeni nesillere ve enfekte olmayan diğer vektörlere aktarabildikleri bildirilmiştir. Bu mekanizmaların vektörlerin aktif olmadıkları dönemlerde etkenin doğada aktif kalmasına yardımcı olduğu düşünölmektedir (Mansfield ve ark 2024).

Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (World Organisation for Animal Health/WOAH) tarafından bildirilebilir arboviral hayvan hastalıkları arasında Lumpy Skin Disease (LSD), Mavi Dil Hastalığı, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Epizootik Hemorajik Ateş, Rift Vadisi Humması bulunmaktadır (WOAH 2025). Ülkemizde ise arboviral enfeksiyonlar arasında Mavi Dil Hastalığı, Lumpy Skin Disease (LSD), Rift Vadisi Humması ve Epizootik Hemorajik Ateş ihbarı mecburi hastalıklar arasında bulunmaktadır (TOB 2011).

Günümüzde bilinen 500'den fazla arbovirus bulunmakta, bunların yaklaşık 100 kadarı insanları ve yaklaşık 40 tanesi ise evcil hayvanları enfekte etmektedir. Ruminantları etkileyen önemli arboviruslar ise Sedoreoviridae, Phenuiviridae, Poxviridae, Rhabdoviridae, Peribunyaviridae, Nairoviridae ve Flaviviridae

ailelerinde bulunmaktadır (Bamford ve Zuckerman 2021). Ülkemizde ruminantları etkileyen viruslar, etkilenen türler ve vektörleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Etkilediği türler ve vektörlerine göre evcil ruminantlarda görülen arboviruslar

Familya	Cins	Virus	Vektör	Tür
<i>Sedoreoviridae</i>	<i>Orbivirus</i>	<i>Bluetongue virus</i>	<i>Culicoides spp.</i>	Sığır Koyun Keçi
		<i>Epizootic hemorrhagic disease virus</i>	<i>Culicoides spp.</i>	Geyik Sığır Koyun Keçi
<i>Phenuiviridae</i>	<i>Phlebovirus</i>	<i>Rift Valley fever virus</i>	<i>Aedes spp.</i>	Koyun Keçi Sığır İnsan
<i>Poxviridae</i>	<i>Capripoxvirus</i>	<i>Lumpy skin disease virus</i>	<i>Stomoxys calcitrans</i> <i>Culicoides spp.</i>	Sığır
<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Ephemerovirus</i>	<i>Bovine ephemeral fever virus</i>	<i>Culicoides spp.</i>	Sığır
<i>Peribunyaviridae</i>	<i>Orthobunyavirus</i>	<i>Schmallenberg virus</i>	<i>Culicoides spp.</i>	Sığır Koyun Keçi
		<i>Akabane virus</i>	<i>Culicoides spp.</i>	Sığır Koyun Keçi
<i>Nairoviridae</i>	<i>Orthonairovirus</i>	<i>Crimean Congo hemorrhagic fever virus</i>	<i>Hyalomma spp.</i>	Sığır Koyun Keçi İnsan
<i>Flaviviridae</i>	<i>Orthoflavivirus</i>	<i>Louping ill virus</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Koyun Keçi Sığır İnsan

Mavi Dil Hastalığı

Mavi dil hastalığı hem evcil hem de yabani ruminantları enfekte eden özellikle de koyun ve sığırları etkileyen arboviral bir hastalıktır (Belbis ve ark 2017, Dik ve ark 2019). Hastalık ruminantlar üzerinde çok ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Amerika’da hastalığın hayvan hareketi ve ticaret kısıtlamaları

nedeniyle yıllık 125 milyon dolar zarara neden olduğu, küresel olarak ise 3 milyar dolar zarara neden olduğu tahmin edilmektedir (Bath ve Higgins 1989, Tabachnick 1996). 98-2001 yılları arasında görülen salgında ise Akdeniz havzasında 300.000 koyunun ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Mellor ve Wittmann 2002). Ancak zoonotik karakterde değildir.

Hastalığın etkeni *Sedoreoviridae* ailesi içerisinde bulunan *Orbivirus* cinsi içerisinde sınıflandırılan Bluetongue Virusu (BTV)'dur ve zarfsız olan virion, 10 segmentten oluşan çift iplikli RNA genomu barındırmaktadır (Mertens ve ark 2005, Matthijnsens ve ark 2022). Günümüzde BTV'nin 36 serotipi tanımlanmıştır ve bunların ilk 24'ü (BTV-1 ile BTV-24 arasında) klasik serotipler olarak adlandırılmakta, diğer 12 serotip ise atipik olarak adlandırılmaktadır (Ries ve ark 2021, Subhadra ve ark 2023). Türkiye'de hastalığın ilk olarak 1944 yılında bildirildiği aktarılmıştır (Girgin ve ark 1986). Daha sonra meydana gelen salgınlarda daha çok BTV-4, BTV-8, BTV-9 ve BTV-16 serotiplerinin yaygın olduğu görülmüştür (Taylor ve Mellor 1994, Ertürk ve ark 2004, Saegerman ve ark 2008, Rajko-Nenow ve ark 2020). Ayrıca Türkiye'de yapılan bir çalışmada koyunlarda seroprevalansın %87,5 oranına kadar tespit edildiği bildirilmiştir (Bulut ve ark 2006, Özgünlük ve Çabalar 2013).

Mavi Dil Hastağı'na neden olan etkene ait genomun segmentli bir RNA virusu olması nedeniyle antijenik shift, antijenik drift ve reassortment olayları bu viruslarda yüksek sıklıkla görülmekte ve dolayısıyla genetik çeşitliliğin de buna paralel olarak daha yüksek şekillenmesi tahmin edilmektedir (Pritchard ve ark 2004, Nomikou ve ark 2015, Jacquot ve ark 2019).

Hastalığa neden olan etken *Culicoides* cinsi tatarcıklarla bulaşmaktadır (Carpenter ve ark 2015). Direkt ya da indirekt olarak bulaşma gösterilmiştir, ancak bu tür bulaşma şeklinin hastalığın epidemiyolojisindeki önemi belirsizdir (Darpel ve ark 2016, Belbis ve ark 2017). Ayrıca virusun transplasental yol ile de bulaşabildiği ve enfekte anneden doğan buzağlarında enfekte olabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda enfekte boğalarında venereal yolla hastalığı bulaştırabileceği bilinmektedir (Kuruçay ve ark 2023). *Culicoides* 'ler aynı zamanda BTV'nin biyolojik vektörleridir. Dünya genelinde Antarktika kıtası hariç diğer tüm kıtalarda hastalık bildirimi yapılmıştır. Özellikle ılıman bölgelerde yaz ve sonbahar aylarında mevsimsel olarak ortaya çıkarken, tropikal bölgelerde yıl boyu görülebilmektedir. Aynı zamanda enfekte vektörlerin rüzgârlarla hareketi hastalığın yeni bölgelere nakline katkı sağlamaktadır (WOAH 2021a, Maclachlan ve ark 2015a).

Hastalık 4-12 günlük bir inkübasyon süresine sahiptir. Hastalığın şiddeti etkenin serotipine etkilediği hayvan türüne ve çevresel faktörlere bağlıdır (Coetzer ve Tustin 2004). Hastalık evcil ruminantlarda, yabani ruminantlarda

ve vaşak, aslan, leopar, köpek gibi etoburlar da gösterilmiştir (MacIachlan ve Dubovi 2016). Enfeksiyonun seyri sığır ve keçilerde genellikle subklinikken koyun, geyik ve yabani ruminantların bir kısmında şiddetli veya ölümcüle kadar değişmektedir (Coetzer ve Tustin 2004). Evcil ruminantlar arasında koyunlarda klinik bulgular daha şiddetlidir ve hastalığın mortalitesi %70'e kadar yükselebilir. Koyunlarda ilk bulgu ateştir ve daha sonra ağız mukozalarında hiperemi, aşırı salivasyon, ağızda köpürmeler, kondüsyon kaybı ve pulmoner ödem görülür. Seröz olarak başlayan burun akıntısı daha sonra mukopurulan bir hal almaktadır. Sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak bronkopnomoni nedeniyle ölüm görülebilir. Şiddetli seyreden vakalarda hayvanlarda gelişen vasküler hasar nedeniyle dil siyanotik hale gelebilir. Siyanotik görünüme bağlı gelişen renk değişikliği nedeniyle hastalığa mavi dil denilmektedir. Ayakların koroner bantlarında hiperemi görülebilir ve hayvanlar hareket etmeye isteksizdir. Dilde görülen lezyonlar nedeniyle hayvanlar beslenemez ve karakteristik olarak su içmeden suyun başında beklerler. Baş ve boyunda ödem görülebilir. Ateş esnasında deride hiperemi görülebilir ve enfeksiyonu atlatan hayvanlarda tüy dökülmesi görülebilir. Kas dejenerasyonu genellikle şiddetlidir ve bazı koyunlarda tortikollis görülür (WOAH 2021a). Gebe ruminantların enfeksiyonunda annenin ölümü, abort, fetal ölüm veya konjenital anomaliler görülür (Subhadra ve ark 2023). Sığırların yalnızca BTV-8 serotipi ile enfeksiyonunda klinik bulgu bildirilmesi dışında, sığır ve keçilerde enfeksiyon tipik olarak subklinik ve bu türlerin hastalığın rezervuarı oldukları düşünülmektedir (Daniels ve ark 2004). Hayvanlarda viremi görülür ve viral RNA birkaç ay boyunca kanda tespit edilebilir. Enfeksiyonun ilk aşamalarında virus eritrosit ve trombositlerle ilişkiliyken, daha sonra sadece eritrositlerle ilişkilidir. Bu durumun ruminantların uzun süreli enfeksiyonunu kolaylaştırarak vektörler için bulaşmayı artıran bir faktör olduğu bildirilmektedir. Hastalığa karşı gelişen serolojik yanıtlar 7-14 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır ve bağışıklık genellikle uzun sürelidir ancak gelişen bu bağışıklık serotipe özgüdür (Bamford ve Zuckerman 2021).

Hastalığın teşhisinde klinik görünümü, lezyonlar ve mevsimsel durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak kesin teşhis laboratuvar testleri aracılığıyla doğrulanmalıdır. Virus izolasyonu, embriyolu tavuk yumurtalarında veya hücre kültürlerinde gerçekleştirilir. Moleküler teşhiste ise RT-PCR ve kantitatif PCR testleri altın standart olarak kabul edilir. Serolojik olarak ise agar jel immunodiffüzyon testi, ELISA testi ve nötralizasyon testleri en sık kullanılan testlerdir (WOAH 2021a).

Hastalıkla mücadelede ahır ve ağıl dezenfeksiyonu enfeksiyon yayılımının önlenmesinde katkı sağlayabilir. Hastalığın ana yayılım şekli vektörler

olduğundan, vektörlerle mücadele prevalansın düşürülmesinde katkı sağlayabilir. Vektörlerin çoğalmasına ve yayılmasına katkı sağlayan su birikintileri, bataklık vb. bölgeler kurutulmalıdır. Özellikle risk altındaki bölgelerde tatarcıklara karşı insektisit kullanımı vektör kontrolüne ve enfekte vektörlerin duyarlı hayvanlarla temasının kesilmesine yardımcı olabilir (Calvete ve ark 2010, van den Berg ve ark 2021). Hayvan hareketi kısıtlamaları duyarlı konakçıların enfekte hayvanlarla temasını önleyeceğinden hastalıkla mücadelede katkı sağlayabilir (Saltık ve Kale 2017). Yine de subklinik enfeksiyonların yüksek oranı, gelişen bağışıklığın serotipe özgü olması, hayvanlarda görülen kalıcı viremi ve vektör kontrolündeki zorluklar nedeniyle geleneksel mücadele yöntemleri her zaman başarılı olamamıştır. Bu nedenle güvenli ve etkili bir aşı mücadelenin temelini oluşturmaktadır (Maclachlan ve Mayo 2013). Geliştirilen aşılama stratejileri genellikle dolaşımdaki serotiplere yöneliktir. Ticari olarak bulunan multivalan canlı aşılar uzun süreli bağışıklık sağlamaktadır ancak aşının virülens kazanması veya saha suşları ile reassortment gibi riskleri barındırmaktadır. İnaktif aşılar da mevcuttur ancak kısa süreli bağışıklık sağlamaları ve tekrar gerektiren uygulamalar gibi olumsuz tarafları da bulunmaktadır. Türkiye’de ise aktif olarak kullanılan BTV-4 serotipini içeren canlı attenüe bir aşı mevcuttur (Saltık ve Kale 2017, Bamford ve Zuckerman 2021).

Epizootik Hemorajik Hastalık

Epizootik hemorajik hastalık (EHD) evcil ve yabani ruminantların arboviral bir enfeksiyonudur. Hastalık evcil ruminantlarda süt üretiminin azalması, yavru kaybı ve ticaret kısıtlamaları nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir (Jiménez-Cabello ve ark 2023).

Etken *Sedoviridae* ailesinde bulunan *Orbivirus* cinsinde sınıflandırılan *Epizootic hemorrhagic disease virus*’tur (EHDV). Etkenin 8 serotipi vardır. Zarfsız olan etken, 10 segmentten oluşan genoma sahip virus çift iplikçikli RNA virusudur (Matthijnsens ve ark 2022). EHDV suşları arasında rekombinasyon ve reassortment gibi genetik değişimlerde görülmektedir (Anthony ve ark 2009, Allison ve ark 2010).

Genel olarak geyiklerin viral bir hastalığı olarak bilinen EHD, geyik popülasyonlarında ölüme neden olmasının yanı sıra, son yıllarda sığırlarda da şiddetli klinik semptomların, ciddi verim kaybının ve ölümlerin önemli bir nedenidir (Kedmi ve ark 2010). Hastalığın dağılımı vektör popülasyonunu destekleyen ılıman ve tropikal iklim ülkelerinde daha sık görülmektedir (Shapiro ve ark 1991). Asya, Afrika, Amerika, Avrupa ve Okyanusya kıtalarında bulunan ülkelerdeki evcil ve yabani ruminantlar arasında önemli salgınlara neden olur (Noronha ve ark 2021). Türkiye’de ise ilk olarak 2007 yılında sığırlarda

görülmüştür (Temizel ve ark 2009). Özellikle beyaz kuyruklu geyikleri etkilediği bildirilse de son yıllarda İsrail ve Türkiye’de sığırlarda şiddetli klinik semptomlar ve salgınlar görülmüştür (Temizel ve ark 2009, Kedmi ve ark 2010, Kedmi ve ark 2011). Koyunların enfeksiyona duyarlı oldukları ancak nadiren klinik bulguların geliştiği bildirilmiştir (Uren 1986). Bunun yanında hastalık serolojik olarak, geyik, bizon, dağ keçisi, deve, lama, gergedan, ayı, yak ve keseli hayvanlar da dahil olmak üzere hem yabani hem de evcil birçok geviş getiren hayvan türünde bildirilmiştir (MacLachlan ve ark 2015b).

Virus *Culicoides* cinsi tatarcıklar tarafından bulaştırılmakla birlikte bu tatarcıklar aynı zamanda hastalığın biyolojik vektörleridir. Hayvanlar arasında direkt ya da indirekt bulaşma bildirilmemiştir. Hastalık vektör hareketlerinin arttığı yaz ve sonbahar aylarında görülürken, tropikal bölgelerde yıl boyu görülebilir. Virusun eritrositlerle ilişkisi nedeniyle nötralizan antikorlara rağmen viremi 60 güne kadar uzayabilir (WOAH 2019). Zoonotik değildir. Türkiye’de sığır ve koyunlarda serolojik olarak serotip 1, serotip 2, virolojik olarak ise serotip 6 gözlenmiştir (Alkan 1998, Yavru ve ark 2014, Temizel ve ark 2009).

Enfeksiyonun inkübasyon süresi 2-10 gün arasında değişmektedir (WOAH 2019). EHDV’nin esas olarak etkilediği beyaz kuyruklu geyiklerde enfeksiyonun ateş, halsizlik, iştahsızlık, aşırı salivasyon, yüzde ödem, konjunktiva ve ağız boşluğunun mukoza zarlarında hiperemi, koronitis ve stomatitis ile karakterize seyrettiğini bildirmektedir. Beyaz kuyruklu geyiklerde mortalite oranları %90’a ulaşabilir (Yadin ve ark 2008). Sığırlarda klinik tablo genellikle serotipe bağlı olarak değişmektedir ve sporadik salgınlarda vaka ölüm oranları %10’a kadar ulaşabilir. Süt veriminde %10-20 oranında azalma, ateş, zayıflama, oküler ve nazal akıntılar, salya akışı, oral ve osefageal mukozalarda eroziv-ülseratif-nekrotik lezyonlar, dil ve yanak mukozalarında peteşi, topallık ve deri ödemi görülebilir. EHDV-2, 6 ve 7 serotiplerine bağlı olarak sığırlarda klinik bulgular bildirilmiştir. Ayrıca etkilenen hayvanlarda abortlar ve ölü doğumlarda meydana gelebilmektedir (MacLachlan ve ark 2015b). Sığırlarda Mavi dil, Bovine viral diyare, Şap hastalığı, İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis, Veziküler stomatit, Coryza ve Bovine ephemeral fever gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir (WOAH 2019).

Virus izolasyonu ve tespiti için pıhtılaşmayan kan örnekleri, Dalak, akciğer, lenf düğümleri ve karaciğer örnekleri kullanılarak hücre kültürlerinde izolasyon yapılabilir. Moleküler olarak RT-PCR oldukça duyarlı ve spesifiktir. Bu tür testler EHDV’nin bilinen tüm serotiplerini, muhtemelen enfeksiyon sonrası 2 gün gibi erken bir dönemde tespit edebilir. Serolojik olarak ise akut ve konvelesan dönemde alınan eşleştirilmiş serum örnekleri ile Competitive ELISA testleri

serogrupların ayırımında kullanılabilir. Yine serotipe özgü nötralizasyon testi mevcuttur ve bu teknik altın standart test olarak kullanılmaktadır (WOAH 2019).

Hastalıkla mücadelenin temelini aşilar oluşturmaktadır. Bu maksatla geliştirilen çeşitli inaktif ve canlı attenüe aşilar bulunmaktadır. Canlı attenüe aşiların enfeksiyona neden olabilmesi, inaktif aşiların ise rapel uygulamalar gerektirmesi gibi dezavantajları mevcuttur (MacIachlan ve ark 2015b). Türkiye’de mevcut ticari bir aşı bulunmamaktadır. Vektörler hastalığın bulaşmasında rol oynadığından sığırların barındırıldığı alanların yakınındaki vektör üreme alanlarının yönetimi fayda sağlayabilir (WOAH 2019).

Rift Vadisi Humması

Rift Vadisi Humması (RVH) evcil ruminantlarda ölümcül salgınlara neden olan, zoonotik arboviral bir hastalıktır. Evcil ruminantlar (sığır ve koyun) arasında %10 ila %30 oranında değişen vaka ölüm oranları ile karakterize, ekonomik açıdan önemli çok sayıda salgına neden olmuştur (Coetzer 1977, Coetzer ve Tustin 2004). Virus defalarca uluslararası sınırları ve coğrafi engelleri aşmış ve şu anda Afrika kıtasının ve Arap Yarımadası'nın çoğunda bulunmaktadır (Bird ve ark 2009).

Etken *Phenuiviridae* ailesinde bulunan *Phlebovirus* cinsinde sınıflandırılan *Rift Valley fever virustur*. Virion zarflı, üç segmentli negatif polariteli ve tek sarmallı genom içeren RNA virusudur ve negatif polariteli RNA genomlu bir yapıya sahiptir (Sasaya ve ark 2023). Dizi analizleri, salgınlar sırasında çok sayıda suşun aynı anda dolaşımında olabileceğini göstermiştir ve bunlar arasında daha önce genetik reassortment olduğuna dair kanıtlar vardır. Dünya genelinde tek serotip görülmektedir (Wright ve ark 2019).

Rift Vadisi humması'nın coğrafi dağılımı Afrika ve Ortadoğu bölgesi ile sınırlıdır. Türkiye’de hayvanlarda şu ana kadar görülmemiştir (Hartman 2017). Hastalığın ana vektörü ve rezervuarı *Aedes* cinsi sivrisineklerdir. Aynı zamanda *Culex*, *Anopheles*, *Mansonia*, *Eretmapodites* ve *Coquillettidia* cinsi enfekte sivrisinekler tarafından da etken konakçıya nakledilmektedir (Mamak ve Bilgili 2016). *Aedes* sivrisineklerinde transovarial nakilde gösterilmiştir. Yağışların aşırı olduğu dönemlerde ise transovarial olarak enfekte olan *Aedes* sivrisineklerinin hızla ortaya çıkması ile duyarlı ruminantların enfekte olduğu, daha sonra *Culex* ve *Anopheles* gibi ikincil vektörlerin co-feeding yoluyla enfekte olduğu düşünülmektedir (Bird ve ark 2009). Temmuz-Eylül ayları arasında, vektörlerin aktif olduğu dönemde salgın riski daha fazladır (Fischer ve ark 2013a). Virus diğer sivrisinek cinslerinin yanı sıra keneler, sinekler ve tatarcıklardan da izole edilmiştir (Hartman 2017). Salgın döngülerinde virus mekanik olarak fomitler, enfekte hayvanların kan ve dokuları aracılığıyla da yayılabilir. Mezbaha

çalışanları, veteriner hekimler ve yetiştiriciler risk altındadır. Virus kedi, köpek, deve, tavşan, kuş, at ve domuz gibi omurgalıları enfekte edebilse de bu hayvanlarda klinik bulgu görülmediği bildirilmiştir (Ikegami ve Makino 2011). Yaban hayvanlarının salgınlar arası dönemde hastalığın doğada sürdürülebilmesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Hastalık insanlara enfekte vektörler ile bulaşmanın yanında enfeksiyöz aerosollere maruz kalma, enfekte hayvan materyalleri ile temas ile de bulaşmaktadır. Aynı zamanda insandan insana bulaşma da bildirilmiştir (Bird ve ark 2009).

Enfekte olan hayvanlarda inkübasyon süresi 3 günden daha kısadır. Yabani hayvanlar hafif subklinik semptomlara sahipken, evcil ruminantlarda klinik bulgular daha yoğun görülmektedir. Etkilenen hayvanlarda 6-8 güne kadar viremi gözükmemektedir. Koyunlar, çiftlik hayvanları arasında en duyarlı olanlardır. Enfekte hayvanlarda ateş, halsizlik, iştahsızlık, hareket etme isteksizliği, karın ağrısı ve kanlı ishal gibi belirtiler görülür. Yetişkin koyunlarda mortalite %20-30 civarındadır. Yeni doğan kuzularda ölüm oranı %95-100 ile çok daha yüksektir ve akut enfekte gebe koyunlarda yavru atma oranı %100'lere ulaşabilir (Ikegami ve Makino 2011). Keçiler de koyunlara benzer semptomlar görülür. Sığırlar, koyun ve keçilere göre hastalığa daha az duyarlıdır. Yetişkin sığırlarda vaka ölüm oranları %5-10 arasındadır. Neonatal buzağılarda ölüm oranları %70'e kadar çıkabilir. En yaygın klinik bulgu sığırlarda da görülen şiddetli abort fırtınasıdır. Yetişkin sığırlarda ateşle birlikte iştahsızlık, letarji ve süt üretiminde önemli bir azalma da görülebilir (Bird ve ark 2009).

Zoonotik karaktere sahip olan RVH insanlarda da önemli bulgulara neden olur. İnsanlarda 2-6 günlük kısa bir inkübasyon döneminin ardından ateş, şiddetli baş ağrısı, titreme, miyalji, ishal, kusma ve kanamalarla başlamaktadır (Arthur ve ark 1993). Bazı hastalarda ensefalitis, hepatitis, retinitis, rinitis ve daha şiddetli olgularda hemorajik ateş ve ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir (Mohamed ve ark 2010). İnsanlarda vaka ölüm oranı %1-2'dir. Ancak ciddi komplikasyon gelişen insanlarda oran %10'lara kadar yükselebilir (Bird ve ark 2009).

Çiftlik hayvanlarında RVH enfeksiyonunun klinik belirtileri ayırt edici değildir. Ancak enfekte hayvanlarda görülen abort fırtınası olgusu ve yüksek neonatal ölümler RVH'nı düşündürür (Ikegami ve Makino 2011). Zoonotik tehlikesi nedeniyle laboratuvar temelli incelemeler için BSL-3 önlemleri önerilmektedir (Richmond ve McKinney 2009). Hastalığın akut fazında alınan kan örnekleri, post mortem olarak beyin, karaciğer dalak ve fetüslerden virus hücre kültürleri ile izole edilebilir (Anderson Jr ve ark 1989). Moleküler olarak RT-PCR, Real Time PCR, RT-LAMP testleri kullanılabilir (Lapa ve ark 2024). Serolojik testler mevcut enfeksiyonun veya daha önceki maruziyetin tespiti için kritik önemdedir. Bu maksatla Nötralizasyon testi, İmmunfloresan testi, ELISA

en çok kullanılan yöntemlerdendir (Petrova ve ark 2020). Nötralizasyon testi hastalığın teşhisinde en güvenilir test olarak gösterilmiştir (Kortekaas ve ark 2013).

Enfekte hayvanlarda enfeksiyon sonrası ilk haftada kan serumunda tespit edilebilen nötralizan antikorlar gelişir. Ortaya çıkan antikorlar evcil ruminantları uzun süre korumaktadır (Wright ve ark 2019). Hastalığın kontrolü duyarlı hayvanların aşılmasına dayanmaktadır. Bu maksatla geliştirilen canlı attenüe ve inaktif aşılar mevcuttur. Türkiye’de ticari bir aşı bulunmamaktadır. Canlı aşılar tek doz uygulama ile uzun süre koruyuculuk sağlayabilmektedir. Ancak gebe hayvanlarda abort ve fetal malformasyonlara neden olabilmektedir. İnaktif aşılar daha güvenlidir ancak koruma süreleri düşük ve tekrarlayan uygulamalar gerektirmektedir. Ruminantların gebeliğin 2 veya 3. trimesterında aşılması doğacak olan yavruları da koruyabilir. Aşılama programları planlanırken mutlaka vektörlerin yoğun oldukları sezonlar göz önünde bulundurulmalıdır (Bird ve ark 2009). Hastalığa karşı aktif gözetim yapılması ve sentinel hayvan uygulamaları vakaların erken tespitine yardımcı olabilir (Al-Hamdan ve ark 2015). Vektörlerin çoğalmasına olanak sağlayabilecek su birikintileri, bataklık vb. bölgeler kurutulmalıdır (Bird ve ark 2009).

Lumpy Skin Disease

Lumpy Skin Disease (LSD) hastalığı sığırların ve mandaların arboviral bir hastalığıdır. Hastalığın büyükbaş hayvan yetiştiriciliği açısından ciddi verim kayıpları oluşturması ekonomik açıdan oldukça önemlidir. Türkiye’de ilk olarak 2013 yılında görülmüştür (GKGM 2014).

Etken *Poxviridae* ailesinin *Chordopoxvirus* alt ailesinde bulunan ve *Capripoxvirus* cinsinde sınıflandırılan *Lumpy skin disease virus* (LSDV)’tur (Tulman ve ark 2001). Neethling suşu LSDV’nin prototip suşudur ve etken dünya genelinde tek serotip olarak sınıflandırılmaktadır (Alexander ve ark 1957, Coetzer ve Tustin 2004). Etken zarflı, çift sarmallı genom içeren DNA virusudur (Tulman ve ark 2001). Capripoxvirus cinsinde bulunan diğer viruslarla serolojik olarak birbirlerinden ayırt edilemezler (Abutarbush ve ark 2015).

Türkiye hastalık açısından endemik statüsünde olmasının yanı sıra Avrupa, Asya ve Afrika kıtasında bulunan ülkelerde görülmektedir (Bianchini ve ark 2023). Hastalık esas olarak sığır ve mandaları etkilemektedir. Deneyisel olarak ise ceylanlar, zürafalar, keçiler, impalalar, koyunlar ve antiloplarda gösterilmiştir (Moudgil ve ark 2024). En duyarlı hayvanlar genellikle kültür ırkı ve verimi yüksek olan laktasyondaki hayvanlardır (Salib ve Osman 2011). Morbidite %50 civarında, mortalite ise yaklaşık %10 civarındadır. Türkiye’de mortalite oranları en yüksek %7 civarında bildirilmiştir (Şevik ve Doğan 2017). Bulaşma esas

olarak vektörler aracılığıyla olmaktadır. Bunun yanında nadiren de olsa direkt, indirekt ve aerosoller, iatrojenik olarak bulaşmada bildirilmiştir. Hastalığın yayılımı büyük bir oranla vektörlere bağlı olduğundan, genellikle enfeksiyon yaz ve sonbahar aylarında insekt hareketlerinin yoğun olduğu mevsimlerde görülmektedir (Tuppurainen ve ark 2017). LSDV vektörler aracılığıyla esas olarak mekanik bulaşmaktadır. Ancak biyolojik olarak *Culicoides* 'ler tarafından bulaştırıldığına dair ciddi kanıtlar mevcuttur. *Stomoxys calcitrans* ve *Biomyia fasciata* sinekleri, *Culicoides* tatarcıkları, *Aedes* ve *Culex* sivrisineklerinden LSDV izole edilmiştir (WOAH 2022). *Rhipicephalus appendiculatus* ve *Ambylomma hebraum* gibi kenelerin mekanik ve intrastadial yolla hastalığı bulaştırdığı bildirilmiştir. *Rhipicephalus decoloratus* kenelerinin ise transovarial ve transtadial yolla hastalığı bulaştırdıkları bildirilmiştir. (Tuppurainen ve ark 2011). *Rhipicephalus annulatus* kenelerinde de transovarial bir bulaşma şekli olduğu bildirilmiştir (Rouby ve ark 2017). *Hyalomma marginatum* dişilerinde ve *Rhipicephalus bursa* erkek ve dişilerinde LSDV tespit edilmiştir (Sprygin ve ark 2019). Anneden yavruya intrauterin olarak hastalık geçişi de bildirilmiştir (Rouby ve Aboulsoud 2016). Memedeki deri lezyonları ve kontamine süt ile de yavruya bulaştığı bildirilmiştir (Annandale ve ark 2014). Hastalık zoonotik karakterde değildir.

Hastalık subklinikten çok şiddetli klinik bulgulara kadar değişen, ciddi vakalarda ölüme kadar ilerleyebilen bulgularla seyretmektedir (Haider ve ark 2024). Etkenin doğal konakçısında inkübasyon süresi 1 ila 4 hafta arasında değişmektedir (Das ve ark 2021). Bu periyot sonrası yaklaşık 42°C'ye kadar yükselebilen tek fazlı ateş ile birlikte depresyon, iştahsızlık, mukopurulent burun akıntısı, süt veriminde azalma ve aşırı salivasyon görülmektedir. Yüzeysel olan lenf düğümlerinde büyüme görülür. Etkilenen hayvanlarda abort ve infertilite görülebilir. Tek fazlı ateşin ardından 48 saat içerisinde baş, boyun, meme, genital organlar ve perineum üzerinde 2-5 cm çapında kutanöz nodüller gelişir. Gelişen bu nodüllerin sınırları belirli, yuvarlak ve kabarıktır. Büyük nodüller nekroze olabilir ve zamanla fibrotik hale geçebilir. Nekroz oluşumunda LSD'ye özgü sitfast olarak adlandırılan ters konik görünümlü lezyonlar vakaların büyük bir kısmında gözlenmektedir. İyileşen hayvanlarda yara izleri kalıcılık gösterebilir (WOAH 2022). Doğal yollardan virusla enfekte olan bu hayvanlar reenfeksiyona karşı dirençlidir (Tuppurainen ve ark 2017). Buzağılar maternal antikorlar aracılığıyla 3 aya kadar korunmaktadır (Agianniotaki ve ark 2018).

Derideki tipik nodüller ve hastalığın klinik seyri tanı için yeterlidir ancak kesin teşhis laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Bu maksatla deri lezyonları, LSD'nin viremik aşamasında alınan pıhtılaşmayan kan, nazal, konjonktival ve oral sekresyonlar, semen ve organ örnekleri (lenf nodülü, akciğer, dalak, böbrek

ve karaciğer) LSDV genomik materyalinin tespiti için kullanılabilir (Babiuk ve ark 2008, WOA 2022). Hücre kültürü sistemlerinde etken izole edilebilir. Moleküler olarak PCR ve Real Time PCR testleri en sık kullanılan yöntemlerdir (Tuppurainen ve ark 2005, Lamien ve ark 2011). Serolojik olarak ise nötralizasyon testi, ELISA ve İmmunofloresan testleri kullanılmaktadır. Aynı zamanda nötralizasyon testi altın standart yöntem olarak bildirilmiştir (Yeşilbağ 2021, WOA 2022). Pseudo Lumpy Skin Disease, Sığırların Mamillitis Hastalığı, Papüller Stomatit, Pseudo Sığır Çiçeği ve Sığır Çiçeği gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir.

Hastalıkla mücadelenin temelini aşılar oluşturmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş homolog canlı attenüe ve heterolog canlı zayıflatılmış koyun ve keçi çiçek aşıları ticari olarak mevcuttur (WOA 2022). Türkiye’de de homolog ve heterolog olmak üzere devlet ve özel firmalar tarafından üretilen çeşitli canlı attenüe aşılar ticari olarak bulunmaktadır. Yurtdışı menşeli aşıların çoğu canlı attenüe homolog “Neethling” suşu barındırmaktadır (Tuppurainen ve ark 2021). Vektörlerin aktif olduğu aylar göz önünde bulundurularak hayvanların bu aylardan önce aşılması mücadelede fayda sağlayabilir. Etken enfekte yara kabuklarında 35 gün gibi uzun bir süre tespit edilebildiğinden hayvanların barındırıldıkları alanlar dezenfekte edilmelidir (EFSA 2016). Subklinik hayvanların varlığı nedeniyle itlaf, imha gibi uygulamaların çok fazla fayda sağladığı düşünülmemektedir (WOA 2022). Enfekte bir ülke ya da bölgede canlı hayvan hareketi ve uluslararası ticaret kısıtlamaları hastalığın kontrolünde önemlidir. Hastalık büyük oranda vektörlerle yayıldığından insektisit uygulamalarının duyarlı hayvanlarla enfekte vektörlerin temasını azaltabilir. Vektörlerin çoğalmasına katkı sağlayacak bataklık su birikintisi gibi alanların kurutulması vektörlerin kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir (Moudgil ve ark 2024).

Bovine Ephemeral Fever

Bovine Ephemeral Fever (BEF) sığır ve mandaların akut, hızlı ilerleyen arboviral bir hastalığıdır (St George 1988, Walker ve Klement 2015). Hastalık besi ve süt işletmelerindeki verim kayıpları ve ölümler nedeniyle ekonomik öneme sahiptir (Avcı ve ark 2014). Enfeksiyon zoonotik bir özellikte değildir.

Etken *Rhabdoviridae* ailesinde bulunan *Ephemerovirus* cinsinde sınıflandırılan *Bovine ephemeral fever virus* (BEFV)’tur (Walker ve ark 2022). Etken tek sarmallı, zarflı, negatif polariteli ve segmentsiz bir RNA virusudur. BEFV dünya genelinde tek serotipli olarak bilinmektedir (Kato ve ark 2009, Trinidad ve ark 2014, Walker ve Klement 2015).

Hastalık coğrafi olarak Türkiye’de dahil olmak üzere, Asya, Afrika, Avustralya ve Ortadoğu’da bulunan ülkelerde görülmektedir (Walker ve Klement 2015). Enfeksiyon Türkiye’de ilk olarak 1985 yılında tespit edilmiştir (Girgin ve ark 1986). Etken birçok hematofaj artropoddan izole edilebilse de *Culicoides* tatarcıklarının hastalığın yayılmasında başlıca vektör oldukları bilinmektedir. Subtropikal ve tropikal iklimlerde vektör aktivitesinin arttığı mevsimlerde *Culicoides* tatarcıklarının yaşam döngüsüne paralel olarak hastalığın yoğun yağışlı bir dönemde ortaya çıktığı ve sonbahar aylarına kadar devam ettiği rapor edilmiştir. Etken *Culicoides* tatarcıklarının yanı sıra *Culex*, *Aedes* ve *Urotenia* türü sineklerde de tespit edilmiştir (Lvov ve ark 2015, Walker ve Klement 2015). Etkeni taşıyan vektörlerin rüzgarla hareketi ve uluslararası hayvan ticareti ile çok uzak coğrafi bölgelere taşınabileceğine dair veriler mevcuttur (Kirkland 2002). Enfekte, asemptomatik taşıyıcı hayvanlar ve vektörler en önemli enfeksiyon kaynaklarıdır (Akakpo 2015). Bulaşmada direkt ya da indirekt temasın rolü önemsizdir. Hastalığın morbiditesinin %100, mortalitesinin ise %1 ile %30 arasında değiştiği bildirilmiştir (Tonbak ve ark 2013, Walker ve Klement 2015, Pyasi ve ark 2020). Her ne kadar mortalite düşük olsa da hastalığın ekonomik etkisi oldukça yüksektir. Klinik bulgu gösteren hayvanlar iyileşse de verimlerin hastalık öncesi seviyeye geç dönmesi, süt ve et üretimindeki ciddi kayıplar ve sürüde hızla yayılabilmesi nedeniyle önemlidir.

Hastalık sığırlarda ani başlayan ateş ve komplike olmayan vakalarda hızlı iyileşme göstermesi ile karakterizedir. Bu nedenle “Üç Gün Hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır. Hayvanlarda 41°C’yi bulan ani ateş bifazik ve polifazik olabilmektedir (Kirkland 2002). Ateşten sonra iştahsızlık, yüksek verimli süt ineklerinde süt veriminde ani ve belirgin bir düşüş, depresyon ve davranış anormallikleri görülebilir. Semptomlar genellikle ikincil ateşle ilgilidir. İkincil ateşle birlikte yüksek salivasyon, göz ve burun akıntısı gözlenir. Tremor, kas sertliği ve topallıkta görülebilir. Hayvanlar genelde depresif ve hareket etmede isteksizdir. Genellikle 3. günden sonra birçok hayvan ayağa kalkmaya ve beslenmeye başlamaktadır (St George 1988).

Hastalığın klinik bulgulardan teşhis edilmesi oldukça zordur. Besi ve süt işletmelerinde ani başlayan ateş, topallık ve hızlı iyileşme gibi belirtiler teşhise yardımcı olsa da teşhis laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Hipertermik fazda alınan kan örneklerinden virolojik ve moleküler, nekahat döneminde alınan kan ile serolojik olarak tespit edilebilir (Akakpo 2015). Memeli ve insekt hücre kültürü sistemlerinde virus izole edilebilir. Moleküler olarak RT-PCR testleri rutin olarak kullanılmaktadır (Hou ve ark 2018). Serolojik olarak nötralizasyon testleri, ELISA ve immünofloresan testi, sıklıkla kullanılmaktadır (Kirkland 1993, Vorster ve Mapham 2013).

Enfekte hayvanların iyileştikten sonra hastalığa karşı en az 2 yıl boyunca korunduğu bildirilmiştir (Ting ve ark 2014). Ancak mücadelenin temelini aşılar oluşturmaktadır. Bu maksatla geliştirilmiş canlı attenüe, inaktif, subunit ve rekombinant aşılar mevcuttur (Radostits ve ark 2007). Türkiye’de ise ticari olarak canlı attenüe bir aşı bulunmaktadır (Vetal 2022). Aşılama programları seçilirken vektörlerin aktif olduğu aylarda hayvanların bağışık olması enfeksiyon riskini azaltacağından buna göre program yapılmalıdır. Bulaşma temel olarak vektörler aracılığıyla olduğundan, vektörlere karşı alınacak önlemler hastalığın görülme sıklığını düşürebilir (Lvov ve ark 2015). Bu amaçla çeşitli insektisitler direnç gelişimi ve kalıntı ihtimalide de göz önünde bulundurularak talimatlara uygun olarak kullanılmalıdır.

Akabane Hastalığı

Akabane hastalığı ruminantlarda teratojenik etkilere neden olan ve enfekte hayvanlarda ciddi ekonomik kayıplara yol açan, bazen salgınlar şeklinde görülebilen arboviral bir hastalıktır (Kirkland 2015). Hastalık Japonya’da 1972-1977 yılları arasında 42.000 sığırı etkileyerek 20.000.000 Amerikan doları zarara neden olduğu bildirilmiştir (Inaba ve Matumoto 1990). Zoonotik karakterde değildir.

Etken *Peribunyaviridae* ailesinin *Orthobunyavirus* cinsi içerisinde sınıflandırılan *Akabane virus* (AKAV)’tur. AKAV virionları zarflıdır ve üç segmentten oluşan tek iplikçikli negatif polariteli RNA genomu içermektedir (De Regge ve ark 2017, Hughes ve ark 2020).

Hastalık aralarında Türkiye’nin de bulunduğu, Afrika, Asya ve Avustralya kıtasında bulunan ülkelerde görülmektedir (Kirkland 2015). Türkiye’de ilk olarak 1979 yılında görülmüştür (Urman ve ark 1979). AKAV ilk olarak sivrisineklerden izole edilmiş olsa da *Culicoides* tatarcıklarının hastalığın başlıca vektörleri olduğu düşünülmektedir (Oya ve ark 1961, Kurogi ve ark 1987). Hastalığın bulaşma döngüsünün mevsimsel olduğu ve tropikal, subtropikal ve ılıman iklimlere sahip bölgelerde görüldüğü bildirilmektedir (Kirkland 2015). Genellikle vektör aktivitesinin arttığı ilkbahar ile sonbahar aylarının sonu arasında hastalık oranlarının arttığı bildirilmektedir. Hastalıktan etkilenen hayvanlarda en az 2 yıl boyunca tespit edilebilen nötralizan antikorların şekillendiği ve duyarlı hayvanlarda oluşan sürü bağışıklığına bağlı olarak hastalığın bazı yıllar sporadik bazı yıllar ise salgın şeklinde dönemsel olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (De Regge 2017, Kirkland 2015) Hastalık genel olarak evcil ruminantları etkilemektedir. Ayrıca at, eşek, deve, geyik, domuz ve antiloplarda da AKAV’a karşı antikorlar tanımlanmıştır (Al-Busaidy ve ark 1987). Yabani hayvanların hastalığın epidemiyolojisinde rezervuar konakçı

olarak hareket edebileceğine dair endişeler bulunmaktadır (Tarlinton ve ark 2013). Türkiye’de farklı yıllarda yapılan çalışmalarda AKAV enfeksiyonunun serolojik olarak sığırlarda %44,74, koyun ve keçilerde %62,19 oranında tespit edildiği bildirilmiştir (Dağalp ve ark 2021, Arnabat ve Doğan 2023).

Hastalık evcil ruminantlarda tipik olarak subklinikdir ancak bazı yetişkin ruminantlarda ateş, süt üretiminde azalma veya ishal gibi hafif, kısa süreli ve spesifik olmayan bulgular görülebilir. Enfekte hayvanlarda 2-6 günlük sınırlı bir viremi görülmektedir (De Regge 2017). Bunun yanında Japonya gibi ülkelerde yetişkin sığırlarda ensefalit vakaları da bildirilmiştir. Hastalık daha çok gebe hayvanları etkilemektedir (Kobayashi ve ark 2007, Kirkland 2015). Genel olarak hastalığın şiddeti, transplasental enfeksiyonun gebeliğin hangi döneminde gerçekleştiğine bağlı olarak değişmektedir (Kirkland 2015). Sığırlarda gebeliğin ilk ayında virusun fetüse önemli bir etkisi yoktur. Ancak gebeliğin 76-103 günleri arasındaki enfeksiyonlarda fetüste hidraensefali ve poreensefali gibi bulgulara neden olmakla birlikte fetal ölüm veya abortus görülebilir. Canlı doğan buzağılarda inkoordinasyon, depresyon, dış uyaranlara zayıf tepkiler ve emme güçlüğü gibi bulgular görülür. Gebeliğin 104-170 günleri arasında gelişen enfeksiyonlarda artrogripozis (eklemlerin fleksiyon pozisyonunda anormal fiksasyonu) sendromu görülür. Aynı zamanda bu hayvanlarda tortikollis ve skolyoz gibi vertebral deformitelerde görülebilir. İmmunokompetansın geliştiği gebeliğin son üç ayında fetüs üzerine hastalığın etkisi daha az durumdadır (Charles 1994, Kirkland 2015). Koyun ve keçilerde ise bu bulgular gebeliğin 60. gününden sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu durum fetüsün immunokompetans gelişim süreciyle de yakından ilgilidir (Whittem 1957). Koyun ve keçilerin yavruları sıklıkla beyin ve kas sisteminde ciddi lezyonlarla doğar ve akciğer veya diğer organlarda hipoplazi görülebilir (Charles 1994).

Hastalığın enzootik olarak görüldüğü bölgelerde teşhis klinik bulgular, patolojik ve epidemiyolojik gözlemlere dayanmaktadır ancak laboratuvar analizleri ile bu bulgular doğrulanmalıdır. Teşhis abort numunesinden, yenidoğanlardan alınan prekolozal serum örneklerinden, plevral, perikardiyal sıvılardan spesifik antikor tespitine dayanmaktadır. Bu maksatla nötralizasyon testi, indirekt immunofloresan testi ve ELISA sıklıkla kullanılmaktadır. Malforme fetüslerde veya yenidoğanlarda virus veya viral genom tespiti beyin, plasenta, mekonyum ve amniyotik sıvıdan yapılabilir ve viral RNA tespiti için RT-PCR veya real time PCR en çok kullanılan yöntemlerdir (MacLachlan ve Dubovi 2016, Bamford ve Zuckerman 2021). Konjenital olarak enfekte olmuş yavrularda virusu izole etmek zordur. Plasentadan, abort fetüslerin beyin ve kas dokusundan veya normal doğumdan önce sezaryen ile alınan fetüslerden izole edilebilir. Hücre kültürlerinden ya da farelerin intraserebral inokülasyonu ile

virus izolasyonu yapılabilmektedir. Rift Vadisi Humması, Bovine Viral Diyare, Border Disease, Mavi Dil gibi hastalıklar yönünden ayırıcı tanı önemlidir (Charles 1994).

Hastalığı atlatanlarda oluşan nötralizan antikorlar serumda en az iki yıl boyunca tespit edilebilmektedir (Wernike ve ark 2015). Hastalıkla mücadelenin temelini aşılarda oluşturmaktadır. Bu maksatla dünyada ticari olarak inaktif ve canlı aşılarda bulunmaktadır. Bu aşılarda monovalan veya multivalan inaktif formdaki aşılarda ve canlı attenüe aşılardır. Türkiye’de ise hastalığa karşı ruhsatlı bir aşı bulunmamaktadır. Canlı aşılarda koyunlarda intrauterin enfeksiyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle koyunlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (MacLachlan ve Dubovi 2016). Hastalık vektörler ile nakledildiğinden insektlerin aktif olduğu dönemde yapılacak mücadele duyarlı hayvanlar ile enfekte vektörlerin temasını azaltabilir. Etkenin transplasental geçişini önleme maksadı ile vektörlerin aktif olduğu zamanlarda gebeliğin kritik anlarında olmamalarını sağlamak için üreme kontrol stratejileri uygulanabilir (Bamford ve Zuckerman 2021).

Schmallenberg Hastalığı

Schmallenberg hastalığı özellikle sığır koyun ve keçi gibi evcil ruminantları enfekte eden arboviral bir hastalıktır. Etkilenen hayvanlarda teratojenik etkilerle ilerleyen hastalık abort ve yenidoğanlarda konjenital deformitelerle neden olarak önemli ekonomik etkiye sahiptir (Endalew ve ark 2019). Zoonotik değildir.

Etken *Peribunyaviridae* ailesinde bulunan *Orthobunyavirus* cinsi içerisinde sınıflandırılan *Schmallenberg virus* (SBV)’tur. SBV virionları zarflı, negatif polariteli, 3 segmentli tek iplikçikli RNA virusudur (Hughes ve ark 2020).

Bulaşma *Culicoides* tatarcıkları aracılığıyla olmaktadır ve etkili vektörlerin varlığında enfeksiyon duyarlı hayvanlar arasında oldukça hızlı yayılmaktadır (Endalew ve ark 2019). Ayrıca bulaşmada enfekte tatarcıkların hava akımları ile farklı bölgelere taşınabilmesinin de etkili olduğu bildirilmiştir (Sedda ve Rogers 2013). Virus ayrıca intrauterin yoluyla dikey olarak da bulaşabilir. (WOAH 2017). Hastalık Almanya’da ortaya çıktıktan sonra 2 yıl içerisinde neredeyse Avrupa kıtasının tamamına yayılmıştır. Daha sonra Türkiye’nin de aralarında bulunduğu Asya ve Afrika ülkelerinde hastalığa dair bildirimler yapılmıştır (Kauffold ve ark 2021). Hastalık evcil ve yabani birçok hayvanda tespit edilebilse de klinik belirtiler yalnızca evcil ruminantlarda görülmektedir. Geyik, bizon, alpaka, zebra antilop, at, köpek yaban domuzu gibi yabani hayvanlarda tespit edilebilmiştir (Endalew ve ark 2019). Yabani hayvanlarda görülen enfeksiyonun hastalığın rezervuarı ve virusun doğadaki devamlılığına katkı sağlayan bir unsur olduğu düşünülmektedir (Larska ve ark 2014). SBV sığır spermasında da tespit

edilmiştir ancak bulaşmadaki önemi bilinmemektedir. SBV enfeksiyonunun inkübasyon süresi 1-4 gün, enfekte hayvanda oluşturduğu vireminin ise 1-6 gün arasında değiştiği bildirilmiştir (WOAH 2017, Bilk ve ark 2012, Doğan ve Dağalp 2017). *Culicoides* tatarcıklarında görülen transovarial aktarımın vektörlerin aktif olmadığı aylarda virusun doğada hayatta kalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Kęsik-Maliszewska ve ark 2019). SBV'nin enfekte hayvandan transplasental olarak fetüse geçişi gebeliğin 1. ve 2. trimesterinin başlarında meydana gelir. Enfekte hayvanlar dışkı, salya ve burun akıntıları ile SBV saçabilse de direkt temas, oral ya da nazal yol vasıtasıyla enfeksiyonun bulaştığı henüz bildirilmemiştir (Endalew ve ark 2019). Nötralizan antikorların sığırlarda 2 yıl, koyunlarda 1,5 yıl boyunca tespit edilebildiği bildirilmiştir (Claine ve ark 2015). Hastalığın ise daha önce enfekte olmuş hayvanlardaki sürü bağışıklığı oranının düştüğü ve vektörler için uygun koşullar oluştuğunda yeniden ortaya çıktığı gösterilmiştir (De Regge 2017). Türkiye'de hastalık sığırlarda moleküler ve serolojik olarak, koyun ve keçilerde serolojik olarak belirlenmiştir. Sığırlarda %40, keçilerde ve koyunlarda %5'e yaklaşan seropozitiflik bildirilmiştir (Azkur ve ark 2013, Yılmaz ve ark 2014, Kızıltepe ve ark 2023).

Hastalık yetişkin ruminantlarda hafif ve spesifik olmayan bulgularla seyreder. Sığırlarda genellikle ateş, süt veriminde ciddi azalma ve bazen ishal gibi semptomlar görülerek kendiliğinden iyileşmektedir. Yetişkin koyun ve keçilerde enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyretmektedir. Enfekte hayvanlarda 5-7 gün süren kısa bir viremi gözlenmektedir. Gebe hayvanlarda görülen abort, ölü doğum ve malforme yenidoğanların seyri akabane enfeksiyonunda gözlemlenenlerle benzerdir (Endalew ve ark 2019). Transplasental enfeksiyon sonucu fetüslerde abortlara, erken veya ölü doğumlara Artrogripozis-hidraensefali sendromu ile karakterize konjenital olarak malforme yavrulara neden olur (Collins ve ark 2019). Aynı zamanda yavrularda lordoz, skolyoz, tortikollis, poreensefali ve serebellar hipoplazi bulgularıda gözlenmektedir (Tsuda ve ark 2004, De Regge 2017). Yavrularda görülen teratojenik etkiler Akabane hastalığında olduğu gibi enfeksiyonun gerçekleştiği gebelik evresi ile de yakından ilişkilidir. Mavi Dil, Epizootik Hemorajik Hastalık, Bovine Viral Diyare, Border Hastalığı, Rift Vadisi Humması hastalıkları açısından ayırıcı teşhis önemlidir (WOAH 2017).

Akut enfeksiyon tespiti için canlı hayvandan alınan serum ve pıhtılaşmayan kan örnekleri kullanılabilir. Malforme canlı ya da ölü doğan hayvanlardan ise beyin doku örnekleri, amniyotik sıvı, plasenta, mekonyum ve göbek kordonundan alınan örnekler virolojik analizler için kullanılabilir (Bilk ve ark 2012, De Regge ve ark 2013). Perikard sıvısı ve prekolozal kan örnekleri serolojik teşhis için

kullanılabilir. Spesifik olmayan belirtiler ve kısa viremi süresi nedeniyle hastalığın teşhisinde serolojik metodlar daha güvenlidir (Collins ve ark 2019). Bu maksatla Nötralizasyon testi, ELISA ve indirekt immunofloresan testi kullanılmaktadır (Tarlinton ve ark 2012, Breard ve ark 2013). Moleküler olarak RT-PCR ve Real time RT- PCR etkenin tanımlanmasında en çok kullanılan yöntemlerdir (Bilk ve ark 2012, Fischer ve ark 2013b). Hücre kültürlerinde virus izole edilebilir (WOAH 2017).

Hastalıkla mücadelede geliştirilen çeşitli yöntemler bulunsa da şu an için en etkili yöntem aşılama değildir. Bu maksatla kullanılan inaktif aşılar Avrupa ülkelerinde ticari olarak mevcuttur. (Wernike ve ark 2013, Hechinger ve ark 2014). Türkiye’de ruhsatlı herhangi bir aşı bulunmamaktadır. Hastalıkla mücadelede Avrupa genelinde bir dizi gözetim programları mevcuttur. Bu programlar sentinel sürü uygulamaları, kesitsel seroprevalans çalışmaları, hayvanlarda ve vektörlerde patojen sürveyansı gibi uygulamaları içermektedir (Veldhuis ve ark 2016). Vektör kontrolü maksadı ile yapılan uygulamalar duyarlı konakçılar ile enfekte vektörlerin temasını azaltacağından prevalansın düşürülmesinde fayda sağlayabilir (Wernike ve ark 2014). Risk altındaki sürülerde üreme sezonunun ayarlanması gebeliğin kritik döneminde hastalığa maruz kalmayı engelleyeceğinden kayıpları en aza indirebilir (Collins ve ark 2019).

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) Asya, Afrika ve Avrupa kıtasında bulunan ülkelerde yaygın görülen kene kaynaklı arboviral bir hastalıktır. Yıllık insidansın dünya çapında 10.000’in üzerinde olduğu tahmin edilmekte ve yılda yaklaşık 500 kişinin ölümüne neden olması sebebiyle önemli viral zoonotik bir hastalıktır (Frank ve ark 2024).

Hastalığa neden olan etken *Nairoviridae* ailesinde bulunan, *Orthonairovirus* cinsinde sınıflandırılan *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*’tur. RNA yapısında olan genom tek iplikçikli negatif polariteye sahip doğrusal üç segmentten oluşmaktadır (Kuhn ve ark 2024). Etkenin segmentli genoma sahip RNA virusu olması nedeniyle rekombinasyon ve reassortment olaylarına da rastlanabilmektedir (Deyde ve ark 2006, Burt ve ark 2009).

Hastalığa ait etken primer olarak enfekte keneler tarafından ısırılma yoluyla bulaşmaktadır. Bunun yanında enfekte hayvanların doku ve organları ile temas eden meslek mensuplarına direkt olarak, sağlık çalışanlarına ise nosokomial olarak bulaşabilmektedir (Whitehouse 2004). Türkiye’de hastalığın ana vektörü ve rezervuarı *Hyalomma marginatum* keneleridir (Hoogstraal 1979, Estrada-Peña ve ark 2007). Yine *Hyalomma* cinsine ait diğer keneler ve *Haemaphysalis*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Ixodes* ve *Ambylomma* cinslerine ait 33 tür kenede

virus izole edilmiştir (Hoogstraal 1979, Tsapko ve ark 2022). Bu kenelerde transovarial ve transstadial nakilde meydana geldiğinden hastalık nesilden nesile aktarılabilen ve vektörlerin aktif olmadığı zamanda etken doğada aktif kalabilmektedir. Bunun yanında co-feeding şeklinde nakilde bildirilmiştir. Enfekte vektörlerin göçmen kuşlar ve ülkeler arası hayvan nakli sebebiyle bulundukları bölgelerden daha farklı bölgelere taşınma ile hastalığın yayılma potansiyeli de bulunmaktadır (Bente ve ark 2013). Türkiye’de de görülen KKKA ilk olarak 2002 yılında tespit edilmiş ve günümüze kadar Türkiye’de 16.499 doğrulanmış insan vakası görülmüştür (Welch ve ark 2024). İnsanlarda vaka ölüm oranları %60’lara kadar çıkabilmekte, Türkiye’de ise bu oran %4,8 olarak bildirilmektedir (Bente ve ark 2013, Welch ve ark 2024, Frank ve ark 2024).

Hastalığın inkübasyon süresi 3-7 gün arasında değişmektedir. Omurgalı konakçılar arasında yalnızca insanlarda klinik bulgu görülmektedir. Evcil ruminantlarda ve yabani omurgalılarda asemptomatik olarak 7-15 gün viremi görülmektedir. Etken zoonotik olduğundan laboratuvar çalışanları risk altındadır ve hastalık BSL-4 ajanı olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalık ruminantlarda subklinik seyrettiğinden teşhisi oldukça zordur. Enfekte hayvanlardan alınan kan, serum ve karaciğer doku örneklerinden tespit edilebilir. Sahadaki odakların tespit edilmesinde serolojik ve moleküler teknikler kullanılmaktadır. Viral nükleik asit tespitinde RT-PCR testleri kullanılmaktadır. Virus izolasyonu amacıyla çeşitli memeli hücre kültürleri kullanılabilir. Serolojik tespit için ELISA ve İmmunofloresan testleri kullanılmaktadır (WOAH 2024).

Hastalığa karşı geliştirilen ticari bir aşı mevcut değildir. Bu nedenle mücadele hastalığı nakleden vektörler ve bireysel olarak önlemlere dayanmaktadır. Hastalıkla temas riski yüksek olan meslek mensuplarının bilinç düzeyini artıracak eğitimler hastalıkla mücadelede önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca kenelerin aktif olduğu aylarda hastalık riskinin bulunduğu bölgelerde bulunan kişilerin kişisel koruyucu önlemleri alması önemlidir (Bodur ve ark 2012). Yine kenelerin aktif olduğu aylarda hayvanlarda akarisitlerin kullanılması enfekte kene ile konakçı temasını azaltabilir. Mücadelede kenelere karşı geliştirilen biyolojik kontrol yöntemleri de mevcuttur. Bu yönetime göre steril erkek keneler doğaya bırakıldığında vahşi erkek keneler ile rekabet ederek çiftleştigi dişi kenelerin yumurtalarından yeni nesillerin oluşumunu kısmen ya da tamamen baskılanması ile popülasyon sayısının azaltılması amaçlanmaktadır (Bakırcı ve ark 2013). Ayrıca hastalıkla mücadelede mevcut vektörler açısından izleme programları oluşturulması ve sürveyans programları geliştirilmesi mücadeleye katkı sağlayabilir.

Koyunların Sıçrama Hastalığı

Koyunların Sıçrama Hastalığı koyun, keçi, sığırla birlikte birçok evcil ve yabani hayvanda ölümcül ensefalite kadar ilerleyebilen kene kaynaklı arboviral zoonotik bir hastalıktır (Jeffries ve ark 2014). Neden olduğu ekonomik kayıplar dışında zoonotik olması nedeniyle de halk sağlığı endişesi taşımaktadır. Hastalık adını ataksik koyunların kendine özgü sıçrayarak yürüyüşünden dolayı almaktadır (WOAH 2021b).

Etken *Flaviviridae* ailesinde bulunan *Orthoflavivirus* cinsinde sınıflandırılan *Louping ill virus* (LIV)'tur. Etken zarflı, segmentsiz, pozitif polariteli ve tek sarmallı bir RNA virusudur (Simmonds ve ark 2017). Etken, kene kaynaklı ensefalit virusu (Tick-Borne Encephalitis Virus/TBEV) ile yakından ilişkilidir ve TBEV suşlarıyla rekombinasyonları bildirilmiştir (Bertrand ve ark 2012).

Hastalık enfekte kene vektörlerin duyarlı konakta beslenmesi esnasında bulaşmaktadır (Davidson ve ark 1991). *Ixodes ricinus* kenesinin hastalığı bulaştıran ana vektör olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda etken *Rhipicephalus* ve *Haemaphysalis* türü kenelerde de tespit edilmiştir. *Ixodes ricinus* keneleri hastalığı transstadial olarak gelişim evreleri arasında nakledebilir ve enfekte kenelerin konakçılarda co-feeding yoluyla diğer kenelere etkeni aktarabildiği gösterilmiştir (WOAH 2021b). Koyun, sığır, keçi, kızıl orman tavuğu, dağ tavşanı, geyik ve birçok türde enfeksiyon gösterilse de hastalık en çok koyun ve kızıl orman tavuklarını etkilemektedir (Jeffries ve ark 2014). Diğer omurgalıların etken için tesadüfi konakçı olduğu ve enfeksiyonun doğada sürdürülmesine katkı sağladığına inanılmaktadır. Hastalık Türkiye, Britanya adaları, Bulgaristan, İskoçya ve diğer birçok Avrupa ülkesinde kene aktivitesinin oldukça yoğun olduğu ilkbahar ve yaz aylarında görülmektedir. Her ne kadar enderde olsa mezbaha çalışanları, veteriner hekimler ve laboratuvar çalışanlarında hastalık görülmüştür (Davidson ve ark 1991, Aktaş ve Aydın 2017). İnsanlarda meningoensefalit ve influenza benzeri belirtilerle 4-10 günlük bifazik ateş ile ilerlemektedir. Hastalık hafif seyretmekte ve kendi kendini sınırlayarak komplikasyonsuz olarak iyileşmektedir. İnsanlara bulaşma keneler veya enfekte dokulara temas ve aerosol yol vasıtasıyla olmaktadır (Williams ve Thorburn 1962, WOA, 2021b).

Koyunlarda LIV enfeksiyonunun inkübasyon süresi 6-18 gündür. Birçok vakada ölümcül olan bir ensefalit gelişir. Mortalite oranları bağışıklığa, yaşa, ırka bağlı olarak %60'a kadar yükselebilir. İyileşen hayvanlar reenfeksiyona karşı dirençlidir ancak genellikle kalıcı nörolojik hasarlara sahiplerdir. Endemik bölgelerdeki seropozitifliğe bağlı olarak klinik bulgular hafif ya da subklinik. Koyunlarda görülen vakaların büyük çoğunluğu yavrualarda maternal antikorların azaldığı ve kuzuların otlatılmak üzere meraya çıkarıldıkları dönemlerde

görülmektedir (Sargison 2009, Jeffries ve ark 2014, WOAH 2021b). Koyunlarda hastalık uzun süren bir viremi ve bifazik ateş ile karakterizedir. Ateşin görüldüğü birinci fazda konakçılar depresif ve anoreksiktir. İkinci fazda genellikle ataksi, tremor, inkoordinasyon, felç veya parezi, tortikollis, salivasyon, konvülziyonlar, koma ve ölüm olarak ortaya çıkan bulgular, gelişen ensefalitin sonucu olarak ortaya çıkar (Reid 2019, WOAH 2021b). Sığırlarda enfeksiyon nadiren gözlenmekte ancak bazı nadir olgularda nörolojik belirtiler bildirilmiştir (Twomey ve ark 2001).

Klinik bulguların gözlenmesi, bölgede hastalık geçmişinin bulunması ve hayvanlardan beslenen kenelerin o bölgede sık görülmesi teşhise yardımcı olabilir. Ancak teşhis mutlaka laboratuvar testleri ile doğrulanmalıdır. Marazi madde olarak pıhtılaşmayan periferik kan, ölü hayvanlardan alınan beyin dokuları ve servikal spinal kord kullanılabilir. Virus izolasyonu için hücre kültürü sistemleri ve fareler kullanılabilir. Serolojik olarak nötralizasyon ve ELISA testleri kullanılmaktadır. Moleküler tespit için geliştirilen RT-PCR testleri de mevcuttur (Gaunt ve ark 1997, Jeffries ve ark 2014, WOAH 2021b).

İnsanlarda veya hayvanlarda Koyunların sıçrama hastalığının tedavisi yoktur. Hastalığı kontrol etmek için mevcut yöntemler esas olarak koyunların aşılması veya kene vektörünün kontrol altına alınmasıdır. Daha önceden kullanılan inaktif bir aşı mevcut olsa da şu an ticari olarak bir aşı bulunmamaktadır. Bu maksatla mücadele vektörlere yönelik yapılmalıdır. Akarisitler kapalı alanlarda kene kontrolü için kullanılabilir. Hastalığın yeni girdiği bölgede itlaf uygulamaları, karantina, hayvan hareketlerinin kısıtlamaları gibi uygulamaların mücadeleye katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Shaw ve Reid 1981, Jeffries ve ark 2014, WOAH 2021b).

KAYNAKÇA

- Abutarbush, S. M., Ababneh, M. M., Al Zoubi, I. G., Al Sheyab, O. M., Al Zoubi, M. G., Alekish, M. O., & Al Gharabat, R. J. (2015). Lumpy Skin Disease in Jordan: Disease Emergence, Clinical Signs, Complications and Preliminary-associated Economic Losses. *Transboundary and emerging diseases*, 62(5), 549–554. <https://doi.org/10.1111/tbed.12177>
- Agianniotaki, E. I., Babiuk, S., Katsoulos, P. D., Chaintoutis, S. C., Praxitelous, A., Quizon, K., Boscós, C., Polizopoulou, Z. S., Chondrokouki, E. D., & Dovas, C. I. (2018). Colostrum transfer of neutralizing antibodies against lumpy skin disease virus from vaccinated cows to their calves. *Transboundary and emerging diseases*, 65(6), 2043–2048. <https://doi.org/10.1111/tbed.12983>
- Akakpo A. J. (2015). Three-day fever. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 34(2), 533–532.
- Aktaş, O., & Aydın, H. (2017). Güncel Literatür Işığında Kene Kaynaklı Viral Patojenlere Genel Bir Bakış. *Türk Mikrobiyal Cem Derg*, 47(4), 151-9.
- Al-Busaidy, S., Hamblin, C., & Taylor, W. P. (1987). Neutralising antibodies to Akabane virus in free-living wild animals in Africa. *Tropical animal health and production*, 19(4), 197–202. <https://doi.org/10.1007/BF02242116>
- Alexander, R. A., Plowright, W., & Haig, D. A. (1957). Cytopathogenic agents associated with lumpy-skin disease of cattle. *Bull. epizoot. Dis. Afr.* 5, 489-492
- Al-Hamdan, N. A., Panackal, A. A., Al Bassam, T. H., Alrabea, A., Al Hazmi, M., Al Mazroa, Y., ... & Ksiazek, T. G. (2015). The risk of nosocomial transmission of Rift Valley fever. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(12), e0004314.
- Alkan, F. (1998). Türkiye’de Sığırlarda İbaraki Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 45(01). https://doi.org/10.1501/Vetfak_00000000624
- Allison, A. B., Goekjian, V. H., Potgieter, A. C., Wilson, W. C., Johnson, D. J., Mertens, P. P., & Stallknecht, D. E. (2010). Detection of a novel reassortant epizootic hemorrhagic disease virus (EHDV) in the USA containing RNA segments derived from both exotic (EHDV-6) and endemic (EHDV-2) serotypes. *The Journal of general virology*, 91(Pt 2), 430–439. <https://doi.org/10.1099/vir.0.015651-0>
- Anderson, G. W., Jr, Saluzzo, J. F., Ksiazek, T. G., Smith, J. F., Ennis, W., Thureen, D., Peters, C. J., & Digoutte, J. P. (1989). Comparison of in vitro and in vivo systems for propagation of Rift Valley fever virus from clinical

- specimens. *Research in virology*, 140(2), 129–138.
[https://doi.org/10.1016/s0923-2516\(89\)80090-1](https://doi.org/10.1016/s0923-2516(89)80090-1)
- Annandale, C. H., Holm, D. E., Ebersohn, K., & Venter, E. H. (2014). Seminal transmission of lumpy skin disease virus in heifers. *Transboundary and emerging diseases*, 61(5), 443–448. <https://doi.org/10.1111/tbed.12045>
- Anthony, S. J., Maan, S., Maan, N., Kgosana, L., Bachanek-Bankowska, K., Batten, C., ... & Mertens, P. P. C. (2009). Genetic and phylogenetic analysis of the outer-coat proteins VP2 and VP5 of epizootic haemorrhagic disease virus (EHDV): comparison of genetic and serological data to characterise the EHDV serogroup. *Virus research*, 145(2), 200–210.
- Arnabat, A., & Doğan, F. (2023). Hatay ve Adana İllerinde Koyun ve Keçilerde Akabane Virus Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması. *Antakya Veteriner Bilimleri Dergisi*, 2(1), 30–36.
- Arthur, R. R., el-Sharkawy, M. S., Cope, S. E., Botros, B. A., Oun, S., Morrill, J.C., Shope, R. E., Hibbs, R. G., Darwish, M. A., & Imam, I. Z. (1993). Recurrence of Rift Valley fever in Egypt. *Lancet (London, England)*, 342(8880), 1149–1150. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92128-g](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92128-g)
- Avcı, O., Yavru, S., & Dik, I. (2014). Determination of lipid peroxidation biomarkers in Vero cell line inoculated with Bovine Ephemeral Fever Virus. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 30(4), 217–221.
- Azkur, A. K., Albayrak, H., Risvanli, A., Pestil, Z., Ozan, E., Yılmaz, O., Tonbak, S., Cavunt, A., Kadi, H., Macun, H. C., Acar, D., Özenç, E., Alparslan, S., & Bulut, H. (2013). Antibodies to Schmallenberg virus in domestic livestock in Turkey. *Tropical animal health and production*, 45(8), 1825–1828. <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0415-2>
- Babiuk, S., Bowden, T. R., Parkyn, G., Dalman, B., Manning, L., Neufeld, J., Embury-Hyatt, C., Copps, J., & Boyle, D. B. (2008). Quantification of lumpy skin disease virus following experimental infection in cattle. *Transboundary and emerging diseases*, 55(7), 299–307. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2008.01024.x>
- Bakırcı, S., Bilgiç, H. B., Karaer, Z., Düzgün, A., et al. (2013). Studies on the application of the sterile-male technique on the tick. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60(2), 93–98. https://doi.org/10.1501/Vetfak_00000002560
- Bamford, D. H., & Zuckerman, M. (2021). *Encyclopedia of virology*. Academic Press.

- Bath, G. F., & Higgins, R. L. (1989). Bluetongue, pp. 349–357. In *Second International Congress for Sheep Veterinarians, 12–16 February 1989*. New Zealand: Massey University Press
- Belbis, G., Zientara, S., Bréard, E., Sailleau, C., Caignard, G., Vitour, D., & Attoui, H. (2017). Bluetongue Virus: From BTV-1 to BTV-27. *Advances in virus research*, 99, 161–197. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.08.003>
- Bente, D. A., Forrester, N. L., Watts, D. M., McAuley, A. J., Whitehouse, C. A., & Bray, M. (2013). Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral research*, 100(1), 159–189. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.006>
- Bertrand, Y., Töpel, M., Elväng, A., Melik, W., & Johansson, M. (2012). First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses. *PloS one*, 7(2), e31981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031981>
- Bianchini, J., Simons, X., Humblet, M. F., & Saegerman, C. (2023). Lumpy Skin Disease: A Systematic Review of Mode of Transmission, Risk of Emergence and Risk Entry Pathway. *Viruses*, 15(8), 1622. <https://doi.org/10.3390/v15081622>
- Bilk, S., Schulze, C., Fischer, M., Beer, M., Hlinak, A., & Hoffmann, B. (2012). Organ distribution of Schmallerberg virus RNA in malformed newborns. *Veterinary microbiology*, 159(1-2), 236–238. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.03.035>
- Bird, B. H., Ksiazek, T. G., Nichol, S. T., & MacLachlan, N. J. (2009). Rift Valley fever virus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(7), 883–893. <https://doi.org/10.2460/javma.234.7.883>
- Bodur, H., Akinci, E., Ascioğlu, S., Öngürü, P., & Uyar, Y. (2012). Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerging infectious diseases*, 18(4), 640–642. <https://doi.org/10.3201/eid1804.111374>
- Bowman, D.D. (1999) Georgis' Parasitology for Veterinarians. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Breard, E., Lara, E., Comtet, L., Viarouge, C., Doceul, V., Desprat, A., Vitour, D., Pozzi, N., Cay, A. B., De Regge, N., Pourquier, P., Schirrmeier, H., Hoffmann, B., Beer, M., Sailleau, C., & Zientara, S. (2013). Validation of a commercially available indirect ELISA using a nucleocapside recombinant protein for detection of Schmallerberg virus antibodies. *PloS one*, 8(1), e53446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053446>

- Bulut, O., Yavru, S., Yapkiç, O., Simsek, A., Kale, M., & Avci, O., (2006). Serological investigation of bluetongue virus infection by serum neutralization test and ELISA in sheep and goats. *Bulletin Of The Veterinary Institute In Pulawy*, vol.50, no.3, 305-307.
- Burt, F. J., Paweska, J. T., Ashkettle, B., & Swanepoel, R. (2009). Genetic relationship in southern African Crimean-Congo haemorrhagic fever virus isolates: evidence for occurrence of reassortment. *Epidemiology and infection*, 137(9), 1302–1308. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001878>
- Calvete, C., Estrada, R., Miranda, M. A., Del Rio, R., Borrás, D., Beldron, F. J., Martínez, A., Calvo, A. J., & Lucientes, J. (2010). Protection of livestock against bluetongue virus vector *Culicoides imicola* using insecticide-treated netting in open areas. *Medical and veterinary entomology*, 24(2), 169–175. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2009.00858.x>
- Carpenter, S., Veronesi, E., Mullens, B., & Venter, G. (2015). Vector competence of *Culicoides* for arboviruses: three major periods of research, their influence on current studies and future directions. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 34(1), 97–112. <https://doi.org/10.20506/rst.34.1.2347>
- Charles J. A. (1994). Akabane virus. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 10(3), 525–546. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30537-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30537-5)
- Claine, F., Coupeau, D., Wiggers, L., Muylkens, B., & Kirschvink, N. (2015). Schmallenberg virus infection of ruminants: challenges and opportunities for veterinarians. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 6, 261–272. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S83594>
- Coetzer J. A. (1977). The pathology of Rift Valley fever. I. Lesions occurring in natural cases in new-born lambs. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 44(4), 205–211.
- Coetzer JAW, Tustin RC, (2004). Infectious diseases of livestock. 2. Edition, Cape Town, Oxford University Press.
- Collins, Á. B., Doherty, M. L., Barrett, D. J., & Mee, J. F. (2019). Schmallenberg virus: a systematic international literature review (2011-2019) from an Irish perspective. *Irish veterinary journal*, 72, 9. <https://doi.org/10.1186/s13620-019-0147-3>
- Dağalp, S. B., Dik, B., Doğan, F., Farzani, T. A., Ataseven, V. S., Acar, G., Şahinkesen, İ., & Özkul, A. (2021). Akabane virus infection in Eastern Mediterranean Region in Turkey: *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae)

- as a possible vector. *Tropical animal health and production*, 53(2), 231.
<https://doi.org/10.1007/s11250-021-02661-y>
- Daniels, P. W., Sendow, I., Pritchard, L. I., Sukarsih, & Eaton, B. T. (2004). Regional overview of bluetongue viruses in South-East Asia: viruses, vectors and surveillance. *Veterinaria italiana*, 40(3), 94–100.
- Darpel, K. E., Barber, J., Hope, A., Wilson, A. J., Gubbins, S., Henstock, M., ... & Mertens, P. P. (2016). Using shared needles for subcutaneous inoculation can transmit bluetongue virus mechanically between ruminant hosts. *Scientific reports*, 6(1), 20627.
- Das, M., Chowdhury, M. S. R., Akter, S., Mondal, A. K., Uddin, M. J., Rahman, M. M., & Rahman, M. M. (2021). An updated review on lumpy skin disease: perspective of Southeast Asian countries. *J adv biotechnol exp ther*, 4(3), 322-3.
- Davidson, M. M., Williams, H., & Macleod, J. A. (1991). Louping ill in man: a forgotten disease. *The Journal of infection*, 23(3), 241–249.
[https://doi.org/10.1016/0163-4453\(91\)92756-u](https://doi.org/10.1016/0163-4453(91)92756-u)
- De Regge, N., van den Berg, T., Georges, L., & Cay, B. (2013). Diagnosis of Schmallenberg virus infection in malformed lambs and calves and first indications for virus clearance in the fetus. *Veterinary microbiology*, 162(2-4), 595–600.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.11.029>
- De Regge N. (2017). Akabane, Aino and Schmallenberg virus-where do we stand and what do we know about the role of domestic ruminant hosts and Culicoides vectors in virus transmission and overwintering?. *Current opinion in virology*, 27, 15–30.
<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.10.004>
- Deyde, V. M., Khristova, M. L., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., & Nichol, S. T. (2006). Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *Journal of virology*, 80(17), 8834–8842.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00752-06>
- Dik, B., Avci, O., & Dik, I. (2019). In vitro antiviral and antioxidant activities of silymarin and Panax ginseng on vero cells infected with bovine ephemeral fever virus and blue tongue virus. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 76(2), 291-297.
- Dik, I., Avci, O., Yavru, S., Aslim, H. P., & Palanci, H. S. (2022). Molecular determination of west nile virus, equine herpesvirus 1 and herpesvirus 4 in feral horses in Turkey. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 52(3), 567-573.

- Doğan, F., & Bilge Dağalp, S. (2017). Sığırlarda viral nedenli abort olgularının etiopatogenezi. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 5(1), 66-77. <https://doi.org/10.24998/maeusabed.310964>
- Dumanli, N., Altay, K., & Aktaş, M. (2016). Keneler ve kenelerle taşınan hastalıklar. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 6(2), 45-54.
- EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), 2016. Statement: Urgent advice on lumpy skin disease. *EFSA Journal*, 14(8):4573, 27 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4573
- Eldridge, B. F., & Edman, J. D. (Eds.). (2012). *Medical entomology: a textbook on public health and veterinary problems caused by arthropods*. Springer Science & Business Media.
- Endalew, A. D., Faburay, B., Wilson, W. C., & Richt, J. A. (2019). Schmallenberg Disease-A Newly Emerged Culicoides-borne Viral Disease of Ruminants. *Viruses*, 11(11), 1065. <https://doi.org/10.3390/v11111065>
- Ertürk, A., Tatar, N., Kabaklı, O., Incoglu, S., Cizmeci, S. G., & Barut, F. M. (2004). The current situation of bluetongue in Turkey. *Veterinaria italiana*, 40(3), 137–140.
- Estrada-Peña, A., Zatansever, Z., Gargili, A., Aktas, M., Uzun, R., Ergonul, O., & Jongejan, F. (2007). Modeling the spatial distribution of crimean-congo hemorrhagic fever outbreaks in Turkey. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 7(4), 667–678. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0134>
- Fischer, E. A., Boender, G. J., Nodelijk, G., de Koeijer, A. A., & van Roermund, H. J. (2013a). The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Veterinary research*, 44(1), 58. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-58>
- Fischer, M., Hoffmann, B., Goller, K. V., Höper, D., Wernike, K., & Beer, M. (2013b). A mutation 'hot spot' in the Schmallenberg virus M segment. *The Journal of general virology*, 94(Pt 6), 1161–1167. <https://doi.org/10.1099/vir.0.049908-0>
- Frank, M. G., Weaver, G., Raabe, V., State of the Clinical Science Working Group of the National Emerging Pathogens Training, Education Center's Special Pathogens Research Network2, & State of the Clinical Science Working Group of the National Emerging Pathogens Training Education Center's Special Pathogens Research Network (2024). Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Diagnosis, Clinical Management, and Therapeutics. *Emerging infectious diseases*, 30(5), 864–873. <https://doi.org/10.3201/eid3005.231648>

- Gaunt, M. W., Jones, L. D., Laurenson, K., Hudson, P. J., Reid, H. W., & Gould, E. A. (1997). Definitive identification of louping ill virus by RT-PCR and sequencing in field populations of *Ixodes ricinus* on the Lochindorb estate. *Archives of virology*, 142(6), 1181–1191. <https://doi.org/10.1007/s007050050151>
- Gıda Kontrol Genel Müdürlüğü, GKGM. (2014). *Hayvan Hastalıkları ile Mücadele ve Hayvan Hareketleri Kontrolü Programı*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi: [http://www.tarim.gov.tr/GKGM/Belgeler/Veteriner%20Hizmetleri/hayvanhastal%C4%B1kvezarar%C4%B1lar%C4%B1ilem%C3%BCcadeleprogram%C4%B1%20\(1\).pdf](http://www.tarim.gov.tr/GKGM/Belgeler/Veteriner%20Hizmetleri/hayvanhastal%C4%B1kvezarar%C4%B1lar%C4%B1ilem%C3%BCcadeleprogram%C4%B1%20(1).pdf)
- Girgin, H., Yonguç, A. D., Akçora, A., Aksak, E. (1986). Türkiye’de İlk Bovine Ephemeral Fever Salgını. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 5(10), 5-14.
- Girgin, H. (1988). Türkiye’deki Koyunların Mavidil Hastalığının Serolojik, Etiyolojik ve Patolojik Durumu Üzerinde Araştırmalar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 6(3), 13-24.
- Haider, A., Abbas, Z., Taqveem, A., Ali, A., Khurshid, M., Naggar, R. F. E., Rohaim, M. A., & Munir, M. (2024). Lumpy Skin Disease: Insights into Molecular Pathogenesis and Control Strategies. *Veterinary sciences*, 11(11), 561. <https://doi.org/10.3390/vetsci11110561>
- Hartman A. (2017). Rift Valley Fever. *Clinics in laboratory medicine*, 37(2), 285–301. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.004>
- Hechinger, S., Wernike, K., & Beer, M. (2014). Single immunization with an inactivated vaccine protects sheep from Schmallenberg virus infection. *Veterinary research*, 45(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0079-6>
- Hoogstraal H. (1979). The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *Journal of medical entomology*, 15(4), 307–417. <https://doi.org/10.1093/jmedent/15.4.307>
- Hou, P., Zhao, G., Wang, H., He, C., Huan, Y., & He, H. (2018). Development of a recombinase polymerase amplification combined with lateral-flow dipstick assay for detection of bovine ephemeral fever virus. *Molecular and cellular probes*, 38, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2017.12.003>
- Hughes, H. R., Adkins, S., Alkhovskiy, S., Beer, M., Blair, C., Calisher, C. H., Drebot, M., Lambert, A. J., de Souza, W. M., Marklewitz, M., Nunes, M. R. T., Shí, X., & Ictv Report Consortium (2020). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Peribunyaviridae*. *The Journal of general virology*, 101(1), 1–2. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001365>

- Ikegami, T., & Makino, S. (2011). The pathogenesis of Rift Valley fever. *Viruses*, 3(5), 493–519. <https://doi.org/10.3390/v3050493>
- Inaba, Y., & Matumoto, M. (1990). *Akabane virus* (Vol. 3, pp. 467-480). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers.
- İnci, A., & Düzlü, Ö. (2009). Vektörler ve Vektörlerle Bulaşan Hastalıklar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 53-63.
- İnci, A., Yıldırım, A., & Düzlü, Ö. (2016). Kenelerin Medikal ve Veteriner Önemleri. *Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları*.
- Jacquot, M., Rao, P. P., Yadav, S., Nomikou, K., Maan, S., Jyothi, Y. K., Reddy, N., Putty, K., Hemadri, D., Singh, K. P., Maan, N. S., Hegde, N. R., Mertens, P., & Biek, R. (2019). Contrasting selective patterns across the segmented genome of bluetongue virus in a global reassortment hotspot. *Virus evolution*, 5(2), vez027. <https://doi.org/10.1093/ve/vez027>
- Jeffries, C. L., Mansfield, K. L., Phipps, L. P., Wakeley, P. R., Mearns, R., Schock, A., Bell, S., Breed, A. C., Fooks, A. R., & Johnson, N. (2014). Louping ill virus: an endemic tick-borne disease of Great Britain. *The Journal of general virology*, 95(Pt 5), 1005–1014. <https://doi.org/10.1099/vir.0.062356-0>
- Jiménez-Cabello, L., Utrilla-Trigo, S., Lorenzo, G., Ortego, J., & Calvo-Pinilla, E. (2023). Epizootic Hemorrhagic Disease Virus: Current Knowledge and Emerging Perspectives. *Microorganisms*, 11(5), 1339. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051339>
- Kato, T., Aizawa, M., Takayoshi, K., Kokuba, T., Yanase, T., Shirafuji, H., Tsuda, T., & Yamakawa, M. (2009). Phylogenetic relationships of the G gene sequence of bovine ephemeral fever virus isolated in Japan, Taiwan and Australia. *Veterinary microbiology*, 137(3-4), 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.01.021>
- Kauffold, J., Hoops, M., & Vahlenkamp, T. W. (2021). Infectious Agents: Schmallenberg Virus. *Bovine Reproduction*, 784-792.
- Kedmi, M., Van Straten, M., Ezra, E., Galon, N., & Klement, E. (2010). Assessment of the productivity effects associated with epizootic hemorrhagic disease in dairy herds. *Journal of dairy science*, 93(6), 2486–2495. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2850>
- Kedmi, M., Levi, S., Galon, N., Bomborov, V., Yadin, H., Batten, C., & Klement, E. (2011). No evidence for involvement of sheep in the epidemiology of cattle virulent epizootic hemorrhagic disease virus. *Veterinary microbiology*, 148(2-4), 408–412. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.09.015>

- Kęsik-Maliszewska, J., Larska, M., Collins, Á. B., & Rola, J. (2019). Post-Epidemic Distribution of Schmallenberg Virus in *Culicoides* Arbovirus Vectors in Poland. *Viruses*, 11(5), 447. <https://doi.org/10.3390/v11050447>
- Kirkland, P. D. (1993). The epidemiology of bovine ephemeral fever in south-eastern Australia: evidence for a mosquito vector.[Symposium paper]. *ACIAR Proceedings-Australian Centre for International Agricultural Research (Australia)*, (44).
- Kirkland P. D. (2002). Akabane and bovine ephemeral fever virus infections. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 18(3), 501–ix. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(02\)00026-9](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(02)00026-9)
- Kirkland P. D. (2015). Akabane virus infection. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 34(2), 403–410. <https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2366>
- Kızıltepe, Ş., Ertaş, F., Coşkun, N., Tarhane, S., et al. (2023). Iğdır yöresindeki koyunlarda Schmallenberg virus enfeksiyonunun belirlenmesi. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 8(2), 137-142. <https://doi.org/10.31797/vetbio.1280528>
- Kobayashi, T., Yanase, T., Yamakawa, M., Kato, T., Yoshida, K., & Tsuda, T. (2007). Genetic diversity and reassortments among Akabane virus field isolates. *Virus research*, 130(1-2), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.06.007>
- Kortekaas, J., Kant, J., Vloet, R., Cêtre-Sossah, C., Marianneau, P., Lacote, S., Banyard, A. C., Jeffries, C., Eiden, M., Groschup, M., Jäckel, S., Hevia, E., & Brun, A. (2013). European ring trial to evaluate ELISAs for the diagnosis of infection with Rift Valley fever virus. *Journal of virological methods*, 187(1), 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.09.016>
- Kuhn, J. H., Alkhovsky, S. V., Avšič-Županc, T., Bergeron, É., Burt, F., Ergünay, K., Garrison, A. R., Marklewitz, M., Mirazimi, A., Papa, A., Paweńska, J. T., Spengler, J. R., & Palacios, G. (2024). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Nairoviridae* 2024. *The Journal of general virology*, 105(4), 001974. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001974>
- Kurogi, H., Akiba, K., Inaba, Y., & Matumoto, M. (1987). Isolation of Akabane virus from the biting midge *Culicoides oxystoma* in Japan. *Veterinary microbiology*, 15(3), 243–248. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(87\)90078-2](https://doi.org/10.1016/0378-1135(87)90078-2)
- Kuruçay, H. N., Müftüoğlu, B., & Tamer, C. (2023). Türkiye’de Karadeniz Bölgesindeki Koyunlarda Mavidil Enfeksiyonunun Seroprevalansı. *Harran University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 12(1), 9-13. <https://doi.org/10.31196/huvfd.1200399>

- Lamien, C. E., Lelenta, M., Goger, W., Silber, R., Tuppurainen, E., Matijevic, M., Luckins, A. G., & Diallo, A. (2011). Real time PCR method for simultaneous detection, quantitation and differentiation of capripoxviruses. *Journal of virological methods*, 171(1), 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2010.10.014>
- Lapa, D., Pauciullo, S., Ricci, I., Garbuglia, A. R., Maggi, F., Scicluna, M. T., & Tofani, S. (2024). Rift Valley Fever Virus: An Overview of the Current Status of Diagnostics. *Biomedicines*, 12(3), 540. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030540>
- Larska, M., Krzysiak, M. K., Kęsik-Maliszewska, J., & Rola, J. (2014). Cross-sectional study of Schmallenberg virus seroprevalence in wild ruminants in Poland at the end of the vector season of 2013. *BMC veterinary research*, 10, 967. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0307-3>
- Lvov, D. K., Shchelkanov, M. Y., Alkhovsky, S. V., & Deryabin, P. G. (2015). *Zoonotic viruses of Northern Eurasia: taxonomy and ecology*. Academic Press.
- Maclachlan, N. J., & Mayo, C. E. (2013). Potential strategies for control of bluetongue, a globally emerging, Culicoides-transmitted viral disease of ruminant livestock and wildlife. *Antiviral research*, 99(2), 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.04.021>
- Maclachlan, N. J., Mayo, C. E., Daniels, P. W., Savini, G., Zientara, S., & Gibbs, E. P. (2015a). Bluetongue. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 34(2), 329–340. <https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2360>
- Maclachlan, N. J., Zientara, S., Savini, G., & Daniels, P. W. (2015b). Epizootic haemorrhagic disease. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 34(2), 341–351. <https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2361>
- Maclachlan, N. J., & Dubovi, E. J. (2016). *Fenner's veterinary virology*, Academic Press. New York,
- Mamak, N., & Bilgili, İ. (2016). Rift Vadisi Humması. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 41-46. <https://doi.org/10.24880/maeuvsfd.260789>
- Mansfield, K. L., Schilling, M., Sanders, C., Holding, M., & Johnson, N. (2024). Arthropod-Borne Viruses of Human and Animal Importance: Overwintering in Temperate Regions of Europe during an Era of Climate Change. *Microorganisms*, 12(7), 1307. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071307>

- Marquardt, W. C., Demaree, R. S., & Grieve, R. B. (2000). *Parasitology and vector biology* (Vol. 697). San Diego, California: Academic press.
- Matthijnssens, J., Attoui, H., Bányai, K., Brussaard, C. P. D., Danthi, P., Del Vas, M., Dermody, T. S., Duncan, R., Fāng, Q., Johne, R., Mertens, P. P. C., Mohd Jaafar, F., Patton, J. T., Sasaya, T., Suzuki, N., & Wei, T. (2022). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Sedoreoviridae* 2022. *The Journal of general virology*, 103(10), 10.1099/jgv.0.001782. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001782>
- Mellor, P. S., & Wittmann, E. J. (2002). Bluetongue virus in the Mediterranean Basin 1998-2001. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 164(1), 20–37. <https://doi.org/10.1053/tvjl.2002.0713>
- Mertens, P. P. C., Maan, S., Samuel, A., & Attoui, H. O. (2005). Reoviridae In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Virus Taxonomy*, VIIIth Report of the ICTV.
- Mohamed, M., Mosha, F., Mghamba, J., Zaki, S. R., Shieh, W. J., Paweska, J., Omulo, S., Gikundi, S., Mmbuji, P., Bloland, P., Zeidner, N., Kalinga, R., Breiman, R. F., & Njenga, M. K. (2010). Epidemiologic and clinical aspects of a Rift Valley fever outbreak in humans in Tanzania, 2007. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 83(2 Suppl), 22–27. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0318>
- Moudgil, G., Chadha, J., Khullar, L., Chhibber, S., & Harjai, K. (2024). Lumpy skin disease: Insights into current status and geographical expansion of a transboundary viral disease. *Microbial pathogenesis*, 186, 106485. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106485>
- Nomikou, K., Hughes, J., Wash, R., Kellam, P., Breard, E., Zientara, S., Palmarini, M., Biek, R., & Mertens, P. (2015). Widespread Reassortment Shapes the Evolution and Epidemiology of Bluetongue Virus following European Invasion. *PLoS pathogens*, 11(8), e1005056. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005056>
- Noronha, L. E., Cohnstaedt, L. W., Richt, J. A., & Wilson, W. C. (2021). Perspectives on the Changing Landscape of Epizootic Hemorrhagic Disease Virus Control. *Viruses*, 13(11), 2268. <https://doi.org/10.3390/v13112268>
- Oya, A., Okuno, T., Ogata, T., Kobayashi, & Matsuyama, T. (1961). Akabane, a new arbor virus isolated in Japan. *Japanese journal of medical science & biology*, 14, 101–108. <https://doi.org/10.7883/yoken1952.14.101>
- Özgünlük, İ., & Çabalar, M. (2013). Investigation of Bluetongue Virus (BTV) Antibodies in Sheep and Goats in Şanlıurfa Province, Turkey. *Harran University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 2(1), 12-17.

- Petrova, V., Kristiansen, P., Norheim, G., & Yimer, S. A. (2020). Rift valley fever: diagnostic challenges and investment needs for vaccine development. *BMJ global health*, 5(8), e002694. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002694>
- Pritchard, L. I., Daniels, P. W., Melville, L. F., Kirkland, P. D., Johnson, S. J., Lunt, R., & Eaton, B. T. (2004). Genetic diversity of bluetongue viruses in Australasia. *Veterinaria italiana*, 40(4), 438–445.
- Pyasi, S., Sahu, B. P., Sahoo, P., Dubey, P. K., Sahoo, N., Byraredddy, S. N., & Nayak, D. (2020). Identification and phylogenetic characterization of bovine ephemeral fever virus (BEFV) of Middle Eastern lineage associated with 2018-2019 outbreaks in India. *Transboundary and emerging diseases*, 67(5), 2226–2232. <https://doi.org/10.1111/tbed.13531>
- Radostits, O. M., Gay, C. C., Hinchcliff, K. W., & Constable, P. D. (2007). A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. *Vet. Med*, 10, 2045-2050.
- Rajko-Nenow, P., Christodoulou, V., Thurston, W., Ropiak, H. M., Savva, S., Brown, H., Qureshi, M., Alvanitopoulos, K., Gubbins, S., Flannery, J., & Batten, C. (2020). Origin of Bluetongue Virus Serotype 8 Outbreak in Cyprus, September 2016. *Viruses*, 12(1), 96. <https://doi.org/10.3390/v12010096>
- Reid, H. W. (2019). Louping-ill. In *Arboviruses* (pp. 117-136). CRC Press.
- Richmond, J. Y., & McKinney, R. W. (2009). *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. US Government Printing Office.
- Ries, C., Vögtlin, A., Hüssy, D., Jandt, T., Gobet, H., Hilbe, M., Burgener, C., Schweizer, L., Häfliger-Speiser, S., Beer, M., & Hoffmann, B. (2021). Putative Novel Atypical BTV Serotype '36' Identified in Small Ruminants in Switzerland. *Viruses*, 13(5), 721. <https://doi.org/10.3390/v13050721>
- Rouby, S., & Aboulsoud, E. (2016). Evidence of intrauterine transmission of lumpy skin disease virus. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 209, 193–195. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.11.010>
- Rouby, S. R., Hussein, K. H., & Aboelhadid, S. M. (2017). E Sherif AM (2017). Role of rhipicephalus annulatus tick in transmission of lumpy skin disease virus in naturally infected cattle in Egypt. *Adv. Anim. Vet. Sci*, 5(4), 185-191.
- Saegerman, C., Berkvens, D., & Mellor, P. S. (2008). Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerging infectious diseases*, 14(4), 539–544. <https://doi.org/10.3201/eid1404.071441>
- Salib, F. A., & Osman, A. H. (2011). Incidence of lumpy skin disease among Egyptian cattle in Giza Governorate, Egypt. *Veterinary world*, 4(4).

- Saltık, H. S., & Kale, M. (2017). Mavidil Virus Hastalığı. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 5(1), 32-44. <https://doi.org/10.24998/maeusabed.284387>
- Sargison N, 2009. Sheep flock health: a planned approach, Blackwell Science
- Sasaya, T., Palacios, G., Briesse, T., Di Serio, F., Groschup, M. H., Neriya, Y., Song, J. W., & Tomitaka, Y. (2023). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Phenuiviridae* 2023. *The Journal of general virology*, 104(9), 10.1099/jgv.0.001893. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001893>
- Sedda, L., & Rogers, D. J. (2013). The influence of the wind in the Schmallenberg virus outbreak in Europe. *Scientific reports*, 3, 3361. <https://doi.org/10.1038/srep03361>
- Shapiro, J. L., Wiegers, A., Dulac, G. C., Bouffard, A., Afshar, A., Myers, D. J., Dubuc, C., Martin, M. W., & Koller, M. (1991). A survey of cattle for antibodies against bluetongue and epizootic hemorrhagic disease of deer viruses in British Columbia and southwestern Alberta in 1987. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 55(2), 203–204.
- Shaw, B., & Reid, H. W. (1981). Immune responses of sheep to louping-ill virus vaccine. *The Veterinary record*, 109(24), 529–531.
- Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., Muerhoff, S., Pletnev, A., Rico-Hesse, R., Smith, D. B., Stapleton, J. T., & Ictv Report Consortium (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Flaviviridae*. *The Journal of general virology*, 98(1), 2–3. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000672>
- Sprygin, A., Pestova, Y., Wallace, D. B., Tuppurainen, E., & Kononov, A. V. (2019). Transmission of lumpy skin disease virus: A short review. *Virus research*, 269, 197637. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.05.015>
- St George T. D. (1988). Bovine ephemeral fever: a review. *Tropical animal health and production*, 20(4), 194–202. <https://doi.org/10.1007/BF02239980>
- Subhadra, S., Sreenivasulu, D., Pattnaik, R., Panda, B. K., & Kumar, S. (2023). Bluetongue virus: Past, present, and future scope. *Journal of infection in developing countries*, 17(2), 147–156. <https://doi.org/10.3855/jidc.16947>
- Şevik, M., & Doğan, M. (2017). Epidemiological and Molecular Studies on Lumpy Skin Disease Outbreaks in Turkey during 2014-2015. *Transboundary and emerging diseases*, 64(4), 1268–1279. <https://doi.org/10.1111/tbed.12501>

- Tabachnick W. J. (1996). *Culicoides variipennis* and bluetongue-virus epidemiology in the United States. *Annual review of entomology*, 41, 23–43. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.41.010196.000323>
- Tarım ve Orman Bakanlığı (TOB), 22.01.2011. 27823 sayılı “İhbarı Mecburi Hayvan Hastalıkları ve Bildirimine İlişkin Yönetmelik.
- Tarlinton, R., Daly, J., Dunham, S., & Kydd, J. (2012). The challenge of Schmallenberg virus emergence in Europe. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 194(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.08.017>
- Tarlinton, R., Daly, J., Dunham, S., & Kydd, J. H. (2013). Schmallenberg virus: could wildlife reservoirs threaten domestic livestock?. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 198(2), 309–310. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.003>
- Taylor, W. P., & Mellor, P. S. (1994). Distribution of bluetongue virus in Turkey, 1978-81. *Epidemiology and infection*, 112(3), 623–633. <https://doi.org/10.1017/s0950268800051323>
- Temizel, E. M., Yesilbag, K., Batten, C., Senturk, S., Maan, N. S., Mertens, P. P. C., & Batmaz, H. (2009). Epizootic hemorrhagic disease in cattle, Western Turkey. *Emerging infectious diseases*, 15(2), 317–319. <https://doi.org/10.3201/eid1502.080572>
- Ting, L. J., Lee, M. S., Lee, S. H., Tsai, H. J., & Lee, F. (2014). Relationships of bovine ephemeral fever epizootics to population immunity and virus variation. *Veterinary microbiology*, 173(3-4), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.07.021>
- Tonbak, S., Berber, E., Yoruk, M. D., Azkur, A. K., Pestil, Z., & Bulut, H. (2013). A large-scale outbreak of bovine ephemeral fever in Turkey, 2012. *The Journal of veterinary medical science*, 75(11), 1511–1514. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0085>
- Trinidad, L., Blasdell, K. R., Joubert, D. A., Davis, S. S., Melville, L., Kirkland, P. D., Coulibaly, F., Holmes, E. C., & Walker, P. J. (2014). Evolution of bovine ephemeral fever virus in the Australian episystem. *Journal of virology*, 88(3), 1525–1535. <https://doi.org/10.1128/JVI.02797-13>
- Tsapko, N. V., Volynkina, A. S., Evchenko, A. Y., Lisitskaya, Y. V., & Shaposhnikova, L. I. (2022). Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from South Russia. *Ticks and tick-borne diseases*, 13(2), 101890. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101890>
- Tsuda, T., Yoshida, K., Ohashi, S., Yanase, T., Sueyoshi, M., Kamimura, S., Misumi, K., Hamana, K., Sakamoto, H., & Yamakawa, M. (2004). Arthrogryposis, hydranencephaly and cerebellar hypoplasia syndrome in neonatal calves resulting from intrauterine infection with Aino

- Tulman, E. R., Afonso, C. L., Lu, Z., Zsak, L., Kutish, G. F., & Rock, D. L. (2001). Genome of lumpy skin disease virus. *Journal of virology*, 75(15), 7122–7130. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.15.7122-7130.2001>
- Tuppurainen, E. S., Venter, E. H., & Coetzer, J. A. (2005). The detection of lumpy skin disease virus in samples of experimentally infected cattle using different diagnostic techniques. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 72(2), 153–164. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v72i2.213>
- Tuppurainen, E. S., Stoltz, W. H., Troskie, M., Wallace, D. B., Oura, C. A., Mellor, P. S., Coetzer, J. A., & Venter, E. H. (2011). A potential role for ixodid (hard) tick vectors in the transmission of lumpy skin disease virus in cattle. *Transboundary and emerging diseases*, 58(2), 93–104. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2010.01184.x>
- Tuppurainen, E. S. M., Venter, E. H., Shisler, J. L., Gari, G., Mekonnen, G. A., Juleff, N., Lyons, N. A., De Clercq, K., Upton, C., Bowden, T. R., Babiuk, S., & Babiuk, L. A. (2017). Review: Capripoxvirus Diseases: Current Status and Opportunities for Control. *Transboundary and emerging diseases*, 64(3), 729–745. <https://doi.org/10.1111/tbed.12444>
- Tuppurainen, E., Dietze, K., Wolff, J., Bergmann, H., Beltran-Alcrudo, D., Fahrion, A., Lamien, C. E., Busch, F., Sauter-Louis, C., Conraths, F. J., De Clercq, K., Hoffmann, B., & Knauf, S. (2021). Review: Vaccines and Vaccination against Lumpy Skin Disease. *Vaccines*, 9(10), 1136. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101136>
- Twomey, D. F., Cranwell, M. P., Reid, H. W., & Tan, J. F. (2001). Louping ill on Dartmoor. *The Veterinary record*, 149(22), 687.
- Uren M. F. (1986). Clinical and pathological responses of sheep and cattle to experimental infection with five different viruses of the epizootic hemorrhagic disease of deer serogroup. *Australian veterinary journal*, 63(6), 199–201. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1986.tb02980.x>
- Urman, H. K. (1979). Türkiye'de buzağılarda konjenital epizootik arthrogryposis ve hydranencephalie olayları. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(03.04), 287-295.
- van den Berg, H., da Silva Bezerra, H. S., Al-Eryani, S., Chanda, E., Nagpal, B. N., Knox, T. B., Velayudhan, R., & Yadav, R. S. (2021). Recent trends in global insecticide use for disease vector control and potential implications for resistance management. *Scientific reports*, 11(1), 23867. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03367-9>

- Veldhuis, A., Brouwer-Middelesch, H., Marceau, A., Madouasse, A., Van der Stede, Y., Fourichon, C., Welby, S., Wever, P., & van Schaik, G. (2016). Application of syndromic surveillance on routinely collected cattle reproduction and milk production data for the early detection of outbreaks of Bluetongue and Schmallenberg viruses. *Preventive veterinary medicine*, 124, 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.12.006>
- Vetal, (2022). *Siğırların Üç Gün Hastalığı Otovaksini*, Erişim tarihi 23.03.2025. Erişim adresi, <https://vetal.com.tr/canli-uc-gun-hastaligi-otovaksini>.
- Vorster, J. H., & Mapham, P. H. (2013). Bovine ephemeral fever. *Livest Health Prod Rev*, 16, 5-8.
- Walker, P. J., & Klement, E. (2015). Epidemiology and control of bovine ephemeral fever. *Veterinary research*, 46, 124. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0262-4>
- Walker, P. J., Freitas-Astúa, J., Bejerman, N., Blasdell, K. R., Breyta, R., Dietzgen, R. G., Fooks, A. R., Kondo, H., Kurath, G., Kuzmin, I. V., Ramos-González, P. L., Shi, M., Stone, D. M., Tesh, R. B., Tordo, N., Vasilakis, N., Whitfield, A. E., & Ictv Report Consortium (2022). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Rhabdoviridae* 2022. *The Journal of general virology*, 103(6), 10.1099/jgv.0.001689. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001689>
- Welch, S. R., Garrison, A. R., Bente, D. A., Burt, F., D'Addiego, J., Devignot, S., Dowall, S., Fischer, K., Hawman, D. W., Hewson, R., Mirazimi, A., Oestereich, L., Vatansever, Z., Spengler, J. R., & Papa, A. (2024). Third International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Thessaloniki, Greece, September 19-21, 2023. *Antiviral research*, 225, 105844. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105844>
- Wernike, K., Nikolin, V. M., Hechinger, S., Hoffmann, B., & Beer, M. (2013). Inactivated Schmallenberg virus prototype vaccines. *Vaccine*, 31(35), 3558–3563. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.062>
- Wernike, K., Conraths, F., Zanella, G., Granzow, H., Gache, K., Schirrmeier, H., Valas, S., Staubach, C., Marianneau, P., Kraatz, F., Höreth-Böntgen, D., Reimann, I., Zientara, S., & Beer, M. (2014). Schmallenberg virus-two years of experiences. *Preventive veterinary medicine*, 116(4), 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.03.021>
- Wernike, K., Holsteg, M., Sasserath, M., & Beer, M. (2015). Schmallenberg virus antibody development and decline in a naturally infected dairy cattle herd in Germany, 2011-2014. *Veterinary microbiology*, 181(3-4), 294–297. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.10.014>

- Whitehouse C. A. (2004). Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral research*, 64(3), 145–160. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2004.08.001>
- Whittem, J. H. (1957). Congenital abnormalities in calves : Arthrogryposis and hydranencephaly. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 73, (375–387).
- Williams, H., & Thorburn, H. (1962). Serum antibodies to louping-ill virus. *Scottish medical journal*, 7, 353–355. <https://doi.org/10.1177/003693306200700803>
- World Health Organization, [WHO], (2024). *Dengue and severe dengue*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- World Organization for Animal Health, [WOAH], (2017). *Factsheet: Schmallenberg virus*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, https://www.woah.org/en/document/a_schmallenberg_virus/
- World Organization for Animal Health, [WOAH], (2019). *Technical Disease Card: Epizootic Haemorrhagic Disease*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, <https://www.woah.org/en/disease/epizootic-haemorrhagic-disease/>
- World Organization for Animal Health, [WOAH], (2021a). *Technical Disease Card: Bluetongue*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, <https://www.woah.org/en/document/bluetongue/>
- World Organization for Animal Health, (2021b). *Technical Disease Card: Flavivirus (Louping Ill)*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, <https://www.woah.org/app/uploads/2021/05/flavivirus-causing-louping-ill-infection-with.pdf>
- World Organization for Animal Health, [WOAH], (2022). *Technical Disease Card: Lumpy Skin Disease* Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, <https://www.woah.org/app/uploads/2022/06/lumpy-skin-disease-final-v1-1forpublication.pdf>
- World Organization for Animal Health, [WOAH], (2024). *Woah Terrestrial Manual: Chapter 3.1.5. Crimean–Congo haemorrhagic fever*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.05_CCHF.pdf
- World Organization for Animal Health, [WOAH], (2025). *Animal Diseases*. Erişim tarihi: 22.03.2025. Erişim adresi, <https://www.woah.org/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/animal-diseases/>
- Wright, D., Kortekaas, J., Bowden, T. A., & Warimwe, G. M. (2019). Rift Valley fever: biology and epidemiology. *The Journal of general virology*, 100(8), 1187–1199. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001296>

- Yadin, H., Brenner, J., Bumbrov, V., Oved, Z., Stram, Y., Klement, E., Perl, S., Anthony, S., Maan, S., Batten, C., & Mertens, P. P. (2008). Epizootic haemorrhagic disease virus type 7 infection in cattle in Israel. *The Veterinary record*, 162(2), 53–56. <https://doi.org/10.1136/vr.162.2.53>
- Yavru, S., Erol, N., Avci, O., Esin, E., & Pasa, S. (2014). Isolation of epizootic hemorrhagic disease virus from sheep in western Turkey. *Rev. Méd. Vét*, 165, 20-24.
- Yeşilbağ, K., (2017). *Genel Viroloji*. Bursa: Medyay.
- Yeşilbağ, K. (2021). Veteriner Viroloji, Hayvanların Viral Hastalıkları. *Medipres Yayınevi*.
- Yılmaz, H., Hoffmann, B., Turan, N., Cizmecigil, U. Y., Richt, J. A., & Van der Poel, W. H. (2014). Detection and partial sequencing of Schmallenberg virus in cattle and sheep in Turkey. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 14(3), 223–225. <https://doi.org/10.1089/vbz.2013.1451>

4. Bölüm

Viral Aşılar

Ayşe PARMAKSIZ¹, Orhan YAPICI², Atilla ŞİMŞEK³

1. GİRİŞ

Aşılama, enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve bu hastalıkların neden olduğu deride yara izleri, körlük, çocuk felci vb. sonuçların veya ölümlerin azaltılmasında kullanılan en etkili, en başarılı ve en güvenilir yöntemdir. Aşıların bağışıklamada kullanılmasıyla her yıl milyonlarca hayat kurtarılmakta ve sağlık hizmetleri maliyetinden milyarlarca dolar tasarruf edilmektedir (CDC 2011, Hınç 2011). Tıp tarihindeki en etkili hayat kurtaran yenilik olan aşılar küresel sağlıkta devrim yaratmıştır (Keenan 2020).

Yüzyıllardır insanlar kendilerini ölümcül hastalıklara karşı korumanın yollarını aramışlardır (Aslım ve ark 2020, WHO 2025). Aşılamanın bilinen tarihi 7. yüzyıla kadar dayanır (Hınç 2011). Aşılamaya dair belgelenmiş en eski bilgiler, Çin’de MÖ. 590 yılında çiçek hastalığı geçiren hastanın yara kabuklarının (döküntülerinin) toz haline getirilerek hazırlanan karşımın, sağlıklı insanın burnuna bir çubuk yardımıyla üflenmesinin (insüflasyon) anlatıldığı yazma ve çizimlerde mevcuttur (Demirden ve ark 2022). 1742 yılında yazılan Çin tıp kitabında (The Golden Mirror of Medicine, 1742) çiçek hastalığına karşı uygulanan tedavi yöntemlerini gösteren çizimlerde, bir iğnenin ucu kullanılarak yara kabuğundan örnek alınıp başka bir insana nasıl aşı yapılacağından bahsedilmektedir (Yang 2020). Ayrıca kitapta 1695’ten itibaren çiçek hastalığına karşı uygulanan farklı inokulasyon tekniklerini (çiçek geçiren bir hastanın iç çamaşırlarının sağlıklı çocuğa giydirilmesi ve beyaz inek pirelerinin kullanımı) anlatan metinler ve çizimler bulunmaktadır (Hınç 2011). Variolasyon kelimesi ‘aşılama’, ‘yerleştirme’, yani kurumuş çiçek lezyonu döküntüsünün veya irinin çocuk ve yetişkinlerin cildine tatbik edilmesi anlamına gelmektedir. Variolasyonun kökeni kesin olarak bilinmese de, Orta Asya’da ortaya çıktığı, Çin, Hindistan, Afrika, Türkiye ve Avrupa’da çeşitli variolasyon yöntemlerini gösteren yazma ve çizimler olduğu bildirilmiştir (van Neerven 2014, Saleh ve ark 2021, Demirden ve ark 2022, Immunize 2025). Variolasyon yöntemi 18. yüzyılda Osmanlı Devletinde görev yapan saray hekimleri ve elçilerin yazdıkları mektuplarla avrupaya tanıtılmıştır (Dinç ve Ulman 2007, Kyrkoudis ve ark 2021). İstanbul’da görev yapan İngiliz

¹ Dr. Vet. Hekim, Adana Veteriner Kontrol Enstitüsü, Viroloji Laboratuvarı, Adana, ORCID ID: 0000-0003-1242-7987

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, ORCID ID: 0000-0003-4320-3986

³ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, ORCID ID: 0000-0001-5117-501X

büyükelçisinin eşi Lady Mary Montague, 1 Nisan 1717 yılında İngiltere'deki arkadaşına yazdığı mektupta, variolasyon tekniğinin nasıl uygulandığından bahsetmiştir. Lady Montague, İstanbul'da kaldığı süre içerisinde, Dr.Charles Maitland'ın oğluna uyguladığı tekniğin detaylarını İngiltere'ye taşımıştır (Dinç ve Ulman 2007, Hınç 2011, Demirden ve ark 2022).

İlk aşı, Mayıs 1796'da Edward Jenner tarafından smallpox (çiçek) aşısının bulunmasıyla ortaya çıkmıştır (Andre 2003, Shams 2005, WHO 2025). Jenner, kırsal topluluklarda sığırlardan süt sağan kızların çiçek hastalığına yakalanmadıklarını gözlemlemiştir. Buna dayanarak çalışmada, inek çiçeği lezyonlarından alınan sıvının insan derisine inokule edildiğinde çiçek hastalığına karşı koruyuculuk sağladığını göstermiştir. Bu çalışma bir enfeksiyon hastalığının kontrol altına alınmasına ilişkin yapılan ilk bilimsel çalışma niteliğindedir (Hınç 2011, WHO 2025). Edward Jenner, antijenik olarak yakın ilişkili fakat daha az virulense sahip bir virus (cowpoxvirus) ile immünizasyonun, daha virulent virusa (smallpox) karşı koruduğunu keşfetmiştir. Suçiçeğinin (smallpox) dünya çapında eradikasyonu ve polio, difteri, tetanoz, kızamık, kabakulak, kızamıkçık gibi enfeksiyöz hastalıkların belirgin azalışı, aşılamanın hastalıkların önlenmesi, kontrolü ve eradikasyonunda çok etkili ve uygun bir strateji olduğunu göstermektedir (Andre 2003, Shams 2005).

Enfeksiyöz hastalıkların insan ve hayvanlar arasında bulaşmasını önlemek, dünya nüfusunu ve ekosistemleri hem epizootiklerden hem de pandemilerden korumak, "Tek Sağlık" kavramının temelini oluşturur (Aslım ve Dik 2024, Brun 2022). Hayvanlarda enfeksiyöz hastalıkların önlenmesi ve kontrolü, hayvan refahının artırılması ve hayvansal gıdalarda üretim maliyetinin düşürülmesi aşılama başlıca hedeflerdir. Bununla birlikte, zoonoz hastalıkların insidensinin engellenmesi için hayvanların sürüler halinde (kitlese) aşılammaları gereklidir. Sürü aşılama programlarına bağlı olarak, çeşitli veteriner ilaçlarının tüketimi de belirgin şekilde azalmış ve bunun sonucunda ilaçların çevreye olan etkileri, yan etkileri ve hayvansal ürünlerdeki kalıntılarında azalma gerçekleşmiştir (Pastoret 1999, Shams 2005, Mossie 2022). Özet olarak, veteriner aşılama, hem insanlarda hem de hayvanlarda yeni ve yeniden ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalıkların önlenmesi, kontrolü ve ortadan kaldırılması için en uygun maliyetli stratejidir. Buna bağlı olarak aşılamanın, hayvan refahında iyileşmelere, gıda zincirlerindeki antibiyotik kalıntılarının azalmasına, gıda hayvanlarının üretim maliyetinin düşürülmesine ve dolayısıyla ülke ekonomisine katkısı olmuştur. Teknoloji ve bilimdeki ilerlemeler, immünoloji, moleküler biyoloji, mikrobiyoloji, biyokimya bilgisinin artması ve genetik alanındaki güncel gelişmeler aşı geliştirme stratejileri için yeni yaklaşımlar belirlemiştir. Yeni teknolojilerle beraber genetik mühendisliği ve proteomiksin uygulanabilirliği, aşılama yeni düşüncelerin ortaya çıkmasında önemli rol oynamış, mevcut aşılammaların kalitesinin artırılması ve yeni aşılammaların geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır (Shams 2005, Mossie 2022).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aşı nedir ?

Aşılar, insan ve hayvanları, enfeksiyon hastalıklarından korumak amacı ile bakteri, virus ve parazit gibi etkenlerin bütün olarak kendilerinden veya antijenik yapılarından yararlanılarak hazırlanan ve çeşitli yollarla vücuda verilen biyolojik ürünlerdir (Arda 2011).

2.2. Aşılamada Temel Prensip

Aşılanmanın amacı, vücutta savunma mekanizmasını uyararak, enfeksiyon etkeni ile karşılaşıldığında onu yok edebilecek koruyucu maddelerin (antikorlar) oluşmasını sağlamak ve bunu, o etkenle tekrar karşılaşıldığında hatırlayarak yineleyebilmektir. Aşılanan kişi aşılandığı hastalığa karşı direnç (bağışıklık) kazanır (Beyazova ve Aktaş, 2007, Aşı portalı 2021).

2.3. Bağışıklık

Bağışıklık vücudun kendi materyaline ve yabancı materyali elimine etmek için mevcut olan tolerasyon kabiliyetidir (Atkinson ve ark 2015). Bağışıklık hem doğal olarak geçirilen enfeksiyonlarla hem de yapay olarak uygulanan aşılar ile kazanılabilir (Diker 1998, Altuğ ve ark 2013).

Bağışıklık, doğal bağışıklık ve edinsel (kazanılmış) bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal bağışıklık, insan ve hayvanlarda doğuştan gelen, hızlı yanıt veren ve hafıza oluşturmeyen savunma mekanizmasıdır. Deri, mukoza zarları, tükürük, göz yaşı, mukus, idrar, burundaki kıllar, mide asidi gibi anatomik ve fizyolojik bariyerler doğal bağışıklık sisteminin ilk hattını oluşturarak mikropların vücuda girmesini engellerler (NCBI 2023). Edinsel bağışıklık ise sonradan kazanılan, enfeksiyonlara karşı daha etkin ve özgül savunma sağlayan mekanizmadır. Aşıların dışarıdan suni yollarla vücuda verilmesiyle immun sistemin uyarılarak antikör üretilmesi (aktif bağışıklık) sonradan kazanılan bağışıklığa örnek olarak verilebilir (Altuğ ve ark 2013).

2.4. Aşıların sınıflandırılması

Aktif bağışıklık için kullanılan aşılar klasik (konvansiyonel) aşılar (aktif ve inaktif) ve biyoteknolojik aşılar olarak başlıca iki gruba ayrılır (Arda 2000).

2.4.1. Klasik (Konvansiyonel) Aşılar

Enfeksiyon hastalıklarından korumak amacıyla hazırlanan klasik aşılar günümüzde hala etkin şekilde kullanılmaktadır (Arda 2000, Aslım ve ark 2021). Konvansiyonel aşılar, optimal bağışıklığın sağlanması için birden fazla kez inokulasyona (rapel doz) ve adjuvantlara ihtiyaç duyarlar. Ayrıca bu tür aşılar

maternal antikorlarla etkileşime girerek yenidoğanlarda çok az veya hiç koruma sağlamazlar (Shams 2005). Pratikte aktif (canlı) ve inaktif (ölü) aşılar olmak üzere iki tür konvansiyonel aşı vardır.

2.4.1.1. Aktif (Canlı) Aşılar

Patojen bir virusun, canlılığını yitirmeden doku/hücre kültürleri veya embriyolu yumurtalarda tekrarlayan pasajları yapılarak virulensinin azaltılması/zayıflatılması (attenüasyon) ile elde edilen aşılardır. Attenüe canlı aşılar, doğal enfeksiyonu taklit ederek vücutta çoğalabilir, yayılabilir ve immun yanıtı (hem humoral hem de hücresel) uzun süreli olarak uyandırabilirler. Genellikle tek doz aşı uygulaması güçlü bir immun yanıt oluşturmak için yeterlidir. Tekrar aşı uygulamasına (rapel doz) ihtiyaç duyulmaz. (Shams 2005, Altuğ ve ark 2013, Kallerup ve Foged 2015, Mossie 2022).

Attenüe canlı aşılar önemli sorunlardan biri de attenüasyon derecesidir. Konvansiyonel metotlarla attenüasyon, ajanın in-vitro olarak mutajenik ajanların varlığında ya da çeşitli kültürlerde (doku/hücre kültürleri veya embriyolu yumurtalarda) pasajlanmasıyla gerçekleştirilir. İmmun yanıtın uyarılması için viral ajanın in vivo olarak replike olması zorunludur. Bu yüzden attenüasyonun gereğinden fazla olması replikasyonu sınırlayacak ve sonradan maruz kalınan virulent suşlara karşı korumada yeterli olmayacaktır. Aksine, attenüasyonun az olması ise klinik hastalıkla sonuçlanacaktır (Babiuk 2002).

Canlı aşılar çevre şartlarına oldukça hassastırlar. Bu yüzden depolama, dağıtım gibi aşamalarda ve aşı uygulaması esnasında virusun canlılığını ve etkinliğini sürdürebilmesi için soğuk zincirin devamlılığı kritik bir faktördür. Doku kültürlerinde üretilen canlı aşıların farklı viruslarla kontaminasyon gibi dezavantajları vardır. Bu probleme en iyi örnek, sığır kültürlerinde üretilen aşıların Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) ile kontaminasyonudur (Babiuk 2002). Canlı aşıların avantajları arasında, derialtı, peroral, kas içi, sprey, içme suyu, burun-göz damlası vs. yollarla uygulanabilir olmaları sayılabilir (Vetter ve ark 2017).

Attenüe canlı viral aşılar örnek olarak; Koyun Keçi Çiçek Aşısı, LSD (Lumpy Skin Disease) aşısı, Ektima aşısı, Sığır Vebası aşısı, Polio Aşısı (Sabin), At Vebası aşısı, Kabakulak aşısı, Newcastle aşısı, Kızamık aşısı, Marek aşısı, Kızamıkçık aşısı, Gumboro aşısı ve Sarı Humma aşısı verilebilir (Arda 2000).

2.4.1.2. İnaktif (Ölü) Aşılar

İnaktif aşılar, virusun kimyasal [formol, beta-propiolakton, askorbik asit, etilenimin türevleri (Binary Etylenimine-BEI) ve hidrojen peroksit] veya fiziksel (UV ışınları, gama ışınlaması ve ısı) yöntemlerle inaktive edilmesi ve

içerisine koruyucu amaçlı olarak adjuvant eklenmesiyle üretilen biyolojik ürünlerdir. Virus inaktive edilirken, bağışıklık sistemi tarafından tanınmak ve adaptif bağışıklık tepkisini uyarmak için antijenik yapılarının bozulmamasına dikkat edilmelidir. Bu amaçla gerekli inaktivasyon ajanının seçimi büyük önem taşır. (Diker 1998, Shams 2005, Altuğ ve ark 2013, Vetter ve ark 2017, Özdemir 2022).

Virus inaktive edildiği için aşılama sonrası vücutta replikasyon gerçekleşmez ve buna bağlı olarak immun sistem yeterince uyarılmaz. İmmünojeniteyi arttırmak amacıyla aşı uygulanmasının tekrarlanmasına (rapel doz) ve adjuvant kullanımına ihtiyaç duyulması, ölü aşıların dezavantajları arasındadır. Ayrıca adjuvantlara karşı hayvanlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilmektedir (Shams 2005, Altuğ ve ark 2013, Vetter ve ark 2017). Adjuvantların çoğu mineral yağ bazlıdır. Mineral yağlar metabolize edilemez ve enjeksiyon bölgesinde kalırlar. İnaktif aşılar parenteral (intradermal, subcutan, intramuscular) yollarla uygulandıklarından dolayı kullanılan adjuvant lokal reaksiyonlara neden olabilmektedir (Babiuk 2002).

İnaktif aşıların avantajları arasında kontaminasyonlardan etkilenmemeleri, farklı aşılarla kombine edilebilmeleri, çevre koşullarına dayanıklı olmaları, depolama, dağıtım gibi aşamalarda ve aşı uygulaması sırasında stabil olmaları sayılabilir. Ayrıca ölü aşılar hastalık oluşturmazlar ve hayvandan hayvana bulaşmaya neden olmazlar (Aytekin 2011).

İnaktif aşılar örnek olarak, Influenza A ve B aşıları, Şap Aşısı, Poliomyelitis, Newcastle, Kuduz, İnfeksiyöz Bronchitis, Hepatitis A ve B aşıları, bazı COVID-19 aşıları ve grip aşıları verilebilir (Arda 2000, Kallerup ve Foged 2015).

2.4.2. Biyoteknolojik Aşılar

Klasik aşılar, insan ve hayvanları bütün enfeksiyonlardan korumak için yeterli değildirler. Bazıları immun yanıtı istenilen düzeyde uyaramazken, bazıları ise lokal veya genel reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara yol açabilirler. Klasik aşıların kullanımı ile ilgili yaşanan olumsuz durumlar, moleküler biyoloji ve immünoloji alanındaki yeni teknolojilerin gelişmesiyle beraber araştırmacıları yeni aşı üretim tekniklerine yönlendirmiştir. Bu amaçla biyoteknolojik yöntemler (moleküler ve genetik mühendisliği teknikleri) kullanılarak üretilmiş aşılar piyasaya sunulmuştur (Arda 2011, Mossie 2022). Moleküler teknikler kullanılarak hazırlanan aşılar, ileri teknoloji ile hazırlanan aşılar ve genetik mühendisliği ile hazırlanan aşılar olarak iki kategoride incelenebilir (Arda 2000).

1. İleri Teknoloji ile Hazırlanan Aşılar: Sentetik peptid aşılar, antiidiotip antikör aşıları, subünit aşılarıdır.

2. Genetik Mühendisliği İle Hazırlanan Aşılar: Mutant aşılar, subünit aşılar, marker aşılar, rekombinant mutant aşılar, rekombinant ürün aşılar, nükleik asit aşılarıdır (DNA aşıları ve mRNA aşıları) (Arda 2000).

2.4.2.1. İleri Teknoloji ile Hazırlanan Aşılar

Sentetik Peptid Aşılar

Enfeksiyon etkenlerindeki (bakteri, virus, parazit) koruyucu immun yanıt oluşturan komponentlerin protein yapıları (aminoasit sayısı, türü ve dizileri) tanımlandıktan sonra, laboratuvar (in-vitro) ortamında kimyasal olarak sentezlenir ve elde edilen peptidler (kısa amino asit zincirleri) aşı olarak kullanılırlar (Arda 2000, Francis 2018, Gürhan ve ark 2018). Sentetik peptid aşıları inaktif olarak üretilirler ve adjuvant kullanılır (Arda 2011).

Sentetik peptid aşılarının kullanıldığı ajanlar arasında bakteriler [*E. coli* (toksin, beta fraksiyon), *V. cholera*, *S. pyogenes* (M proteini), *C. diphtheriae*, vs.], toksinler (difteri toksini), viruslar [Hepatitis B, İnfluenza (HA polipeptid), Herpes simplex virus (HSV-1 (Gd,8-23 aa), Poliovirus, Şap Virus (VP-1) vs.] ve parazitler (*P. falciparum* vs.) bulunmaktadır (Arda 2000, Francis 2018).

Antiidiyotip antikor aşılar

İmmunojenik bir antijen, ilk önce bir deneme hayvanına (tavşan) verildiğinde, vücutta immun sistem (lenfoid ve miyeloid) hücreleri uyarılarak B hücrelerinin aktive olmasına neden olur. Bu antijene karşı vücutta oluşan spesifik idiyotipik antikorlar (Ab-1), kendisinin sentezini uyaran homolog antijenle bağlanırlar. Bu idiyotip antikorlar (Ab-1: IgG veya IgM) tavşanların serumlarından pürifiye edilerek başka bir deney hayvanına (fare) daha verilirse, bu hayvanda Ab-1'lere karşı antiidiyotip antikorlar (Ab-2) sentezlenir. Bu antiidiyotip antikorun (Ab-2) değişken bölgesi (VH+VL) ile immunojenin antijenik determinant (epitop) kısımları arasında yapısal olarak benzerlik bulunmaktadır. Benzer şekilde Ab-2'ler de (antiidiyotip antikorlar) yine başka bir deneme hayvanına (kobay) verildiğinde Ab-2'ye karşı oluşan antikorların (Ab3) vücudu koruma yeteneği vardır. Çünkü Ab-1'ler ile Ab-3'ler aynı spesifik moleküler yapısal benzerliğe sahiptirler. Aşı olarak, ilk kullanılan antijen yerine antiidiyotip antikorlar (Ab-2) kullanılırlar. İdiyotip antikorların üretim süreci karmaşık ve başarısızlık oranı yüksektir. Pratikte pek fazla ilgi görmemiştir (Arda 2011, Kieber-Emmons ve ark 2012, Deng ve ark 2024).

Bu teknikle, bakterilere (*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, vs), viruslara (Poliotip-II, kuduz virusu, HSV, Reotip 3, vs) ve parazitlere (*S. mansoni*, *T. rhodesiense*, *Eimeriae* türleri) karşı antiidiyotip antikor aşıları üretilerek kullanılmıştır (Arda 2011).

Subünit Aşılar

Bu tür aşıların hazırlanmasında farklı stratejilerden yararlanılır. Bunlardan biri, mikroorganizmaların pilus, flagella, kapsül, protein, glikoprotein, toksin ve peplomer gibi antijenik komponentlerinin laboratuvar ortamında moleküler tekniklerle izole edilerek hazırlanan biyolojik ürünün direkt olarak vücuda verilmesidir. Diğerisi ise, mikroorganizmaların antijenik protein yapılarının laboratuvar koşullarında aminoasit sayısı, türü ve dizisi belirlenerek sentezlenmesi ve daha sonra elde edilen peptidlerin aşı olarak kullanılmasıdır (Arda 2000, Kallerup ve Foged 2015, Vetter ark 2017). Bazı subünit aşı türleri arasında bakteriyel aşılar (Pilus aşısı, Flagella aşısı, Kapsül aşısı, N. meningitis, S. pneumoniae, Adhesin aşıları) ve viral aşılar [Hepatitis B (HBVsAg), İnfluenza HN] bulunmaktadır (Arda 2011, Kallerup ve Foged 2015).

2.4.2.2. Genetik mühendisliği ile hazırlanan aşılar

Mutant Aşılar

Enfeksiyon etkenlerinin (bakteriler ve viruslar) genomlarında yapay olarak gerçekleştirilen mutasyonlar sonucunda meydana gelen mikroorganizma ile hazırlanan biyolojik ürünler mutant aşı olarak kullanılmaktadır (Aydın 1990, Arda 2000).

Mutant aşılar örnek olarak, bakterilerden [S. typhi Ty2la, V. Cholerae EL Tor, S. Gallinarum 9R, S. Typhimurium Aro ASL 3261 suşu, B.anthraxis (MaxSterne, 34 F2)] ve viruslardan [Vaccinia virusu, Herpes virusu, Bovine herpes virusu, Kuduz virusu, At Vebası virusu, Newcastle virusu, I. Bronchitis virusu] üretilen aşılar verilebilir (Aydın 1990, Arda 2011).

Subünit Aşılar

Subünit aşılar tüm patojen yerine bir patojenin bir veya daha fazla bileşenini içeren aşı ajanlarıdır (Kallerup ve Foged 2015). Enfeksiyon etkenlerinin spesifik antijenik proteinlerini kodlayan genin klonlanması (plazmidle hücreye verilen genin eksprese edilmesi) ile hazırlanan gen ürünü, aşı olarak kullanılmaktadır (Arda 2000, Kallerup ve Foged 2015, Vetter ark 2017).

Marker Aşılar

Marker aşılar, patojen bir etkenin yüksek immunojenik proteinini kodlayan gen bölgesi çıkarılarak üretilen aşılar. Bununla beraber, üretilen aşı halen enfeksiyona karşı etkili bir koruma sağlamalıdır. Böylece, aşılanan hayvanlar bu spesifik proteine karşı antikor geliştiremezler fakat vahşi saha suşu ile karşılaştıklarında bu proteine karşı antikor geliştirebilirler. Bu aşılar 'DIVA' (Differentiate Infected from Vaccinated - Enfekte hayvanların aşılanmış

hayvanlardan ayrılması) olarak adlandırılmaktadır. Bu metotla aşılı hayvanlarla enfekte ve portör (taşıyıcı) hayvanlar saptanarak sürüden çıkartılır. Böylece hastalıkların eradikasyonu çok daha hızlı ve etkili bir şekilde yapılmış olur (Babiuk 2002, Mossie 2022). Marker aşısı türlerine örnek olarak Enfeksiyöz Bovine Rhinotracheitis (Infectious Bovine Rhinotracheitis - IBR) ve Aujeszky (Yalancı Kuduz) hastalığı verilebilir (Arda 2011).

Rekombinant Mutant Aşılar

Rekombinant mutant aşılar, patojen etkenlerin spesifik antijenik komponentini kodlayan geni çıkarılarak mutant mikroorganizmanın genomuna yerleştirilmesiyle üretilen aşılardır (Arda 2000, Mossie 2022). Buna göre tek bir aşı kullanarak birkaç hastalığa karşı çoğul koruma (bağışıklık) sağlanabilir (Arda 2011). Vaccinia, fowlpox (tavuk çiçek) ve canarypox (kanarya çiçek) gibi çiçek virusları yeni bir gen eklemeyi kolaylaştıran büyük ve kararlı genomlara sahip olduklarından dolayı rekombinant aşı tasarımı için yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Örneğin; kuduz virusunun immunojenik komponentini kodlayan genin (zarf glikoprotein veya G-protein geni) Vaccinia virus genomuna yerleştirilerek üretilen aşı hayvanlara uygulandığında hem çiçek virusu enfeksiyonuna hem de kuduza karşı çoğul bağışıklık sağlanmış olacaktır (Mossie 2022). Kanarya çiçek virusu genomuna Canine distemper virus (köpek gençlik hastalığı), Feline leukemia virus (FeLV-kedi lösemi virusu) ve Kuduz virusunun antijenik proteinlerini kodlayan genlerin yerleştirilmesiyle üretilen rekombinant aşı köpek ve kedilerde güçlü bir bağışıklık tepkisi sağlamaktadır (Arda 2011).

Rekombinant Ürünü Aşılar

Bu tür aşılar, mikroorganizmaların antijenik komponentleri çıkarılarak bir hücreye (bakteri, maya) nakledilir ve hücrede bu antijenik proteinin ekspresyonu sağlanır. Elde edilen antijenik proteinler hayvanlara verilerek antikor üretilmesi amaçlanır (Arda 2000).

Nükleik asit aşıları (DNA Aşıları ve mRNA aşıları)

Nükleik asit aşılarının temeli DNA'nın plazmid içerisine yerleştirilerek aktarımı veya mRNA'nın doğrudan enjeksiyonuna dayanmaktadır. DNA aşıları, enfeksiyon etkenlerine (bakteri, virus ve parazit) ait antijenik proteinleri kodlayan genlerin plazmidler aracılığıyla klonlanması, eksprese edilmesi ve saflaştırılması prensibi ile üretilen aşılardır. İlk olarak 1990'ların başında, bir gen DNA'sının plazmide ('çıplak') yerleştirilerek farelere intramusküler olarak inokule edildiği ve bu DNA'ların protein ekspresyonunu indükleyebileceğinin gösterilmesi ile DNA aşılarının geliştirilmesi fikri ortaya çıkmıştır (Wolff ve ark 1990, Kozak ve

Hu 2023). Bu tür aşılar doğal enfeksiyonu taklit edebildiklerinden dolayı hem hücre aracılı hem de humoral bağışıklığı uyarabilirler (Mossie 2022, Kozak ve Hu 2024). DNA aşılarının avantajları arasında aşılama sonrası enfeksiyona neden olmamaları ve viral kontaminasyon riskine sahip olmamaları sayılabilir. Dezavantajları ise plazmid DNA'nın hücresel DNA'ya uygun bir şekilde entegre edilememesi ve antibiyotik dirençliliği (taşıyıcı bakteriden antibiyotik dirençliliği geninin transferi) nedeniyle DNA aşılarının kullanılmasının sınırlanabilmesidir (Karayel ve Alkan 2015). RNA temelli aşılarla yapılan çalışmalar ise çoğunlukla kanser tedavisi üzerinedir. Enfeksiyon etkenleri için replike olmayan ve kendi kendine çoğalan RNA aşıları olmak üzere iki tip RNA aşısı geliştirilmiştir. HIV, Rabies ve Zika virusu için RNA temelli aşı çalışmaları mevcuttur. COVID-19 pandemisi döneminde SARS-CoV-2'ye karşı mRNA aşısı geliştirilmiş ve insanlara uygulanmıştır (Kılıç ve Dolapçı 2021, Kılbaş ve Altındış 2023).

Veteriner sahada Feline Immunodeficiency Virus (FIV) enfeksiyonu (Dunham ve ark 2002, Gupta ve ark. 2007), Feline Leukemia Virus (FeLV) enfeksiyonu, Bovine Viral Diyaré Virus (BVDV) enfeksiyonu, kuduz, şap hastalığı ve kuş gribi hastalıklarında kullanılmak üzere DNA aşısı geliştirme çalışmaları yürütülmüştür. Veteriner hekimlikte lisanslı DNA aşıları; balıklardaki Enfeksiyöz Hematopoetik Nekrozu (IHNV) ve atlardaki Batı Nil Virus (WNV) Enfeksiyonu'na karşı profilaktik amaçlı, köpeklerde malignant melanoma için kanser immonuoterapi amaçlı ve domuzlarda "Growth Hormone Releasing Hormone" (GNRH) gen terapisi amaçlı kullanılmaktadır (Pereira ve ark. 2014, Karayel ve Alkan 2015).

2.5. Adjuvantlar

Adjuvantlar aşı antijenlerine karşı oluşan immun yanıtı güçlendirmek, hızlandırmak ve uzun süreli olmasını sağlamak için aşı formülüne eklenen antijen harici maddelerdir (Gupta ve Siber 1995). Adjuvantlar, inaktif (ölü) aşılarda ve antijenin saflaştırıldığı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen aşılarda kullanılmaktadır. Canlı aşılar, hem hücresel hem de humoral immun yanıtı uyardıkları ve tek doz aşı ile uzun süreli bağışıklık oluşturma kapasitesilerinden dolayı adjuvanta ihtiyaç duymazlar. İlk olarak Glenny ve ark. (1926) tarafından alüminyuma adsorbe edilmiş difteri toksoidi ile alüminyum tuzlarının [Alüminyum hidroksit $Al(OH)_3$, Alüminyum fosfat $Al(PO)_4$] adjuvant etkisi gösterilmiştir. Alüminyum tuzları o zamanlardan günümüze kadar en çok kullanılan aşı adjuvantı olmuştur (Glenny ve ark 1926, Yurdakök ve İnce 2008).

Çoğu adjuvantın etki mekanizması çok zayıf bir şekilde anlaşılmıştır. Pratikte adjuvantlar, immun yanıtın devamlılığının arttırılması, CTL (Cytotoxic T Lymphocytes)'lerin aktive edilmesi, immatüre (olgunlaşmamış) immun sisteme

sahip bireylerde antijenin gücünün arttırılması gibi farklı amaçlarla kullanılmaktadır (Shams 2005). İmmun yanıtı arttıran adjuvantlar lipid partikülleri ve tanecikli adjuvantlar gibi aşı dağıtım aracı olarak ya da sitokinler, CpG oligolar (polimer gibi) ve LPS (Lipopolisakkaritler) gibi immunitiyi uyaran moleküller olarak rol oynayabilirler (Shams 2005, Brun 2022). İnsan ve hayvanlarda aşı geliştirme çalışmalarında kullanılan maddeler arasında Kalsiyum fosfat, Muramil dipeptid (MDP) analogları, Flagellin, Saponinler, Sentetik polinükleotidler, Sitokin genleri, kostimulatör molekül genleri sayılabilir (Yurdakök ve İnce 2008).

Veteriner alanında çeşitli enfeksiyonlardan dolayı meydana gelen büyük kayıplar halk sağlığı ve global ekonomide büyük tehdit oluşturmaktadır. Bu durum aşı geliştirme alanındaki çalışmaları en üst sıraya oturtmaktadır. Moleküler biyolojideki ilerlemeler ve enfeksiyöz hastalıkların immunobiyolojisinin daha iyi anlaşılması daha koruyucu aşılarda dizayn edilmesine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Virulens faktörleri ve immunojenik antijenlerin belirlenmesi yeni nesil aşılarda geliştirilmesinde esas basamaktır. Bu faktörlerin kombinasyonu, dizaynı ve üretimi daha ucuz, daha güvenli, daha etkili ve üretimi daha kolay olan aşılarda geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (Shams 2005).

KAYNAKLAR

- Altuğ, N., Özdemir, R., & Cantekin, Z. (2013). Ruminantlarda koruyucu hekimlik: I. aşı uygulamaları. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 33-44.
- Andre, E.A. (2003). Vaccinology: Past achievements, present road blocks and future promises. *Vaccine*, 21(7-8), 593-595. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00702-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00702-8).
- Arda, M. (2000). Temel mikrobiyoloji, *Medisan Yayın Serisi*: 46, 414-420.
- Arda, M. (2011). Temel mikrobiyoloji. *Medisan Yayın Serisi*: 71, 459-489.
- Aslım, H. P., Dik, I., Gülbahçe, R., & Bulut, O. (2020). Modern çağın sorunu: Covid-19. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 36, 11-17.
- Aslım, H. P., Palancı, H. S., Dik, I., Çivril, V., Avcı, Ç., & Bulut, O. (2021). Virological Investigation of Border Disease Infection in Sheeps with Abortion Problem. *Animal Health Production and Hygiene*, 10(1), 12-16.
- Aslım, H. P. & Dik, I. (2024). Tek sağlık Teorikten Pratiğe. *Viral Hastalıklarda Tek sağlık Yaklaşımı*. Nobel Tıp kitapevleri. Edt: Prof. Dr. Gökhan Aslım. ISBN: 978-625-371-890-9. 169-185
- Aşı portalı, (2021). *Aşı nedir, nasıl etki eder?* Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/asi/genel-bilgiler/49-a%C5%9F%C4%B1-nedir,-nas%C4%B1-etki-eder.html>. Erişim Tarihi. 01.03.2025.
- Atkinson, W., Wolfe, C., & Hamborsky, J. (2015). Epidemiology and prevention of vaccine preventable disease. *CDC*, (13), 1-7.
- Aydın, N. (1990). Veteriner hekimlikte aşılar ve aşı uygulamalarında dikkat edilecek hususlar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 7(1), 59-84.
- Aytekin, İ., Kalınbacak, A., & İşler, C.T. (2011). Ruminantlarda kullanılan aşılar ve önemi. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 22(1), 59-64.
- Babiuk, S., Baca-Estrada, M.E., Foldvari, M., Storms, M., Rabussay, D., Wiedera, G., & Babiuk, L.A. (2002). Electroporation improves the efficiency of DNA vaccines in large animals. *Vaccine*, 20(27-28), 3399-3408. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00269-4](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00269-4).
- Babuik, L.A. (2002). Vaccination: A management tool in veterinary medicine vaccination. *The Veterinary Journal*, 164, 188-201. <https://doi.org/10.1053/tvjl.2001.0663>.
- Beyazova, U., & Aktaş, F. (2007). Çocukluk çağı aşılamları ve erişkin bağışıklaması. *Gazi Medical Journal*, 18(2), 47-65.
- Brun, A. (2022). *Vaccine technologies for veterinary viral diseases methods and protocols methods*, 2465, 1-26. <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2168-4>.

- CDC, 2011. *A CDC framework for preventing infectious diseases*. Erişim adresi: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11695/cdc_11695_DS1.pdf Erişim Tarihi: 15.04.2025.
- Demirden, S.F., Alptekin, K., Geboloğlu, I.K., & Öncel, S.Ş. (2022). Dünden bugüne Türkiye’de aşılama ve aşı üretiminin tarihçesi. *Türk Mikrobiyololoji Cemiyeti Dergisi*, 52(4), 247-264. Doi:10.54453/TMCD.2022.52244.
- Deng, Y., Sheng, Y., Zhang, G., Sun, Y., Wang, L., Ji, P., Zhu, J., Wang, G., Liu, B., Zhou, E., Cai, X., Tu, Y., Hiscox, J.A., Stewart, J.P., Mu, Y., & Zhao, Q. (2024). A novel strategy for an anti-idiotypic vaccine: nanobody mimicking neutralization epitope of porcine circovirus type 2. *ASM Journals Virology*, 98(2), 1-25. Doi: 10.1128/jvi.01650-23.
- Diker, S. (1998). İmmunoloji. *MedisanYayın Serisi*, 37, 271-285.
- Dinç, G., & Ulman, Y.I. (2007). The introduction of variolation ‘A La Turca’ to the west by Lady Mary Montagu and Turkey’s contribution to this. *Vaccine*, 25(21), 4261-65. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.076>.
- Dunham, S.P., Flynn, J.N., Rigby, M.A., Macdonald, J., Bruce, J., Cannon, C., Golder, M.C., Hanlon, L., Harbour, A.D., Mackay, A.N., Spibey, N., Jarrett, O., & Neile, C.J. (2002). Protection against feline immunodeficiency virus using replication defective proviral DNA vaccines with feline interleukin-12 and -18. *Vaccine*, 20(11-12), 1483-1496. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(01\)00507-2](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00507-2).
- Francis, M.J. (2018). Recent Advances in Vaccine Technologies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48(2), 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.10.002>.
- Glenny, A.T., Pope, C.G., Waddington, H., & Wallace, W., (1926). The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. *Journal of Pathology & Bacteriology*, 29, 38-45.
- Gupta, R.K., & Siber, G.R. (1995). Adjuvants for human vaccines-currentstatus, problems and future prospects. *Vaccine*, 13(14), 1263-1276. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(95\)00011-O](https://doi.org/10.1016/0264-410X(95)00011-O).
- Gupta, S., Leutenegger, C.M., Dean, G.A., Steckbeck, J.D., Cole, K.S., & Sparger, E.E. (2007). Vaccination with attenuated feline immunodeficiency virus proviral DNA vaccine expressing interferon γ . *Journal of Virology*, 81(2), 465–473. Doi: 10.1128/JVI.00815-06.
- Gürhan, S.İ.D., Metiner, P.S., Gül, A., & Kımız, I. (2018). *Aşı teknolojisi: geleneksel aşılardan güncel biyoteknolojik aşıya*, Erişim adresi: <https://cleanroomnews.org/asi-teknolojisi-geleneksel-asidan-guncel-biyoteknolojik-asiya>. Erişim Tarihi: 11.03.2025.

- Hınç, D. (2011). Antijen taşıyıcı adjuvan özellikteki çoklu emülsiyon formülasyonlarının geliştirilmesi ve değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasotik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*.
- Immunize 2025. *Vaccine History Timeline*. Erişim adresi: <https://www.immunize.org/vaccines/vaccine-timeline/> Erişim tarihi: 15.03.2025.
- Kallerup, R.S., & Foged, C. (2015). Classification of vaccines, Subunit Vaccine Delivery. *Advances in Delivery Science and Technology*, 15-29. Doi:10.1007/978-1-4939-1417-3_2.
- Karayel, İ., & Alkan, F. (2015). DNA aşılı ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. *Van Veterinary Journal*, 26(3), 177-182.
- Keenan, G. (2020). *A brief history of vaccines and how they changed the world, World Economic Form*. Erişim adresi: <https://www.weforum.org/stories/2020/04/how-vaccines-changed-the-world/> Erişim tarihi: 15.03.2025.
- Kieber-Emmons, T., Monzavi-Karbassi, B., Pashov, A., Saha, S., Murali, R., & Kohler, H. (2012). The promise of the anti-idiotypic concept. *Frontiers in Oncology*, 2-196. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00196>.
- Kılbaş, E.P.K., & Altındış, M. (2023). Mevcut ve gelişmekte olan aşı teknolojileri; kısa derleme. *Journal of Biotechnology And Strategic Health Research*, 7(3), 148-156. <https://doi.org/10.34084/bshr.1374872>.
- Kılıç, S.G., & Dolapçı, İ. (2021). Aşıların tarihçesi ve yeni aşı stratejileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 74(1), 1-10. Doi: 10.4274/atfm.galenos.2020.14227.
- Kyrkoudis, T., Tsoucalas, G., Thomaidis, V., Polychronidis, A., Fiska, A., Bakirtzis, I., & Nalbandi, E. (2021). Vaccination of the ethnic Greeks (Rums) against smallpox in the Ottoman Empire: Emmanuel Timonis and Jacobus Pylarinos as precursors of Edward Jenner. *Erciyes Medical Journal*, 43(1), 100-106. Doi: 10.14744/etd.2020.82856.
- Mossie, T. (2022). Review on recent advance in veterinary vaccine. *Animal Veterinary Science*, 10(5), 148-154. Doi:10.11648/j.avs.20221005.14.
- NCBI, (2023). *The innate and adaptive immune systems*. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/#_i2255_protectionofferedbyt_ . Erişim Tarihi: 20.04.2025.
- Özdarendeli, A. (2022). *İnaktif aşı üretimi ve ilgili araştırma süreçleri*. Erişim adresi: https://www.medipol.edu.tr/sites/default/files/document/SD_Dergi_Sayi6_1-34-37.sayfalar_Aykut_Ozdarendeli.pdf. Erişim tarihi: 12.03.2015.

- Pastoret, P.P. (1999). Veterinary vaccinology. *Life Science*, 322(11), 967-972. Doi: 10.1016/S0764-4469(00)87194-2.
- Pereira, V.B., Zurita-Turk, M., Saraiva, T.D.L., Castro, C.P.D., Souza, B.M., Agresti, P.M., Lima, F.A., Pfeiffer, V.N., Azevedo, M.S.P., Rocha, C.S., Pontes, D.S., Azevedo, V., & Miyoshi, A. (2014). DNA vaccines approach: from concepts to applications. *World Journal Vaccine*, 4(2), 50-71. Doi: 10.4236/wjv.2014.42008.
- Saleh, A., Qamar, S., Tekin, A., Singh, R., & Kashyap, R. (2021). Vaccine development throughout history. *Cureus*, 13(7), e16635. Doi: 10.7759/cureus.16635.
- Shams, H. (2005). Recent developments in veterinary vaccinology. *Veterinary Journal*, 170(3), 288-299. Doi: 10.1016/j.tvjl.2004.07.004.
- van Neerven, J. (2014). Mucosal immunity: barriers, bugs, and balance. *Cell Biology and Immunology, WIAS*, 24. Doi: <https://edepot.wur.nl/330156>.
- Vetter, V., Denizer, G., Friedland, L.R., Krishnan, J., & Shapiro, M. (2017). Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine*, 50 (2), 110-120. Doi: 10.1080/07853890.2017.1407035.
- WHO, (2025). *A Brief History of Vaccination*. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>. Erişim tarihi: 15.03.2025.
- Wolff, J.A., Malone, R.W., Williams, P., Chong, W., Acsadi, G., Jani, A., & Felgner, P.L. (1990). Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*, 247(1), 1465-1468. Doi: 10.1126/science.1690918.
- Yang, J.S. (2020). Medical illustration in china: the golden mirror, an 18th century imperial court medical text. *Clinics in Dermatology*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.11.009>.
- Yurdakök, İ., & İnce, T., (2008). Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 51(4), 225-239. Doi: <https://cshd.org.tr/article/view/394>.

5. Bölüm

Viral Enfeksiyonlarda Oksidatif Hasar

Hatice Pelin ASLIM¹, Irmak DİK²

Viral enfeksiyonlar sonrasında sıklıkla reaktif türler oluşur. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma mekanizmaları bu reaktif türlere karşı koruma sağlasada, bazen yetersiz kalabilir. Reaktif türlerin aşırı üretimi ve vücudun bunları etkili bir şekilde detoksifiye edememesi oksidatif stres olarak tanımlanır. Pek çok virüs, replikasyonlarını desteklemek amacıyla oksidatif stresi tetikleyen mekanizmalar geliştirmiştir. Bu bölümde, bazı önemli virüslerin oksidatif stresi indüklemek için hangi moleküler yolları kullandığı, mitokondri ile nasıl etkileşime geçtiği, oksidatif stresin viral patogenezdaki rolü ve virüs kaynaklı oksidatif hasarı kontrol altına almada önemli hale gelen bazı terapötik stratejiler ele alınacaktır.

GİRİŞ

Reaktif türler (RS), son elektron katmanında eşleşmemiş elektron bulunduran serbest radikalleri ve biyolojik sistemlerde yüksek reaktivite gösteren radikal olmayan türleri içerir (Kehrer ve Klotz 2015). Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS), hücrelerde normal fizyolojik veya patolojik süreçler sırasında enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalarla üretilir. Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) en yaygın reaktif türler arasındadır. Moleküler oksijen (O_2) ve nitrik oksit (NO), inflamatuvar süreçler, özellikle de mikrobiyal enfeksiyonlar sırasında aktive edilen en önemli reaktif türler arasındadır (Madkour 2019). RS, immün yanıt, sitokin regülasyonu, hücresel sinyalizasyon, transkripsiyon ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte önemli roller oynar (Li ve ark 2020). Ancak, RS'nin aşırı üretimi durumunda lipitlerde, proteinlerde ve DNA'da hasar meydana gelebilir; bu durumda hücresel bütünlük ile işlev kaybına yol açabilir (Hajam ve ark 2022). Hücrelerin dengesini korumak ve serbest radikallerin zararlarını önlemek için organizmalar, oksidatif stresle

¹ Arş. Gör. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID ID: 0000-0001-9160-1255

² Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, ORCID ID: 0000-0003-2516-9489

savaşan bir antioksidan savunma mekanizmasına sahiptir (Hasanuzzaman ve ark 2020). Antioksidan savunma sistemi enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşur. Enzimatik olmayan antioksidanlar çoğunlukla besinler yoluyla alınır ve C ve E vitaminleri (α -tokoferol), organosulfür bileşikleri, polifenoller, karotenoidler, mineraller ve kofaktörler gibi çeşitli sınıflara ayrılır (Carocho ve ark 2018). Öte yandan, enzimatik antioksidanlar vücut tarafından sentezlenir ve en önemli antioksidan enzimler arasında Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD), ve Glutasyon Peroksidaz (GPx) bulunur. $O_2^{\bullet-}$, SOD ailesinin enzimleri tarafından H_2O_2 'ye dönüştürölür. Yüksek ökaryotlarda sitoplazmada bulunan SOD1 (Cu/Zn-SOD), mitokondride yer alan SOD2 (Mn-SOD) ve hücre dışı matrikste bulunan SOD3 (Cu/Zn-SOD) olmak üzere üç SOD izoformu vardır (Deyashi ve Chakraborty 2016). Glutasyon redoks döngüsü, H_2O_2 'nin su ve oksijene dönüşümünde katalaz ile birlikte çalışırken, GPx glutasyonu indirgeyici madde olarak kullanarak bu sürece katkıda bulunur (Hosakote ve ark 2009).

"Oksidatif stres" terimi, oksidan ve antioksidan dengesinin bozulması sonucunda meydana gelen olası hücresel hasarı tanımlar. Bu durum, reaktif türlerin (RS) aşırı üretilmesi veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması nedeniyle gelişebilir. Ancak oksidatif stresin yalnızca hücresel hasarla sınırlı olmadığı, aynı zamanda redoks sinyal yollarında da önemli bir rol oynadığı göz önüne alındığında, daha kapsamlı bir tanım olarak "sinyalleme ve redoks dengesinin bozulması" kavramı önerilmektedir (de Freitas Carvalho ve ark 2019, Özsan ve ark 2024, Ündağ ve Dönmez 2024).

Virüsler, genom replikasyonu, protein translasyonu ve post-translasyonel modifikasyonlar, virion montajı ve virüs partikül salınımı için konak hücrelerini kullanan zorunlu hücre içi parazitlerdir. Virüsler, konakçı antiviral savunmalarına müdahale etmek ve konakçı hücresel yollarını kendi menfaatleri üzerine bozmak için stratejiler geliştirmiştir. Hücre içinde mitokondri enerji üretiminde kilit bir rol oynar. Ayrıca metabolizma, ROS üretimi ve apoptotik düzenleme gibi çeşitli hücresel süreçlerde yer alır (Spinelli ve Haigis 2018). Bununla birlikte mitokondri, tip I interferon yanıtını modüle eden mitokondriyal antiviral sinyalizasyon (MAVS) yolu aracılığıyla konağın doğuştan gelen antiviral bağışıklığına katkıda bulunur (Ren ve ark 2020). Bu nedenle, virüslerin mitokondriyal işlevlerden kaçmak, bunları kullanmak veya manipüle etmek için stratejiler geliştirmiş olması şaşırtıcı değildir. Özellikle, viral proteinler ve mitokondriyal membranlar arasındaki etkileşimler ROS üretimini teşvik eder. Oksidatif stres konağın antiviral doğuştan gelen tepkisini tetiklese de, çalışmalar artan ROS seviyelerinin aslında viral replikasyonu desteklediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, virüsler artan antiviral bağışıklık, oksidatif yapısal

değişiklikler ve hücre ölümü de dahil olmak üzere oksidatif stresle ilişkili zararlı sonuçlarla başa çıkmak zorunda olduğundan, burada hassas bir dengeleme eylemi söz konusudur (Li ve ark 2017).

Oksidatif stres, hücre içi ROS üretim hızının hücrenin antioksidan kapasitesinden fazla olduğunda ortaya çıkar. Bu durum, ROS üretiminin artmasından ve/veya antioksidan savunmanın devre dışı kalmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte, gen transkripsiyonunun yanı sıra protein yapısı, stabilitesi ve fonksiyonunu modüle ederek hücre sinyalizasyonunda kritik bir rol oynayan ikincil haberciler olarak giderek daha fazla tanınmakta ve tanımlanmaktadır (Knaus 2021).

Virüslerin mitokondriyal membranlarla etkileşimi, mitokondriyal transmembran potansiyelinin (MMP) depolarizasyonuna yol açarak ROS üretimini tetikleyebilir. Örneğin, Hepatit B virüsü X proteini (HBx), hepatoma hücreleri HepG2'de solunum kompleksi proteinlerinin aşağı regülasyonuna neden olarak mitokondrinin MMP depolarize edici etkenlere karşı duyarlılığını artırır. HBx'in, voltaja bağlı anyon kanalı (VDAC) 3 gibi mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenekleriyle (mPTP) etkileşime girdiği bildirilmiştir, bu da membran iletkenliğinde artışa ve ROS üretimine katkıda bulunur (Kar ve ark 2023). Benzer şekilde, Hepatit C virüsü (HCV) proteinleri mitokondri ile ilişkilendirilerek elektron taşıma zincirinin işleyişini bozmakta, böylece MMP depolarizasyonuna ve ROS üretimine yol açmaktadır (Saxena ve ark 2023). HIV enfeksiyonunda ise Tat proteininin mitokondriye translokasyonu ve Viral protein R (Vpr)'nin adenin nükleotid translokatorü (ANT) ile etkileşimi, mitokondriyal iç membranın destabilizasyonuna ve oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Bu mekanizmalar, virüslerin mitokondriyal fonksiyonları nasıl hedef aldığını ve hücrel homeostazı nasıl bozduğunu anlamada kritik bir rol oynamaktadır (Sun ve ark 2024).

Virüsler tarafından tetiklenen ROS üretimi doğuştan gelen antiviral bağışıklık tepkisini harekete geçirse de, artan kanıtlar ROS'un viral replikasyon ve patogenez için avantaj sağladığını göstermektedir. Antioksidan tedavilerin hem in vitro hem de in vivo çalışmalarında viral yükü azalttığı ve hastalık şiddetini hafiflettiği gözlemlenmiştir, bu da ROS'un enfeksiyon sürecinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. ROS'un viral yaşam döngüsüne etkileri çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir; bunlar doğrudan mekanizmalar, yani viral proteinlerin oksidatif modifikasyonu ve dolaylı mekanizmalar, yani konak hücre sinyal yollarının ROS aracılı düzenlenmesi olarak sınıflandırılabilir. Ancak, ROS'un hücrel süreçler üzerindeki çok yönlü etkileri nedeniyle, bu mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Foo ve ark 2022).

Oksidatif stresin DNA, lipid, protein ve glikanlar gibi biyomoleküllerin kovalent modifikasyonlarına yol açarak işlevlerinde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (Kumari ve ark 2022). Bu bağlamda, viral moleküllerin de redoks aracılı değişikliklere uğrayarak aktivitelerinin düzenlenmesi beklenir. Örneğin, alfavirüs nsP1 ve flavivirüs NS5 proteinlerinin guanililtransferaz aktivitesinin oksidatif ortamda arttığı ve bunun genom replikasyonunu güçlendirdiği gösterilmiştir (Gulberg ve ark 2015). Benzer şekilde, redoks durumunun bu proteinlerde disülfid bağı oluşumunu değiştirerek SARS-CoV-2 Spike proteininin ACE2 reseptörüne bağlanma kapasitesini etkileyebileceği öne sürülmüştür (Bejoy ve ark 2023).

Viruslar konakçılarında gelişmek için ROS aracılı konak sinyal yollarının modülasyonundan yararlanmışlardır. Son yıllarda, küçük çocuklarda el ayak ağız hastalığına neden olan Enterovirus A71 (EV-A71)'in replikasyonu için oksidatif stres yanıtını kullandığına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (Yang ve ark 2022a). Post-translasyonel modifikasyon SUMOilasyon, çok çeşitli hücresel süreçlerde önemli bir rol oynayan protein fonksiyonunun önemli bir düzenleyicisidir. SUMOilasyon, SUMO (küçük ubiquitin benzeri değiştirici) protein ailesinin bir üyesinin, ubiquitinasyon yoluna benzer ancak ondan farklı bir enzimatik kaskad yoluyla belirli hedef proteinlerdeki lizin kalıntılarına kovalent olarak bağlanmasını içerir (Wilkinson ve Henley 2010). Ayrıca, oksidatif stresin modüle ettiği SUMOilasyon, çeşitli virüsler tarafından enfeksiyon sürecinde kullanılmıştır. EV-A71 RNA polimeraz 3D ve proteaz 3C'nin SUMO modifikasyonları da aktivitelerinde değişikliklere yol açmaktadır (Lin ve ark 2023). Bunun yanı sıra, HIV-1 proteaz aktivitesinin, Cys67 ve Cys95 kalıntılarının glutatyonilasyonu aracılığıyla redoks düzenlemesine bağlı olduğu gösterilmiştir. HIV-1 proteaz aktivitesinin bu düzenlemesi, virüs olgunlaşmasını optimize ederek konak hücre ölümünü geciktirebilir (Davis ve ark 2022). Bu sistein kalıntılarının Simian immunodeficiency virus (SIV) ve Feline immunodeficiency virus (FIV) proteazlarında da dimerizasyon arayüzünde bulunması, evrimsel olarak retrovirüslerde redoks aracılı modülasyonun korunmuş olabileceğini düşündürmektedir (Davis ve ark 2003).

Poxvirüsler, Bakulovirüsler, Mimivirüsler ve Fikodnavirüsler ailelerinden gelen bir dizi DNA virüsünün de bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu-Zn SOD) benzeri bir protein kodladığı belgelenmiştir, ancak bu proteinlerin virüs replikasyonundaki rolü belirsizdir. Bununla birlikte, Phycodnaviridae ailesi, Klorovirüs cinsinin *Paramecium bursaria chlorella virüsü 1* (PBCV-1) tarafından üretilen Cu-Zn SOD'un virion içinde paketlenildiğini ve virüs enfeksiyonunun erken evresinde ROS seviyelerinin azaltılmasına katkıda bulunabileceğini öne sürülmüştür (Kang ve ark 2014). Dahası, bazı virüsler kendi bileşenlerinde

oksidatif stres kaynaklı lipid peroksidasyonunun olası olumsuz sonucunu etkisiz hale getirmek için stratejiler geliştirmişlerdir. Lipid peroksidasyonu, sitotoksik olan lipid peroksitlerin ve reaktif aldehytlerin oluşumuna yol açar; bu da membran disfonksiyonuna, DNA ve protein yapısının değişmesine neden olur (Camini ve ark 2017). Neredeyse tüm kanserlerde yüksek RS üretimi tespit edilmiş olup, hücre içi sinyal kaskadlarında ikincil haberciler olarak hareket ederek tümör gelişimi ve ilerlemesinin birçok yönünü desteklemektedir. Bu nedenle, Human papilloma virus (HPV) enfeksiyonunda oksidatif stres hücresel dönüşümü teşvik edebilir ve bu da HPV onkogenlerinin hücresel DNA'ya entegrasyonunu kolaylaştırabilir (Cruz-Gregorio ve ark 2021). Ayrıca, çalışmalar oksidatif stresin viral adsorpsiyon, viral giriş ve viral gen ekspresyonun dahil olmak üzere HPV enfeksiyonunun farklı aşamalarını destekleyen bir durum olduğunu göstermektedir (Foppoli ve ark 2015).

Dengue virus (DENV) hastalarının serumlarında peroksidasyon potansiyeli, MDA/4-hidroksialkalenaller ve SOD aktivitesi seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olması, buna karşın GPx ve toplam hidroperoksit seviyelerinin önemli ölçüde düşük olması, artan oksidatif stresin redoks dengesinde bir değişikliğe yol açabileceğini ve hastalığın patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (Pillai ve ark 2019). Yapılan bir çalışmada (Klassen ve ark 2004), DENV hastalarında enfeksiyonun farklı evrelerinde plazma retinol ve betakaroten seviyelerinin yükseldiğini, ancak glutatyon ve toplam antioksidan kapasitenin azaldığını raporlamıştır. Bununla birlikte, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akut fazdaki DENV hastalarının daha düşük retinol seviyelerine ve taburculuk sonrası 7. günde azalmış glutatyon konsantrasyonlarına sahip olması, antioksidan sistemdeki dengesizliğin viral kaynaklı enflamasyona bir yanıt ya da onun bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmacılar, A vitamini seviyelerinin diyetle alınan besinlerden çokca etkilense de, enfeksiyonun başlangıcında düşük plazma konsantrasyonlarının akut enfeksiyonla ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Dolayısıyla, mikro besin seviyelerindeki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stres, hastalık veya enfeksiyon geliştiğinde kritik bir faktör haline gelmektedir.

Influenza virus enfeksiyonunda, oksidatif stresle ilişkili sinyal yolları daha ayrıntılı olarak araştırılmış ve üç sinyal yolunun oksidatif stres tarafından tetiklenmesi sonucunda influenzaya karşı bağışıklık tepkisinin baskılandığı belirlenmiştir. Birincisi NF-E2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), hücresel antioksidan savunmayı düzenleyen son derece duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Normalde sitozolde Keap1 proteini ile bağlı halde bulunan Nrf2, fosforilasyon sonrasında hücre çekirdeğine geçer. Oksidatif stresin etkisiyle Keap1 ve Nrf2 ayrışır, bu durum antioksidan yanıtın baskılanmasına neden olur (Liu ve ark

2023). İkincisi, p38 MAPK sinyal yolu, hem in vivo hem de in vitro geniş bir uyaran yelpazesine yanıt vererek çeşitli hücresel süreçleri düzenler; bunlar arasında büyüme, gelişme, farklılaşma ve hücre ölümü gibi mekanizmalar yer alır. Fosforilasyon sonrası p38, konakçı hücrenin çekirdeğine girerek oksidatif stres koşullarında sitokin genlerinin ekspresyonunda görev alır (Yang ve ark 2022b). Son olarak, NF-kB, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde kilit rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. TNF- α , parametoksiamfetamin (PMA), sigara dumanı, lipopolisakkaritler (LPS), antioksidanlar ve viral enfeksiyonlar gibi çeşitli uyaranlar NF-kB aktivasyonunu tetikler. Genellikle NF-kB'nin varlığı, oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak değerlendirilir (Dai ve ark 2018). Yapılan araştırmalar, oksidatif stresin influenza A ile enfeksiyondan sonra akciğer hasarını ve enflamasyonu teşvik edebileceğini göstermektedir (Dai ve ark 2018). Nitrik oksit ve süperoksit gibi RS, enflamatuar ve hava yolu epitel hücreleri tarafından hücre dışı boşluğa salınır. Bu moleküller influenza virüsü pnömonisinden sonra akciğer hasarını şiddetlendirebilir (Suliman ve ark 2001). Buffinton ve ark (1992) öldürücü dozda influenza A/PR8/34 virüsü ile enfekte edilen farelerin akciğerlerini ve bronkoalveolar lavaj sıvısını (BALF) inceleyerek, enfeksiyonun erken evrelerinde BALF hücrelerinde süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$) oluşumunun ve akciğerlerde hidrojen peroksit (H_2O_2) üretiminin arttığını tespit etmiştir. GPx ve glutatyon redüktaz aktivitelerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemesi, influenza enfeksiyonunun başlangıç aşamalarında oksidatif stresin varlığını desteklemektedir. Hennen ve ark (1992) kontrol grubundaki fareler ile influenza A/PR8/34 virüsü ile enfekte farelerin akciğerlerinde, karaciğerlerinde ve kan plazmalarında antioksidan glutatyon ile C ve E vitaminlerinin endojen konsantrasyonlarını analiz etmiştir. Çalışma, glutatyon ile C ve E vitaminlerinin toplam seviyelerinde azalma olduğunu ve enfeksiyonun erken evrelerinde hepatik antioksidan seviyelerinde değişimler meydana geldiğini göstermiştir. Bu bulgular, antioksidan seviyelerindeki azalmanın, konağın diğer patojenik ajanlara karşı daha hassas hale gelmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada, glutatyonun Madin-Darby köpek böbrek hücreleri (MDCK) ve insan küçük hava yolu epitel hücre kültürlerinde (HSAEpC) influenza virüs enfeksiyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Bu kapsamda, aktif virüs partiküllerinin oluşumunun engellenmesi, viral matris proteininin ekspresyonunun baskılanması ve viral kaynaklı kaspaz aktivasyonu ile Fas upregülasyonunun önlenmesi sağlanmıştır. Ayrıca, BALB/c farelerinin içme suyuna glutatyon eklenmesi, akciğer ve trakea homojenatlarında viral titrenin düşmesine neden olmuş, bu da glutatyonun hem in vivo hem de in vitro anti-influenza etkisine işaret etmiştir (Cai ve ark 2003). Shi ve ark (2014), H1N1 influenza A virüsü ile enfekte farelere rekombinant insan

katalaz (rhCAT) uygulayarak, enflamatuar hücre infiltrasyonunda, enflamatuar sitokinlerin (IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ) seviyelerinde ve Toll benzeri reseptörler (TLR-4, TLR-7) ile NF- κ B'nin mRNA ekspresyonunda belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgu, rhCAT'ın viral pnömoni sırasında immün yanıtları baskılayarak koruyucu bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Lin ve ark (2016), H5N1 virüsü ile enfekte edilen epitelyal akciğer hücrelerinde, SOD1 enziminin protein ekspresyon seviyelerinin azaldığını belirlemiştir. SOD1'in aşırı eksprese edilmesi, H5N1 virüsünün RS üretimini önemli ölçüde baskılamış ve proinflamatuar yanıtı hafifletmiştir. Ayrıca p38 ve p65'in fosforilasyonunu, viral ribonükleoprotein nükleer ihracını ve viral replikasyonu da önlemiştir. H5N1 enfeksiyonunun, H1N1 ile karşılaştırıldığında hücre içi RS üretimini belirgin şekilde artırdığı ve GSH/GSSG oranını önemli ölçüde düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar, influenza virüsü enfeksiyonunun oksidatif stresi tetiklediğini ve viral patogeneze rol oynadığını ortaya koymaktadır.

Oksidatif stres, RSV'nin de neden olduğu akciğer inflamasyonunun gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. Mochizuki ve ark (2009), normal insan bronş epitel hücrelerinde (NHBE) ve RSV ile enfekte edilen insan hava yolu epitel hücrelerinde (A549) hücre içi glutasyon redoks dengesindeki değişimleri inceleyerek, RSV kaynaklı oksidatif stresin varlığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, bu durumun hava yolu inflamasyonunu tetikleyebileceğini göstermişlerdir. RSV enfeksiyonu, hava yolu epitel hücrelerinde RS üretimini artırırken, SOD2 seviyelerinde hafif bir yükselişe sebep olsa da SOD1, SOD3, CAT ve GST ekspresyonunu baskılayarak lipid peroksidasyon ürünlerinin birikimine neden olabilir. Bununla birlikte, SOD aktivitesinde doğrulanmış bir artış gözlenirken, CAT, GPx ve GST seviyelerinde belirgin azalmalar tespit edilmiştir (Hosake ve ark 2009). Enfekte fare modellerinde, RSV'nin akciğerlerde oksidatif stresi tetiklediği, ancak antioksidan tedavinin klinik semptomları ve pulmoner inflamasyonu hafiflettiği gösterilmiştir (Hosake ve ark 2011).

Ateş ve pnömoni gibi solunum yolu semptomlarının görüldüğü, ACE reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2'nin (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus-2) neden olduğu pandemik enfeksiyon, yüksek ölüm oranı nedeniyle günümüzde büyük bir sağlık sorunu haline gelmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonları, oksidatif stresle ilişkili enfeksiyonlardan biri olarak da görünmektedir (Greenberger ve ark 2024). Bağışıklık sisteminin aşırı tepkisi sonucunda ortaya çıkan "sitokin fırtınası" şiddetli doku hasarına neden olmaktadır. İnflamasyon ile oksidatif stres arasındaki bağlantı bilinmektedir (Sadowski ve ark 2024). Bazı araştırmacılar, yetersiz antioksidan sistemin ve aşırı ROS üretiminin SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini tespit etmiştir (Xie ve ark 2024). Lin ve ark (2006), SARS-CoV-

2'e ait yapısal olmayan bir protein olan 3CLpro adlı viral proteazın hücre apoptozuna dahil olduğunu ve HL-CZ hücrelerinde ROS üretimini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir.

Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV)'unun sitopatik (cp) ve non-sitopatik (ncp) olmak üzere iki farklı biyotipi bulunmakta olup, cp BVDV ile enfekte olmuş hücrelerde, apoptoz sürecinin erken evrelerinde, hücre içi ROS seviyesinde bir artış meydana geldiği, ancak ncp BVDV ile enfekte olmuş hücrelerde meydana gelmediği bilinmektedir (Schweizer ve Peterhans 1999). Ek olarak, bazı antioksidanların CPE'yi önleyebildiği gösterilmiştir. Cp BVDV replikasyonu sırasında hücrelerde ROS aşırı üretiminin kaynağının, mitokondriyal işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir (Grummer ve ark 2002).

Mavidil virüsü enfeksiyonunun oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik araştırmalar, oksidatif stresle ilişkili bazı parametrelerde artış ve antioksidan sistem parametrelerinde azalma olduğunu tespit etmiştir. Ancak serum albümin, kolesterol, kreatinin, toplam protein ve GGT (γ -glutamil transferaz) değerleri kontrol ve hasta grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Aytekin ve ark 2015). Merhan ve ark (2022)'nin yaptıkları başka bir çalışmada, mavidil virüsü ile enfekte olmuş koyunlar ile sağlıklı koyunlar karşılaştırıldığında, serum amiloid A (SAA), oksidan kapasite (TOC) ve Oksidatif stres indeksi (OSI) konsantrasyonlarının arttığı, albumin ve Total antioxidant (TAC) değerlerinin azaldığı belirlenmiştir. Haptoglobin ve seruloplazmin düzeylerinin arttığı ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, araştırmacılar mavidil virüsü ile enfekte olmuş koyunlarda oksidatif stresin meydana geldiği ve akut faz proteinleri olan haptoglobin, SAA ve seruloplazminin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

Canine Distemper virüsünün (CDV), ROS birikimi ile ilişkili patolojik süreçlere neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalar, enfekte bireylerde metilendioksiamfetamin (MDA), nitrat ve nitrit seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiğini ortaya koymuştur. Buna ek olarak, askorbik asit, retinol, glutasyon ve β -karoten gibi temel antioksidanların plazma konsantrasyonlarının enfekte grupta belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Karadeniz ve ark 2008). Hatipoğlu ve ark (2022)'nin yaptıkları başka bir çalışmada, CDV pozitif hayvanlarda glutathione (GSH) ve SOD aktiviteleri sağlıklı hayvanlara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük iken, Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), seviyesi anlamlı şekilde daha yüksek olarak belirlemişlerdir. Araştırmacılar, CDV'nin serumda lipid peroksidasyon aktivitesini artırırken antioksidan enzim seviyelerini azalttığına dikkat çekmişlerdir. Kocatürk ve ark (2025)'in çalışmasında ise serum IL-7, IL-8, MCP-

1, C-reactive protein (CRP), haptoglobin (Hp), ferric reducing ability of plasma (FRAP) ve Tiylol düzeyleri, kontrollerle karşılaştırıldığında CDV'li köpeklerde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Düzensiz bağışıklık tepkisinin, artan inflamasyon ve antioksidan savunma durumundaki dengesizliklerin CDV enfeksiyonunun nörolojik formunun patofizyolojik mekanizmasında rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir.

Araştırmacılar, herpesvir slerin replikasyonunu kolaylaştırdığı  ne sürülen mekanizmalardan biri olarak bilinen oksidatif stresin, serbest radikallerin oluşumunu artırarak veya konak hücrede oksidatif savunmada yer alan enzimleri inhibe ederek oksidatif dengeyi değiştirdiğini göstermiştir (Kavouras ve ark 2007). Oksidatif stresin biyobelirteçleri dokular arasında farklılık gösterebilir. Enfeksiyonların etki büyüklükleri değerlendirildiğinde virüs suşlarının önemli değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (Sebastiano ve ark 2016).

Ecthyma contagiosum olan hayvanların kan örneklerinde toplam siyalik asit (TSA), plasma paraoxonase activity (PON1) aktivitesinin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), glutatyon ve nitrik oksit (NO) seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Deveci ve ark 2017).

Erkılıç ve ark (2017)'nın yaptıkları çalışmada, Koriza gangrenosa bovum ile enfekte hayvanlardan alınan kan ve beyin-omurilik sıvısı örnekleri incelenerek oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. Sonucunda, enfekte grupta kontrol grubuna göre serum NO, MDA, inducible nitric oxide synthase (iNOS), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), TSA düzeyleri y kseken ve tam kan GSH düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir.

Nasopharyngeal carcinoma (NPC), Epstein–Barr virus (EBV) ile ilişkili olabilen bir kanser türüdür. Yapılan  alışmalarda NPC hastalarında artmış ROS seviyeleri gösterilmiştir.  n vitro EBV enfeksiyonu MDA seviyelerinde artışa ve katalaz ve SOD aktivitelerinde azalmaya neden olabilir (Hu ve ark 2017). Ayrıca, BZLF1 ile antioksidan enzim genlerinin ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiş ve bu da EBV litik reaktivasyonunun oksidatif stresteeki rolünü doğrulamıştır (Tan ve ark 2023). Özellikle, EBV pozitif tümörlerde yüksek ROS seviyelerinin gözlendiği ancak EBV negatif tümörlerde gözlenmediği bulgusuna dayanarak EBV pozitif ve EBV negatif tümörleri ayırt edebilir (Hu ve ark 2017). Öte yandan, FeSO4 veya H2O2 gibi oksidatif stres indükleyicileri, BZLF1 gen ekspresyonunun gösterdiği gibi EBV litik döngüsünün indüksiyonuna neden olabilir (Novalic ve ark 2016).  n vivo olarak, NPC hastalarında iNOS'un aşırı ekspresyonu ve oksidatif stresin kritik biyobelirteçleri olan 8-OHdG birikimi bulunmuştur (Segawa ve ark 2008). Huang ve ark (2011)'nın çalışmalarındaki tüm NPC vakalarının (39 kişi) hepsinin 8-

OHdG için pozitif olduğunu bulmuştur ve bu nedenle 8-OHdG, NPC riskini değerlendirmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak önermişlerdir.

Khoshvaghti ve ark (2024)'nın çalışmalarında, Parvovirus ile enfekte köpeklerde tespit ettikleri malondialdehitte artışı, enfeksiyonun patogeneğinde oksidatif stresin rol oynadığına atfetmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar D vitamini, E vitamini, GPx ve SOD aktivitesindeki azalmaya rağmen, TAC ve katalaz aktivitesindeki belirgin artışın, Parvovirüs tarafından indüklenen oksidatif strese karşı enzimatik antioksidan sistemin iyi bir yanıt verdiğinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, viral ajanlarla enfekte olan hücrelerde, hücresel denge önemli ölçüde bozulmaktadır. Bu bozulmanın temelinde, oksidatif stres belirteçlerinin artışı ve antioksidan savunma sistemlerinin zayıflaması yer almaktadır. Enfekte hücrelerde RS birikimi ve antioksidan enzim seviyelerindeki azalma, farklı hücresel yanıtları tetikleyebilir. Bazı durumlarda, virüsün türüne bağlı olarak, bu değişiklikler replikasyonu baskılarken, bazı durumlarda ise viral çoğalmayı teşvik eder. Bu nedenle, viral enfeksiyonların konakçı üzerindeki etkilerini ve hücresel mekanizmaları daha iyi kavrayabilmek için oksidatif stresin tüm yönleri, örneğin sinyal iletim mekanizmaları, enzimatik savunmalar, lipid peroksidasyonu, inflamasyon süreçleri ve reaktif türlerin üretimi gibi faktörler detaylı bir şekilde incelenmelidir. Bu kapsamda elde edilecek veriler, yalnızca mevcut viral enfeksiyonlarla mücadelede değil, aynı zamanda gelecekte ortaya çıkabilecek viral hastalıkları önlemek ve onlarla mücadele etmek için etkili stratejiler geliştirmede de kritik bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, henüz bilinmeyen mekanizmaların viral evrimi ne ölçüde etkileyebileceği konusu da daha fazla araştırılmaya muhtaçtır.

KAYNAKLAR

- Aytekin, I., Aksit, H., Sait, A., Kaya, F., Aksit, D., Gokmen, M., & Baca, A. U. (2015). Evaluation of oxidative stress via total antioxidant status, sialic acid, malondialdehyde and RT-PCR findings in sheep affected with bluetongue. *Veterinary record open*, 2(1), 1-7. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2014-000054>
- Bejoy, J., Williams, C. I., Cole, H. J., Manzoor, S., Davoodi, P., Battaile, J. I., ... & Suzuki, Y. J. (2023). Effects of spike proteins on angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 748, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109769>
- Buffinton, G. D., Christen, S., Peterhans, E., & Stocker, R. (1992). Oxidative stress in lungs of mice infected with influenza A virus. *Free radical research communications*, 16(2), 99-110. <https://doi.org/10.3109/10715769209049163>
- Cai, J., Chen, Y., Seth, S., Furukawa, S., Compans, R. W., & Jones, D. P. (2003). Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(7), 928-936. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00023-6](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00023-6)
- Camini, F. C., da Silva Caetano, C. C., Almeida, L. T., & de Brito Magalhães, C. L. (2017). Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of virology*, 162, 907-917. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3187-y>
- Carocho, M., Morales, P., & Ferreira, I. C. (2018). Antioxidants: Reviewing the chemistry, food applications, legislation and role as preservatives. *Trends in food science & technology*, 71, 107-120. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.11.008>
- Cruz-Gregorio, A., Aranda-Rivera, A. K., Ortega-Lozano, A. J., Pedraza-Chaverri, J., & Mendoza-Hoffmann, F. (2021). Lipid metabolism and oxidative stress in HPV-related cancers. *Free Radical Biology and Medicine*, 172, 226-236. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.009>
- Dai, J., Gu, L., Su, Y., Wang, Q., Zhao, Y., Chen, X., ... & Li, K. (2018). Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF-κB pathways. *International immunopharmacology*, 54, 177-187. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.009>
- Davis, D. A., Brown, C. A., Newcomb, F. M., Boja, E. S., Fales, H. M., Kaufman, J., ... & Yarchoan, R. (2003). Reversible oxidative modification as a mechanism for regulating retroviral protease dimerization and activation.

- Journal of virology*, 77(5), 3319-3325.
<https://doi.org/10.1128/JVI.77.5.3319-3325.2003>
- Davis, D. A., Bulut, H., Shrestha, P., Mitsuya, H., & Yarchoan, R. (2022). Regulation of retroviral and SARS-CoV-2 protease dimerization and activity through reversible oxidation. *Antioxidants*, 11(10), 1-11.
<https://doi.org/10.3390/antiox11102054>
- de Freitas Carvalho, M. M., Lage, N. N., de Souza Paulino, A. H., Pereira, R. R., de Almeida, L. T., da Silva, T. F., ... & da Costa Guerra, J. F. (2019). Effects of açai on oxidative stress, ER stress, and inflammation-related parameters in mice with high fat diet-fed induced NAFLD. *Scientific reports*, 9(1), 1-11. | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44563-y>
- Deveci, H. A., Kükürt, A., Uzlu, E., Sözdutmaz, İ., Merhan, O., Aktaş, S., Alpay, M., Kaya, İ., & Karapehlivan, M. (2017). Evaluation of Paraoxonase Activity, Total Sialic Acid and Oxidative Stress in Sheep with Ecthyma Contagiosa. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23, 453-357.
- Deyashi, M., & Chakraborty, S. B. (2016). Pesticide induced oxidative stress and the role of antioxidant defense system in animal body. *Harvest*, 2, 1-14.
- Erkiliç, E. E., Metin, Ö., Kırmızıgül, A. H., Adalı, Y. E., C. Ş., Eroğlu, H. A., ... & Erdoğan, U. Z. L. U. (2017). Determination of some oxidative stress and inflammation markers in serum, blood and CSF in cattle with head-eye form of malignant catarrhal fever. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(4). 515-519. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2016.17166>
- Foo, J., Bellot, G., Pervaiz, S., & Alonso, S. (2022). Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection. *Trends in Microbiology*, 30(7), 679-692. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.12.011>
- Foppoli, C., De Marco, F., Cini, C., & Perluigi, M. (2015). Redox control of viral carcinogenesis: The human papillomavirus paradigm. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1850(8), 1622-1632.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.12.016>
- Greenberger, J. S., Hou, W., Shields, D., Fisher, R., Epperly, M. W., Sarkaria, I., ... & Wang, H. (2024). SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Oxidative Stress and Senescence in Mouse and Human Lung. *In Vivo*, 38(4), 1546-1556. <https://doi.org/10.21873/invivo.13605>
- Grummer, B., Bendfeldt, S., Wagner, B., & Greiser-Wilke, I. (2002). Induction of the intrinsic apoptotic pathway in cells infected with cytopathic bovine virus diarrhoea virus. *Virus research*, 90(1-2), 143-153.
[https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(02\)00150-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(02)00150-8)
- Gullberg, R. C., Steel, J. J., Moon, S. L., Soltani, E., & Geiss, B. J. (2015). Oxidative stress influences positive strand RNA virus genome synthesis

- and capping. *Virology*, 475, 219-229.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.10.037>
- Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., ... & Reshi, M. S. (2022). Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. *Cells*, 11(3), 552.
<https://doi.org/10.3390/cells11030552>
- Hasanuzzaman, M., Bhuyan, M. B., Zulfiqar, F., Raza, A., Mohsin, S. M., Mahmud, J. A., ... & Fotopoulos, V. (2020). Reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under abiotic stress: Revisiting the crucial role of a universal defense regulator. *Antioxidants*, 9(8), 681.
<https://doi.org/10.3390/antiox9080681>
- Hatipoğlu, D., Dik, I., & Gülersoy, E. (2022). Determination of Oxidative Stress and Antioxidant Activities in Dogs Infected with Canine Distemper Virus. *Van Veterinary Journal*, 33(3), 67-70.
<https://doi.org/10.36483/vanvetj.1136569>
- Hennet, T., Peterhans, E., & Stocker, R. (1992). Alterations in antioxidant defences in lung and liver of mice infected with influenza A virus. *Journal of General Virology*, 73(1), 39-46.
- Hosakote, Y. M., Jantzi, P. D., Esham, D. L., Spratt, H., Kurosky, A., Casola, A., & Garofalo, R. P. (2011). Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(11), 1550-1560.
- Hosakote, Y. M., Liu, T., Castro, S. M., Garofalo, R. P., & Casola, A. (2009). Respiratory syncytial virus induces oxidative stress by modulating antioxidant enzymes. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 41(3), 348-357.
- Hu, J., Li, H., Luo, X., Li, Y., Bode, A., & Cao, Y. (2017). The role of oxidative stress in EBV lytic reactivation, radioresistance and the potential preventive and therapeutic implications. *International journal of cancer*, 141(9), 1722-1729. <https://doi.org/10.1002/ijc.30816>
- Huang, Y. J., Zhang, B. B., Ma, N., Murata, M., Tang, A. Z., & Huang, G. W. (2011). Nitrative and oxidative DNA damage as potential survival biomarkers for nasopharyngeal carcinoma. *Medical Oncology*, 28, 377-384. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9434-2>
- Kang, M., Duncan, G. A., Kuszynski, C., Oyler, G., Zheng, J., Becker, D. F., & Van Etten, J. L. (2014). Chlorovirus PBCV-1 encodes an active copper-zinc superoxide dismutase. *Journal of virology*, 88(21), 12541-12550.

- Kar, A., Samanta, A., Mukherjee, S., Barik, S., & Biswas, A. (2023). The HBV web: An insight into molecular interactomes between the hepatitis B virus and its host en route to hepatocellular carcinoma. *Journal of Medical Virology*, 95(1), 1-13. <https://doi.org/10.1002/jmv.28436>
- Karadeniz, A., Hanedan, B., Cemek, M. U. S. T. A. F. A., & Borku, M. K. (2008). Relationship between canine distemper and oxidative stress in dogs. *Revue de Medecine Veterinaire*, 159(1), 462-467.
- Kavouras, J. H., Prandovszky, E., Valyi-Nagy, K., Kovacs, S. K., Tiwari, V., Kovacs, M., ... & Valyi-Nagy, T. (2007). Herpes simplex virus type 1 infection induces oxidative stress and the release of bioactive lipid peroxidation by-products in mouse P19N neural cell cultures. *Journal of neurovirology*, 13(5), 416-425.
- Kehrer, J. P., & Klotz, L. O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. *Critical reviews in toxicology*, 45(9), 765-798. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1074159>
- Khoshvaghti, A., Baziyari, N., Dehghani, M., & Vaziri, F. (2024). Oxidative stress markers in canine parvovirus infection. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 75(3), 7743-7750. <https://doi.org/10.12681/jhvms.35205>
- Klassen, P., Biesalski, H. K., Mazariegos, M., Solomons, N. W., & Fürst, P. (2004). Classic dengue fever affects levels of circulating antioxidants. *Nutrition*, 20(6), 542-547. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.03.016>
- Knaus, U. G. (2021). Oxidants in physiological processes. *Reactive oxygen species: Network pharmacology and therapeutic applications*, 27-47.
- Kocaturk, M., Öz, A. D., Muñoz, A., Martinez, J. D., Ceron, J. J., & Yilmaz, Z. (2025). Changes in immuno-inflammatory and antioxidant biomarkers in serum and cerebrospinal fluid of dogs with distemper. *Microbial Pathogenesis*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107160>
- Kumari, M., Kamat, S., & Jayabaskaran, C. (2022). Usnic acid induced changes in biomolecules and their association with apoptosis in squamous carcinoma (A-431) cells: A flow cytometry, FTIR and DLS spectroscopic study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 274, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121098>
- Li, L., Yu, R., Cai, T., Chen, Z., Lan, M., Zou, T., ... & Cai, Y. (2020). Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *International Immunopharmacology*, 88, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106939>
- Li, Z., Xu, X., Leng, X., He, M., Wang, J., Cheng, S., & Wu, H. (2017). Roles of reactive oxygen species in cell signaling pathways and immune responses

- to viral infections. *Archives of virology*, 162, 603-610.
<https://doi.org/10.1007/s00705-016-3130-2>
- Lin, C. W., Lin, K. H., Hsieh T. H., Shiu, S. Y., & Li, J. Y. (2006). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3c-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 46(3), 375–380.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00045>
- Lin, D., Dong, X., Xiao, X., Xiang, Z., Lei, X., & Wang, J. (2023). Proteomic and phosphoproteomic analysis of responses to enterovirus A71 infection reveals novel targets for antiviral and viral replication. *Antiviral Research*, 220, 1-15.
- Lin, X., Wang, R., Zou, W., Sun, X., Liu, X., Zhao, L., ... & Jin, M. (2016). The influenza virus H5N1 infection can induce ROS production for viral replication and host cell death in A549 cells modulated by human Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) overexpression. *Viruses*, 8(1), 13.
<https://doi.org/10.3390/v8010013>
- Liu, Y., Wei, Y., Zhou, Z., Gu, Y., Pang, Z., Liao, M., & Sun, H. (2023). Overexpression of TRIM16 reduces the titer of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus and promotes the expression of antioxidant genes through regulating the SQSTM1-NRF2-KEAP1 Axis. *Viruses*, 15(2), 1-16. 391. <https://doi.org/10.3390/v15020391>
- Madkour, L. H. (2019). Function of reactive oxygen species (ROS) inside the living organisms and sources of oxidants. *Pharmaceutical Sciences & Analytical Research Journal*, 2(2), 1-19.
- Merhan, O., Yılmaz, V., Bozukluhan, K., Maraşlı, Ş., & Öğün, M. (2022). Investigation of some acute phase proteins and antioxidant/oxidant system in infected sheep with bluetongue virus disease. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 7(2), 259-264.
<https://doi.org/10.31797/vetbio.1063406>
- Mochizuki, H., Todokoro, M., & Arakawa, H. (2009). RS virus-induced inflammation and the intracellular glutathione redox state in cultured human airway epithelial cells. *Inflammation*, 32, 252-264.
<https://doi.org/10.1007/s10753-009-9128-0>
- Novalic, Z., van Rossen, T., Greijer, A., & Middeldorp, J. (2016). Agents and approaches for lytic induction therapy of Epstein-Barr Virus associated malignancies. *Medicinal Chemistry*, 6, 449-66.
<https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000384>
- Ozsan, M., Hatipoglu, D., Donmez, H. H., Ündag, İ., & Donmez, N. (2024). PROTECTIVE EFFECT OF *Nigella Sativa* ON SOME

- HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN RATS EXPOSED TO ACRYLAMIDE. *JAPS: Journal Of Animal & Plant Sciences*, 34(4).
- Pillai, A. B., Muthuraman, K. R., Mariappan, V., Belur, S. S., Lokesh, S., & Rajendiran, S. (2019). Oxidative stress response in the pathogenesis of dengue virus virulence, disease prognosis and therapeutics: an update. *Archives of Virology*, 164, 2895-2908. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04406-7>
- Ren, Z., Ding, T., Zuo, Z., Xu, Z., Deng, J., & Wei, Z. (2020). Regulation of MAVS expression and signaling function in the antiviral innate immune response. *Frontiers in immunology*, 11, 1030.
- Sadowski, J., Klaudel, T., Rombel-Bryzek, A., & Bułdak, R. J. (2024). Cognitive dysfunctions in the course of SARS-CoV-2 virus infection, including NeuroCOVID, frontal syndrome and cytokine storm. *Biomedical Reports*, 21(1), 103. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1791>
- Saxena, R., Sharma, P., Kumar, S., Agrawal, N., Sharma, S. K., & Awasthi, A. (2023). Modulation of mitochondria by viral proteins. *Life Sciences*, 313, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121271>
- Schweizer, M., & Peterhans, E. (1999). Oxidative stress in cells infected with bovine viral diarrhoea virus: a crucial step in the induction of apoptosis. *Journal of general virology*, 80(5), 1147-1155.
- Sebastiano, M., Chastel, O., De Thoisy, B., Eens, M., & Costantini, D. (2016). Oxidative stress favours herpes virus infection in vertebrates: a meta-analysis. *Current Zoology*, 62(4), 325-332. <https://doi.org/10.1093/cz/zow019>
- Segawa, Y., Oda, Y., Yamamoto, H., Uryu, H., Shiratsuchi, H., Hirakawa, N., ... & Tsuneyoshi, M. (2008). Overexpression of inducible nitric oxide synthase and accumulation of 8-OHdG in nasopharyngeal carcinoma. *Histopathology*, 52(2), 213-223.
- Shi, X., Shi, Z., Huang, H., Zhu, H., Zhou, P., Zhu, H., & Ju, D. (2014). Ability of recombinant human catalase to suppress inflammation of the murine lung induced by influenza A. *Inflammation*, 37(3), 809-817. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9800-2>
- Spinelli, J. B., & Haigis, M. C. (2018). The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nature Cell Biology*, 20(7), 745-754.
- Suliman, H. B., Ryan, L. K., Bishop, L., & Folz, R. J. (2001). Prevention of influenza-induced lung injury in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 280(1), L69-L78.

- Sun, Z., Wang, Y., Jin, X., Li, S., & Qiu, H. J. (2024). Crosstalk between dysfunctional mitochondria and proinflammatory responses during viral infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 1-16. <https://doi.org/10.3390/ijms25179206>
- Tan, H., Gong, Y., Liu, Y., Long, J., Luo, Q., Faleti, O. D., & Lyu, X. (2023). Advancing therapeutic strategies for Epstein-Barr virus-associated malignancies through lytic reactivation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114916>
- Ündağ, İ., & Dönmez, H. H. (2024) Moleküler Histoloji, Bölüm V “Neonikotinoidler”. *Bidge Yayınları*.
- Wilkinson, K. A., & Henley, J. M. (2010). Mechanisms, regulation and consequences of protein SUMOylation. *Biochemical Journal*, 428(2), 133-145. <https://doi.org/10.1042/BJ20100158>.
- Xie, J., Yuan, C., Yang, S., Ma, Z., Li, W., Mao, L., ... & Liu, W. (2024). The role of reactive oxygen species in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection-induced cell death. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 29(1), 1-26. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00659-6>
- Yang, S., Wang, L., Pan, X., Liang, Y., Zhang, Y., Li, J., & Zhou, B. (2022b). 5-Methoxyflavone-induced AMPK α activation inhibits NF- κ B and P38 MAPK signaling to attenuate influenza A virus-mediated inflammation and lung injury in vitro and in vivo. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 1-21. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00381-1>
- Yang, X., Chen, J., Lu, Z., Huang, S., Zhang, S., Cai, J., ... & Zhu, L. (2022a). Enterovirus A71 utilizes host cell lipid β -oxidation to promote its replication. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1-12.

6. Bölüm

Vücudumuzdaki İlginç Ekosistem: Virobiyota

Rüveyde GÜLBAHÇE¹, Atilla ŞİMŞEK²

GİRİŞ

İnsan ve hayvanlarda gastrointestinal sistem, konakçı sağlığı, besin metabolizması ve bağışıklık sistemi üzerinde derin etkilere sahip karmaşık bir mikrobiyal ekosisteme ev sahipliği yapmaktadır. Son yıllarda insan mikrobiyotası ve bununla ilişkili genlerin ('mikrobiyom') bakteriyel bileşenlerine yönelik araştırmalara oldukça fazla önem verilmiştir. Mikrobiyom terimi, mikroorganizmalar, mikroorganizmaların genleri ve çevresel koşullar dahil olmak üzere tüm habitatı ifade eder. Yapılan çalışmalar, organizma ile ilişkili bakteri topluluklarının bileşimi, bu yerleşik bakterilerin bağışıklık sistemiyle nasıl etkileşime girdiği ve bakteri-bağışıklık sistemi etkileşimlerinin hastalıkta nasıl değiştiği hakkında geniş bir bilgi birikimine neden olmuştur (Duerkop ve Hooper 2013, Campo-Moreno ve ark 2018).

İnsan vücudunun çevreye maruz kalan her yüzeyi, “mikrobiyota” adı verilen çeşitli bir mikrobiyal topluluk tarafından kolonize edilir. Bu topluluk bakteri, mantar ve virusları içerir ve bu mikroorganizmaların sayısının insan hücrelerinden fazla olduğu düşünülmektedir. Mikrobiyotanın karmaşıklığı henüz anlaşılmaya başlanmıştır. Mikrobiyotanın çoğunluğu gastrointestinal bölgede bulunur. Ancak ciltte, ağızda ve genitoüriner sistemde de belirgin popülasyonlar vardır (Robinson ve Pfeiffer 2014).

Doğumdan itibaren mikrobiyota ve hücrelerimiz arasında zamanla gelişen ve değişikliklere uyum sağlayan simbiyotik bir ilişki mevcuttur. Mikrobiyota muazzam metabolik kapasitesi nedeniyle sağlık ve hastalık üzerine etkisi olan yaşam için önemli bir “organ” olarak düşünülmüştür. Her birey karakteristik ve benzersiz özelliklerden oluşan bir mikrobiyotaya sahiptir. Mikrobiyota genetik, beslenme ve çevre ile etkileşime bağlı olarak değişebilir. Bu değişikliklerin seviyesi sadece değişikliğin yapısı, gücü ve süresi ile değil, aynı zamanda her bir mikrobiyotanın bileşimi ve stabilitesi ile de tanımlanır. Mikrobiyota konakçı sağlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bakteriyel patojenlere karşı

¹ Veteriner Hekim., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3665-4642

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5117-501X

koruma sağlar. Biyo – yüzey aktif maddeleri üreterek bağlanma alanları ve besin maddeleri için rekabet ederek ve antimikrobiyal etkileri olan metabolitleri salgılayarak ortamlarını birçok patojene karşı dayanıklı hale getirir. Örneğin; *Lactobacillus* tarafından üretilen hidrojen peroksit (H_2O_2), vaginal ekosistemde doğal bir antimikrobiyal ajan olarak önemli bir rol oynar. Bu antimikrobiyal ajanlar Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) ve Human alphaherpesvirus 2 (HSV-2) gibi viruslar dahil olmak üzere çok sayıda organizma için toksiktir. *Lactobacillus*'un diğer önemli antimikrobiyal ajanı, dişi vajinal pH(≤ 4.5) homeostazından sorumlu olan laktik asittir. Bu pH, tüm memeliler arasında vaginal ekosistemde en düşük seviyededir ancak primatlarda pH büyük ölçüde farklılık gösterir. *Lactobacilli*, mukozal epitel hücreleri tarafından salgılanan glikojen metabolizmasının son ürünü olan L-laktik asit üretir. Bu asidik ortam HIV, HSV-2 Human papillomavirus type 16 (HPV-16), *Alphapapillomavirus 9* inaktive edilmesinin yanında *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* gibi patojen türlerin gelişimini engelleyebilir (Wilks ve Golovkina 2012, Campo-Moreno ve ark 2018, Lima ve ark 2019).

Son zamanlarda, sağlıklı insanların mikrobiyotasının da "virobiyota" olarak adlandırılan virusları içerdiği açıkça görülmüştür. Virobiyota hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu, mikrobiyal bir topluluğun Deoksiribo nükleik asit (DNA) ve bazen Ribo Nükleik asit (RNA) içeriğinin sıralandığı çalışmalar olan metagenomiklerden türetilmiştir. Bu çalışmalar, insan mikrobiyomunun birçok viral gen ('virome') içerdiğini ortaya koymuştur. Virome, belirli bir ortamda bulunan tüm virusların kümesi olarak tanımlanabilir. Son yıllarda, genomik bilimlerde büyük sıçramalar araştırmacıların toplu olarak insan virobiyotası olarak adlandırılan insan vücudunda ve üzerinde yaşayan virusları tespit etmelerine izin vermiştir. İnsan vücudunda bulunan doğal mikrobiyota, ökaryotik virobiyota veya yaklaşık 2776 prokaryotik türden (prokaryotik virobiyota) bazıları ile ilişkilendirilebilir. İnsan numunelerinin son genomik keşiflerinde bağırsak, akciğer, deri ve kanda bulunan daha önce tanınmayan düzinelerce virus tespit edilmiştir. Bu yeni tanımlanmış virusların bazıları gizemli, açıklanamayan hastalıkların temelini oluşturabilir, ancak bu virusların bazılarının çoğu insanda çoğu zaman zararsız olması da mümkündür (Duerkop ve Hooper 2013, Delwart 2016, Zarate ve ark 2017, Lima ve ark 2019).

İnsan vücudunun kökeninde vücudun çeşitli bölümleri farklı viral toplulukları barındırdığı için birbirinden farklı viromlar düşünülmelidir. Ayrıca virom mikrobiyomun bir parçasını oluşturur ve mikrobiyomun insan sağlığı üzerindeki etkisini değerlendirirken, tüm bileşenlerin bir bütün olarak ve konakçı ile kurulan ilişkiler bağlamında dikkate alınması gerekir. İnsan vücudunda bakteri hücreleri ile birlikte çeşitli viruslar bulunabilir. Bilim adamları bu virusların bazı

mekanizmalarda nasıl yardımcı rol oynadığını ve ne zaman patojenik olabileceğini anlamaya çalışmıştır (Delwart 2016). Virome araştırmacıları bu kavramı daha iyi anlayabilmek için “prokaryotik virus veya bakteriyofaj” ile ökaryotik viruslar olmak üzere temel iki virus grubuna odaklanır (Zarate ve ark 2017).

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, hayvanlarda bağırsak viromunun daha önce tahmin edilenden çok daha çeşitli ve dinamik olduğunu ortaya koymuş olsa da bu alandaki bilgiler hala sınırlıdır. Mevcut viral veritabanlarının çoğu insan odaklı olup, hayvanlara özgü, özellikle de farklı türler ve çevresel koşullar altındaki viral toplulukları kapsayan detaylı referanslar halen yeterli düzeyde değildir (Mi ve ark 2024).

Bu bağlamda, mevcut bölümde çalışmaların daha fazla yapılması nedeniyle insanlar başta olmak üzere insan ve hayvan vücudundaki farklı viromların yapısı, çeşitliliği ve işlevleri incelenerek, bunların insan ve hayvan sağlığı & hastalıkları üzerindeki etkilerinin ele alınması amaçlandı. Ayrıca, prokaryotik ve ökaryotik virusların mikrobiyom içindeki rolleri ve konakçı ile etkileşimleri detaylı olarak değerlendirildi.

PROKARYOTİK VİRUSLARIN EKOLOJİSİ

Viral ekoloji, virusların diğer organizmalar ve çevre ile etkileşimlerinin incelenmesidir. Ekoloji burada kesinlikle virosentrik bir bakış açısıyla ele alınmaktadır. Viruslar sayıca prokaryotlardan daha fazladır ve bir dizi ekosistemde, tüm biyosferde en bol bulunan biyolojik varlıklardır. Enfeksiyon ve mikrobiyal lizis yoluyla, mikrobiyal popülasyonları düzenleyebilir, aynı zamanda gıdalar ve biyojeokimyasal döngüler üzerinde etkisi olan mikrobiyal çeşitlilik üretebilir ve koruyabilirler (Weinbauer 2004, Sanguino ve ark 2015).

Prokaryotik viruslar, resmi olarak kabul edilen 14 aileyi ve sınıflandırmayı bekleyen en az beş diğer potansiyel aileyi içerir. Elektron mikroskopunda yaklaşık 5000 üzerinde prokaryotik virus incelenmiştir. ‘Prokaryotik viruslar’ terimi, herhangi bir geleneksel bakteri virusuna benzemeyen, çoğu hipertermofil olmak üzere bir dizi virusu da kapsamaktadır (Ackermann 2009). Bu bölümde kolaylık sağlamak için “faj” terimi kullanılacaktır.

Prokaryotik virusların (faj) ekolojisi deniz, tatlı su ve topraklardaki viruslar açısından ele alınmıştır. Virusların yoğunluğu farklı ortamlarda büyük ölçüde değişir ve bakteriyel yoğunluk veya aktivite ile ilgilidir, bu da çevrede bulunan virusların çoğunun tipik olarak faj olduğunu gösterir. Faj çeşitliliğine ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte fajların doğal sistemlerde çok çeşitli olduğunu göstermektedir. Bilinen morfolojiye sahip faj sayısı 5.500’ ün üzerindedir. Eubakteriyel fajlar anaeroblar, endospor oluşturmalar, aktinomisetler,

siyanobakteriler, mikoplazmalar ve spiroketler dahil olmak üzere 150' den fazla konak türünde bulunabilmektedirler (Weinbauer 2004, Ackermann 2009).

Fajlar litik (öldürücü) veya lizojenik (ılımlı) tir ve bazı gruplarda taşıyıcı sınıflar vardır. Lizojenik fajların genomları, konakçılarında sürekli profaj veya plazmit olarak kalır. Lizojenleştirme yeteneği birkaç farklı faj ailesinde bulunur. Bakteriyofaj topluluklarının, istilacı bakterilere karşı mukoza bariyerinin önde gelen savunucusu olarak insan bağışıklığında eşsiz bir role sahip oldukları yakın zamanda gösterilmiştir. Mukozal bariyerin epitel hücreleri sürekli olarak mikrobiyaya için potansiyel zengin besinler olan mûsin glikoproteinleri üretir. Model litik faj T4'ün, mûsinöz glikoproteinler üzerindeki glikan kalıntıları ile immunoglobulin benzeri kapsid protein etkileşimleri yoluyla mukusa bağlandığı gösterilmiştir ve bu bağlanma fajın konakçı mukozal yüzeylerde antimikrobiyal bir bariyer oluşumunu sağlar. Bu immunoglobulin benzeri yapılar daha önce bakteriyofajda tanımlanmış ve bakteri hücrelerinin yüzeyindeki karbonhidratlarla etkileşimlerde rol oynadığı düşünülmüştür (Ackermann 2009, Abeles ve Pride 2014, Lima ve ark 2019).

Bakteriyofaj

Bakteriyel viruslar, 1915'te Twort ve 1917'de Herelle tarafından birbirinden bağımsız bir şekilde iki kez keşfedilmiştir. Londra'da İngiliz bir patolog olan Frederick William Twort, 1915'te bulaşıcı bir ajan tarafından "*Micrococcus*" kolonilerinin dönüşümünü tarif etmiştir. Daha sonra Paris Pasteur Enstitüsü'nde çalışan Félix Hubert d'Hérelle, 1917 yılında Shigella kültürlerinin et suyunda parçalandığını gözlemlemiştir. Twort keşfini sürdürmemiş, ancak yıllarca omurgalı viruslarını hücresiz ortamlarda üretmeye çalışmıştır. D'Hérelle aksine, ajanın viral doğasını açıkça tanımlamış ve bilimsel hayatının geri kalanını ona adamıştır. D Herelle, bakterileri parçalayan bu bulaşıcı ajanlar için kelime anlamıyla bakteri yiyan anlamına gelen 'bakteriyofaj' adını koymuştur. D'Hérelle halen kullanılmakta olan çeşitli teknikler geliştirmiş, virusların hücre içi çoğalmasını ve bulaşıcı hastalıkların faj tedavisini başlatmıştır. Bir süre için tartışılan bakteriyofajların viral doğası, elektron mikroskobunun keşfinden sonra 1940'ta kesinlikle tanınmıştır (Ackermann 2003, Weinbauer 2004).

Bakteriyofajlar bakteri viruslarıdır. Dünya üzerinde 10^{30} veya daha fazla sayıda bakteriyofaj bulunur. Bakteriyofajlar insan ve hayvan mikrobiyomunda gen fonksiyonlarının değış tokuş edildiğı ve canlı organizmalar arasında genetik materyallerin değışimi için önemli bir araçtır. Bakteriyofaj üzerine yapılan araştırmalar, DNA'nın kalıtsal molekül olduğunu ispat etme ve moleküler biyolojinin gelişmesine katkı sağlayan merkezi bir rol oynamıştır (Weinbauer 2004, Abeles ve Pride 2014, Abedon 2008).

Bakteriyofajlar, bakteriler üzerinde yaşayan son derece spesifik bir virus sınıfıdır. Kapsidi oluşturan yapılar, hedef bakterilerinin yüzeylerindeki belirli moleküllere bağlanır. Spesifik reseptörü olmayan bakterilere genellikle saldırılamayacağı bilinmektedir. Faj popülasyonları, bakterilerin bulunduğu tüm ortamlarda az çok belgelenmiştir. Faj ekolojik karakterizasyonu, belirli ortamlarda hangi fajların bulunduğunu ve hangi sayılarda bulunduğunu belirleme çabalarıyla başlar. Modern moleküler, mikroskopik, akış sitometrik (flow cytometry) ve sekanslama tekniklerinin mevcudiyeti ile doğrudan sayımlar elde etmek veya çevresel numunelerden elde edilen kültürlenmemiş faj virionlarını moleküler olarak karakterize etmek nispeten kolaylaşmıştır (Dabrowska ve ark 2005, Abedon 2008).

Pek çok bakteriyofaj, bakteriyel konakçıları içinde profaj olarak bulunurken, birçoğu mukus tabakası içine gömülü serbest faj virionları olarak bulunur ve istilacı bakteri popülasyonlarını kontrol ederek bağırsak bariyerini sürdürmek için işlev görür. Fajın bakteriler arasında evrimsel değişim için büyük bir uyarıcı olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle tüm metazoanların mikrobiyotalarını şekillendirmede baskın rol oynarlar. Klasik olarak yüksek konakçı özgüllüğüne sahip oldukları, ekolojilerinin önemli bir yönü olarak görülmüştür, çünkü birçoğunun sadece belirli bir türde ve hatta bu türlerden birinde parazitleştiği gösterilmiştir (Abeles ve Pride 2014, Gogokhia ve ark 2019).

Bakteriyofajların Morfolojisi ve Sınıflandırılması

Bakteriyofajlar birçok farklı boyut ve şekilde olabilir. T4 en büyük fajlar arasındadır; yaklaşık 200 nanometre (nm) uzunluğunda 80-100 nm genişliğindedir. Diğer fajlar daha küçüktür. Çoğu fajın boyutu 24 – 200 nm arasında değişir (Mayer 2016).

Fajlar genel olarak beş farklı morfolojik gruba ayrılabilir. Bunlar; kuyruksuz ikozahedral fajlar; contractile kuyruk içeren fajlar, non-contractile kuyruk içeren fajlar, ipliksi fajlar ve zarflı fajlardır. Tek veya çift sarmallı olabilen DNA veya RNA genomları vardır. Bu genomlar hücre molekül metabolizmasını virusların lehine değiştirmekten sorumlu olan ek proteinler hakkında bilgi oluştururlar ve self-assembly süreçleri vardır. Genom bir veya çok parçalı olabilir ve kapsidinin içinde yer alır (Yin ve Stotzky 1997, White ve Orlova 2019).

Tablo 1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) tarafından belirlenmiş faj aileleri (Hendrix 2013).

FAMİLYA	PROTOTİP	ÖZELLİKLER
Siphoviridae	Λ	dsDNA,uzun ,kasılamayan kuyruk
Myoviridae	T4	dsDNA , kasılabilen kuyruk
Podoviridae	T7	dsDNA,kısa , kısa kuyruklar
Tectiviridae	PRD1	dsDNA,doğrusal 5' proteinler, internal membran
Microviridae	ϕ X174	ssDNA, dairesel, ikozahedral
Inoviridae	M13	ssDNA, ipliksi
Leviviridae	MS2, Q β	ssRNA, küçük ikozahedral
Cystoviridae	Φ 6	dsRNA, parçalı, zarflı
Corticoviridae	PM2	dsDNA, dairesel, internal membran
Plasmaviridae	L2	dsDNA, dairesel, zarflı

Kuyruklu fajlar, Bradley'nin temel morfolojik tiplerine karşılık gelen üç ailede sınıflandırılır. Bunlar; *Myoviridae*, *Siphoviridae* ve *Podoviridae*'dir. Üç kuyruklu faj ailesi, çoğunlukla 10.Uluslararası Viroloji Kongresi'nde tanımlanan 13 cins içerir. En çok çalışılan faj grubu kuyruklu faj olan *Caudovirales* takımıdır. *Siphoviridae*'nin hareketsiz uzun bir kuyruğu, *Podoviridae*'nin kısa hareketsiz bir kuyruğu, *Myoviridae*'nin hareketli karmaşık bir kuyruğu vardır. Kuyruklu fajların üç ana bileşeninde; genomun paketlenildiği bir kapsid, enfeksiyon sırasında genomun konakçı hücreye aktarılmasını sağlamak için bir boru görevi gören bir kuyruk ve kuyruğun ucunda özel bir yapışkan sistem olan adsorbsiyon aparatı mevcuttur. Adsorbsiyon aparatı konakçı hücreyi tanımakta ve duvarına nüfuz etmektedir. Faj reproduksiyonu için hücre kaynakları kullanılmaktadır (Ackermann 1998, White ve Orlova 2019).

Çevresel örneklerde en kolay tanımlanabilen kuyruklu çift sarmallı DNA (dsDNA) fajlarının virionları deniz suyunda yaklaşık 10^7 /ml kadar mevcuttur. Kaba bir hesaplama gezegende yaklaşık 10^{31} adet kuyruklu faj virionu olduğunu gösterir. Çevredeki fajların kalıcılığı, 10^{31} viriondan oluşan tüm popülasyonun her 4 ila 5 günde bir döndüğünü göstermektedir. *Escherichia coli* (E.Coli) fajları T4 ve λ , gezegendeki 10^{31} fajın en kapsamlı olarak incelenen bireysel fajlarıdır ve yaklaşık yetmiş yılda virusların yaşamlarını nasıl kazandıkları ve konakçı ile etkileşime nasıl girdiklerine dair önemli ölçüde temel kavrayışa yol açmıştır (Hendrix 2013).

Bakteriyofaj Direnç Mekanizması

Bakteriyofajlarda temel konakçı savunması Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) sistemi olarak kabul edilir ve bazen bakteriyel bağışıklık olarak adlandırılır. CRISPR sistemine sahip hücreler, geçmiş enfeksiyonların fajlarından elde edilen bir dizi kısa DNA dizinlerini (25 bp) toplamak için bir mekanizmaya sahiptir. CRISPR dizinindeki dizilerden biriyle tam olarak eşleşen bir faj ile enfekte olduğunda, ökaryotik küçük müdahaleci RNA (siRNA) mekanizması ile ortak özelliklere sahip mekanizma tarafından etkisiz hale getirilir (Hendrix 2013).

CRISPR-Cas Sistemi

Prokaryotların viruslara karşı savunmada rol oynayan kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR'lar), karmaşık çevre topluluklarındaki viral konakçı etkileşimlerini tanımlamak için potansiyel bir araç olarak ifade edilmiştir (Sanguino ve ark 2015).

CRISPR ve CRISPR ilişkili proteinler, bakteri ve arkelerin adaptif bağışıklık sistemini oluşturur. CRISPR-Cas sistemleri, fajlardan ve plazmidlerden gelen istilacı nükleik asitlere, DNA veya RNA'ya karşı savunma sağlar. Bu korunmuş tekrar-aralık -tekrar yapıları ilk olarak 1987'de *E. coli* genomunda gözlenmiştir, ancak bu tekrarların işlevi, üç grubun CRISPR lokuslarındaki ara dizilerin genellikle bakteriyofaj (faj) genomları ve plazmitlerdeki dizilerle aynı olduğunun rapor edildiği 2005 yılına kadar gizemli kalmıştır. Bu gözlemler CRISPR'lerin bakteri, arkeler, viruslar ve diğer patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardan korumak için tasarlanmış nükleik asit temelli immun sistemin bir parçası olduğunu göstermiştir. Bu hipotezi test etmek için Barrangou ve ark (2007) farklı fajlarla *Streptococcus thermophilus*'u kültürlemişlerdir ve daha sonra faja dirençli mutantları görüntülemişlerdir. *S. thermophilus*'un faja dirençli suşlarından CRISPR lokuslarının DNA sekanslaması, CRISPR lokusunun istilacı faj DNA'sından türetilen yeni "ara bölgeler"i içerdiğini göstermiştir ve faj direncinin derecesiyle ilişkili yeni fajdan türetilmiş ara bölgelerin sayısını ortaya çıkarmıştır. Yeni ara bölgelerin edinilmesi, fajın uyguladığı seçici baskıyı atlatmak için yaygın bir mikrobiyal yanıt gibi görünmüştür (Deveau ve ark 2010, Wilkinson ve Wiedenheft 2014, Cantabrana ve ark 2018).

Genel olarak CRISPR-Cas bağışıklık sistemleri 3 aşamada gerçekleşir. İlk adım CRISPR lokusuna ekzojen nükleik asitten elde edilen yeni ayırıcıların alındığı adaptasyondur. CRISPR dizisinin lider ucuna faj DNA'nın alınması homolog sekanslar taşıyan fajlara karşı kalıtsal bağışıklık sağlamıştır. CRISPR bakteriyel adaptif bağışıklık sisteminde Cas9 nükleazı tarafından hedeflenen DNA dizisinin hemen ardından gelen 2-6 baz çiftinden oluşan DNA dizisi olan

protospacer'ların seçimi kısmen istilacı plazmid ve faj genomlarında bulunan protoaralık bitişik motiflerin (PAM'ler) spesifik olarak tanınmasıyla belirlenir. Doğrudan tekrarlar içinde PAM tanıma dizilerinin olmaması bakteriyel CRISPR lokusları, CRISPR-Cas sistemleri tarafından kendi kendine hedefleme ve kendi kendine bölünme potansiyelini ortadan kaldırırken, PAM dizilerindeki mutasyonlar fajın CRISPR bağışıklığından kaçmasına izin verir. CRISPR RNA (cr RNA) biyogenezi olarakta bilinen expression aşaması sırasında, CRISPR dizisi uzun bir haberciye (precrRNA) kopyalanır ve daha sonra endonükleolitik bölünme yoluyla, bir veya her ikisinde kısmi CRISPR tekrar dizileri ile çevrili tek bir aralayıcıdan oluşan olgun crRNA'lara işlenir. Son olarak interference aşamasında, olgun crRNA, bozunma için DNA'yı hedefleyen takip komplekslerinde Cas proteinleri ile birleşerek virusların ve plazmidlerin yayılmasını önler (Barrangou ve Marraffini 2014, Jiang ve Doudna 2015).

Bakteriyofajların Yaşam Döngüsü

Viruslar birkaç yaşam döngüsü gösterir. Bunlar; litik, lizojenik, psödolizojenik ve kronik enfeksiyonlardır. Fajların yaşam döngüleri, üretken veya öldürücü döngü ve ılıman veya lizojenik döngü olarak adlandırılır. Bakteriyofajlar konakçı ve mikrobiyom bileşiminde farklı sonuçlara neden olabilen litik ve lizojenik bakteri topluluklarını enfekte etmek ve düzenlemek için iki farklı döngü kullanabilir. Litik bakteriyofajlar, bakteriyel yüzey reseptörüne bağlanan ve genomik DNA/RNA' larını konakçı sitoplazmaya entegre ederek bakteriyel lizizi tetikleyen viruslardır. Litik döngüde, bakteri enfeksiyonu, enfekte olmuş hücrenin tahrip olmasına ve yeni üretilen viral partiküllerin salınmasına neden olur. *Inoviridae* ailesinin ipliksi fajları, konakçı parçalanmadan ortama sürekli olarak salgılandıklarından bir istisna oluşturur. Lizojenik durumda, faj genomu ya konakçı DNA'ya entegre edilir ya da bir plazmid olarak serbesttir ve bakteri içinde gizli hale gelir. Bu denge bozulduğunda, faj genomu, bir faj üretimi ve konakçı liziz aşamasını başlatır. Daha yüksek organizmalara bu kadar serbestçe nüfus eden bakteriyofajlar ökaryotik hücrelere ulaşır ve onlarla doğrudan temas kurar. Bu hücrelere bulaşabilmeleri veya bunlarla etkileşime girebilmeleri önemlidir (Weinbauer 2004, Dabrowska ve ark 2005, Ackermann 2012, Zarate ve ark 2017, Aslam ve ark 2019).

Fajların konakçı reseptörlere adsorbsiyonu enfeksiyonun ilk adımıdır ve fajların belirli bir konakçıya özgü hücre bileşenini tanıması gerektiğinden belki de en karmaşık olaylardan biridir. Bir adsorbsiyon periyodu, konakçı hücrenin faj DNA ile enfeksiyonu, gizemli bir hücre içi çoğalma periyodu ve yeni bulaşıcı fajların serbest bırakılmasını içeren çok aşamalı bir süreç olarak ortaya çıkmıştır.

Faj adsorbsiyonu iki adımda gerçekleşir. Adsorbsiyonun ilk adımı tanımlanmış bir hücre yüzeyi yapısını ilk temastan sonra tersine çevirebilir ve fajın enfeksiyona karşı karar verme olasılığını temsil edebilir. İkinci aşamada, bir faj yapısı ile reseptör arasında geri döndürülemez bir bağlanma gerçekleşir. Adsorbsiyondan sonra, kuyruk veya kapsiddeki faj enzimleri tarafından hücre duvarı delinebilir hale getirilir ve nükleik asit hücreye taşınırken kapsid hücrenin dışında kalır. Takiben genetik materyal ya konak genomu ya da sitoplazmada kalır. Tüm farklı virus türleri için, faj genomunun konakçı içinde fakat konakçı genomunun dışında bulunduğu bir aşama vardır. Bu aşamada gen ekspresyonu, genom replikasyonu ve morfogenez meydana gelir. Yani genomların, kapsidlerin, kuyrukların oluşumu ve genomların kapsidlere paketlenmesi meydana gelir (Weinbauer 2004, Labrie ve ark 2010, Ackermann 2012).

Ruska tarafından yapılan önemli bir gözlem, faj enfeksiyonunun, enfekte bakterilerin aniden patlamasına ve parçalanmasına yol açarak geride sadece virus partikülleri bıraktığını göstermiştir. Bu gözlemlerin anlamı, Hershey ve Chase bakterilerin proteinlerle değil faj nükleik asitiyle enfekte olduğunu gösterdiğinde netleşmiştir (Ackermann 2012).

VİROMLARA GENEL BAKIŞ

İnsan mikrobiyomunda viral bir bileşenin varlığını kabul eden ve "virom" dan bahseden ilk makale 2003 yılında yayınlanmıştır ve aynı yıl ilk bakteriyofajlar insan dışkısında belirlenmiştir. Bakteriyofajların çeşitliliği ve yeniliği farkedilmiştir. Virom, ökaryotik viruslar ve bakteriyofajlardan oluşmakla birlikte giderek artan bir şekilde insan mikrobiyomunun önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. Her vücut kompartmanı farklı bir mikro çevre oluşturduğundan, virom vücudun bölümlerine göre değişiklik gösterir. Virusların yoğunluğundaki bu değişiklik bazen bakteri aktivitesi ve kolonizasyonuna bağlıdır. Ayrıca yaş, diyet ve mikrobiyomun diğer bileşenlerinin varlığı gibi diğer faktörler virom bileşimini etkiler. Virom çalışmaları, yeni virusların keşfedilmesine ve sağlıklı ve hasta bireylerde viromun karakterizasyonuna izin vererek virusun belirli hastalıklar ile ilişkilendirilmesine izin vermiştir. Gerçekte viral patojenlerin mikrobiyomun bakteriyel bileşenine benzer olduğu ve doğrudan hastalıklar ile bağlantılı olmayan insanlarla ilişkili büyük bir virus grubunun üyeleri olduğu anlaşılmıştır. Şimdiye kadar metagenomik çalışmaların çoğu; kan, deri, ağız boşluğu, ürogenital sistem, gastrointestinal ve solunum sistemi gibi bireysel vücut bölgelerindeki virus çeşitliliğinin analizine odaklanmıştır (Lecuit ve Eloit 2013, Zarate ve ark 2017, Beller ve Matthijnssens 2019, Rodriguez ve Hollister 2019, Lima ve ark 2019, Bordigoni ve ark 2019).

Virom – Konak Etkileşimi

Viruslar için konakçı ile etkileşim kurmak en önemli unsurdur ve bu etkileşimler hem virusu hem de konağı etkiler. Yapay ve örtüşen üç kategoride fajlar ve bakteriler arasındaki bazı etkileşimler örnek alınmıştır. Fajlar genellikle konakçının zararına olacak şekilde konakçının biyokimyasal mekanizmasını ele geçirirler ve bu etkileşimlerin nasıl çalıştığının ortaya konulması virus hakkında olduğu kadar hücre hakkında da bilgi verir. Bu etkileşimleri gerçekleştirme yolları, fajlar kadar çeşitlidir. Fajlar ve onların bakteriyel konakçıları, bakteride faj tarafından başarılı litik büyümeyi bloke eden mutasyonların ortaya çıktığı ve dolayısıyla engeli aşan mutasyon geçiren fajlar için seçici bir avantaj yaratır ve sürekli sirküle olan "biyolojik savaşa" girerler. En iyi bilinen örnekler, hücrenin yüzeyindeki virion ile reseptörü arasındaki bağlanmayı etkileyen mutasyonel değişikliklerdir. Biyolojik savaş, faj genomik DNA'sını veya RNA'sını başarıyla hücreye aldıktan sonra devam eder. Birçok örnek verilebilir, özellikle en iyi örnek, *E.coli*'nin pprC genidir. Ökaryotik hücrelere tropizmi olan memelilerdeki viruslar (ökaryotik viruslar), konakçı immun yanıtını doğrudan etkileyebilirken, bakterileri enfekte eden viruslar (bakteriyofajlar) bakterilerle etkileşim yoluyla konağı dolaylı olarak etkiler (Hendrix 2013, Seo ve Kweon 2019).

Barr ve ark (2013) konak mukozasını bakteriyel enfeksiyonlardan korumak için fajların, fajlar üzerindeki Ig benzeri protein alanları tarafından yönlendirilen mûsin glikoprotein ile etkileşimleri ve bu etkileşimler yoluyla GI yolunun mukozasına gömüldüğünü açıklayan bir "Mukusa bakteriyofaj yapışma" modeli önermiştir. Fajların mukusa yapışması, mikrobiyomun kendisi için de avantajlı olabilir, çünkü fajlar bakteriyel konakçı etkileşimlerinin sıklığını arttırarak horizontal gen transferini uyarır (Beller ve Matthijnsens 2019).

Gastrointestinal Sistemde Viral Ekoloji

Sağlıklı yetişkinlerde, insanlarda en çok araştırılan ve mikrobiyal açıdan zengin habitatlardan biri olan bağırsak mikrobiyomu, oldukça büyük bir bakteriyofaj popülasyonu içerir. Bu faj popülasyonunun oluşumu ve çeşitliliği, yaşamın ilk iki yılında baskın olan *Caudovirales* ve *Microviridae* istikrarlı bir şekilde korunur. Tipik olarak, bağırsak bakterilerinin %90'ı *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filalarına aittir, diğer %10'u ise *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* üyeleridir. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*'yı enfekte eden tek ve çift sarmallı DNA viruslarından *Podoviridae*, *Siphoviridae*, *Microviridae* olan bağırsak fajlarıdır. Bu viruslar genomlarını profaj olarak konakçı kromozomu içerisine entegre edebilir. Bağırsak ayrıca RNA fajları içerir. Bu fajların diyet kaynaklı, hatta DNA fajlarından daha zayıf bir şekilde karakterize edildiği ve geçici olduğu düşünülür.

Özellikle, bağırsak mikrobiyomu, CRISPR-Cas bağışıklık sistemlerinin oluşumunu, çeşitliliğini incelemek ayrıca bağırsak viromunun bileşimini, biyolojik rolünü ve bunun mikrobiyom bileşimi ve işlevi üzerindeki etkisini araştırmak, CRISPR içeriğini belirlemek için analiz edilmiştir. Örneğin, Stern ve ark (2012), 124 Avrupalı gönüllüden bağırsak mikrobiyomları boyunca CRISPR ayırıcılar tarafından hedeflenen 991 fajı belirleyebilmiştir.

Metagenomik analizler sağlıklı insanların bağırsaklarının fajlar, DNA virusu ve RNA virusu, kommensal virusları barındırdığını göstermektedir. Kommensal ve fırsatçı patojen kategorilerine giren viruslar, *Herpes virus*, *Poliomavirus*, *Adenovirus*, *Circovirus* ve *Anellovirus* ailelerinin üyeleri gibi yetişkin insan popülasyonunun çoğunda tespit edilen virusları içerir. Bu enfeksiyonlar latent veya sürekli olarak seyrederken bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonunu sağlarlar. Kommensal virus, interferonları (IFN'lar) indükleyerek, doku hasarı sırasında bağırsak enfeksiyonundan koruyabilir. Bir çalışma, kalıcı bir *Norovirus* enfeksiyonunun, germ-free veya antibiyotikle tedavi edilen farelerde bağırsak morfolojisini ve işlevlerini eski haline getirebileceğini göstermiştir; bu ökaryotik virusun bağırsakta yararlı işlevlere sahip bir kommensal bakteri gibi görev alabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, herhangi bir açık patoloji olmaksızın, *Anelloviridae* ve *Circoviridae* üyelerinin insan dışkısında sık sık gözlemlenmesi, onların kommensal olabileceklerini göstermiştir (Beller ve Matthijnsens 2019, Cao ve ark 2020).

Bağırsak mikrobiyotasındaki koruma ve bileşimdeki değişikliklerin insan fizyolojisi, beslenmesi ve hastalık prevalansı ile yakından bağlantılı olduğu bilinmektedir. Aynı diyeti uygulayan yetişkin bireylerin farklı diyeti uygulayan yetişkin bireylere göre daha benzer bağırsak viromu kompozisyonuna sahip olduğu bilinmektedir. Bağırsak virom bileşiminin potansiyel yöneticisi olan diyetin daha fazla desteklenmesinde yer alan fermente gıdalar ve süt ürünleri, *Leuconostoc*, *Weisella*, *Listonella*, *Escherichia* ve *Staphylococcus*'u enfekte eden fajlar dahil olmak üzere belirli virusları içerir. Ayrıca *Leuconostoc*, *Weisella*, *Listonella*, *Escherichia* ve *Staphylococcus* endojen viromu etkileyebilir. İnsan bağırsağının üyesi olan fajlar *Caudovirales* takımına aittir. *Siphoviridae*, *Myoviridae* ve *Podoviridae* ana ailelerinden biridir ve son zamanlarda morfolojiye göre sınıflandırılmayan, ancak genom yapısına dayanan *Ackermannviridae* ve *Herelleviridae* aileleri de mevcuttur (Kim ve ark 2011, Rodriguez ve Hollister 2019).

Mikroskobik yöntemler, insan dışkısı, sekal içerik ve kolon mukozasında mililitre başına 10^9 ila 10^{10} arasında değişen sayıda virus benzeri parçacıkların (VLP) saptanmasına ve çok çeşitli bakteriyofaj morfotiplerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır. İlk bebek dışkı örneklerinde hiçbir VLP saptanmazken, ilk

haftanın sonunda gram dışkı başına 10^8 virus parçacığı tespit edilmiştir. Bu VLP'lerin çoğu, bakteriyofajlar, yani bakterileri enfekte eden viruslar gibi görünmektedir (Mokili ve ark 2012, Shkoporov ve Hill 2019).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), malnütrisyon ve AIDS gibi çeşitli bağırsakla ilgili hastalıklarda ve sistemik durumlarda fagom kompozisyonunda spesifik ve kalıcı değişiklikler tespit edilmiştir. Ek olarak *Clostridioides difficile* enfeksiyonunun (CDI) tedavisinde steril dışkı naklinin etkinliğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu kanıtlar bağırsak fajlarının patolojik olarak büyümeyi kısıtlama ve bağırsak mikrobiyotasının normal zenginliği teşvik etme yeteneğine işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada CDI'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek miktarda *Caudovirales* bulunmasına rağmen, daha düşük çeşitlilik ve zenginlik görülmüştür. Ayrıca CDI hastalarındaki *Microviridae* çeşitliliği ve miktarının kontrol grublarına kıyasla düşüş gösterdiği görülmüştür. Buna karşılık kontrollere kıyasla CDI hastalarında *Anelloviridae* miktarı artmıştır. Sonuç olarak çalışmalar sağlıklı kontrollerde, *Caudovirales* ile *Microviridae*, *Caudovirales* ve *Anelloviridae* arasında CDI hastalarında görülmeyen önemli bir ters korelasyon olduğunu işaret etmiştir. Genel olarak bu bulgular CDI hastalarında enterik viromun disbiyozunu göstermiştir. *Clostridium difficile* enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi ilk basamak tedavidir, ancak hastaların üçte birinde kalıcı olmamıştır. Son zamanlarda sağlıklı donörden taze veya dondurulmuş dışkı ile dışkı mikrobiyota transplantasyonunun (FMT), tekrarlayan CDI hastalarında %85-%90 lık bir iyileşme oranıyla oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. FMT'nin etkinliği çoğunlukla filogenetik çeşitliliğin ve bakteriyel mikrobiyotanın 'sağlıklı' bireyinkine benzeyecek şekilde düzenlenmesine dayanmaktadır (Zuo ve ark 2018, Shkoporov ve Hill 2019). Bu çalışmada CDI olan beş hastada vankomisin tedavisinin virom ve bakteriyel mikrobiyom üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Vankomisine yanıt veren gönüllülerde, *Caudovirales* çeşitliliğinde veya zenginliğinde önemli bir değişiklik bulunamamış, bu da antibiyotiklerin *Caudovirales* topluluğu üzerinde minimum etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür. FMT ile tedavi edilen dokuz gönüllü ise farklı zaman dilimlerinde takip edilmiştir. CDI gönüllüleri, FMT'den sonra *Microviridae* miktarında artış *Caudovirales* miktarında ise bir azalma göstermiştir. FMT gönüllüleri arasında 9'unun virom bileşiminde derin farklılıklar görülmüştür. Genel olarak vericinin *Caudovirales* zenginliğinin alıcınınkinden daha yüksek olduğu zaman, tüm CDI gönüllülerinin FMT'ye yanıt verdiği tespit edilmiştir. Tedaviye yanıt verenlerde FMT, virom ve bakteriyel mikrobiyomdaki değişikliklerle ilişkilendirilirken, vankomisin tedavisi yalnızca bakteri topluluğunda değişikliklere yol açmıştır (Zuo ve ark 2018).

Doğumdan sonra çeşitli bir bağırsak mikrobiyotası oluşturmak, daha sonraki yaşamda hastalıkları önlemek için giderek daha önemli hale gelmiştir. Bebeklik döneminde ve erken yaşamda (0-3 yaş) bağırsak viromu üzerine yapılan çalışmalar sadece ikiz veya tek bir bebeği temel alan çalışmalara odaklanmıştır. Örneğin bir çalışmada spontan vajinal doğum (SVD) veya sezaryen (CS)'nin viral kompozisyonunu etkileyip etkilemediğini belirlemek için bir yaşında 20 bebek dışkı viromunun metagenomik bir analizi gerçekleştirilmiştir. SVD'li bebeklerin daha fazla viral ve bakteriyofaj çeşitliliğine sahip olduğu, belirgin şekilde farklı viral topluluklarla sonuçlandığı tespit edilmiştir. Sonuçlar viral toplulukların anneden çocuğa vertikal geçişinin, erken yaşam bağırsak viromunu şekillendirmede doğum şeklinin dikkate alınması gerektiğini göstermiştir. Bugüne kadar bebek viromu üzerine yapılan araştırmalarda, *Anelloviridae* yaşamın ilk yıllarında bağırsak viromunun önemli üyeleri olarak tanımlanmıştır (Reyes ve ark 2015). Lim ve ark (2015) ise, bebeklerde 6 ile 12 ay arasında *Anelloviridae* miktarının pik yaptığını ve bebeklerin birden fazla *Anelloviridae* türünü barındırdığını, Reyes ve ark (2015) ise *Anelloviridae* miktarının 15 aylıktan sonra azaldığını bildirmiştir.

Oldukça bol ve yaygın bulunan bakteriyofajların bağırsak mikrobiyotasının stabilitesi üzerindeki etkisi şu ana kadar bilinmemektedir, ancak kısa süre önce crAssphage, daha önce bilinmeyen ancak yaygın bir bakteriyofaj ailesinin üyesi olarak tanımlanmıştır. CrAssphage, insan bağırsak mikrobiyomunun oldukça bol bir bileşenidir. CrAssphage'ın doğumdan bir hafta sonra bebek mikrobiyomunun bir bileşeni olan *filum Bacteroidetes*in soyundan geldiği düşünülmüştür. (McCann ve ark 2018).

Hayvanların gastrointestinal sistemindeki viral topluluklar, zoonotik hastalıkların potansiyel kaynağı olabilir. Özellikle vahşi ve evcil hayvanlarda klinik belirti oluşturmayan ancak insanlara bulaştığı zaman ciddi enfeksiyonlara yol açan çeşitli virusları barındırabilir ve bulaştırabilir. Örneğin yarasalar; SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV gibi coronaviruslar dahil olmak üzere çeşitli zoonotik virusların rezervuarları olarak bilinmektedir. Ayrıca yarasaların bağırsak viromunun, çeşitli coronavirus, astrovirus, bunyaviruslar ve diğer potansiyel zoonotik virusları içerdiği ortaya konulmuştur (Esposito ve ark 2022).

Kanatlılarda yapılan kloakal viromun çeşitliliği ve zoonotik potansiyeli konusunda yapılan çalışmalarda ise *Astroviridae*, *Picornaviridae*, *Caliciviridae*, *Hepeviridae* ve *Coronaviridae* gibi viral ailelere benzerlik gösteren virusların varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle kanatlıların kloakal viromu, zoonotik hastalıkların gözetimi ve kontrolü için önemli bilgiler sağlayabilir (Shan ve ark 2022).

Ruminantlar (sığır, koyun, keçi gibi), karmaşık bir sindirim sistemine sahip olup, özellikle rumen bölgesinde zengin bir mikrobiyal ekosisteme ev sahipliği yapmaktadır. Bu mikrobiyal ekosistem, selüloz gibi kompleks karbonhidratların sindirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda ruminant gastrointestinal sistemindeki faj çeşitliliğinin beklenenden çok daha yüksek olduğunu göstermiştir. Araştırmalarda tanımlanan fajların çoğunun daha önce bilinen faj veritabanlarında bulunmadığının belirlenmiş olması ruminant gastrointestinal sistemindeki viral çeşitliliğin büyük bir kısmının hala keşfedilmemiş olduğunu göstermektedir (Wu ve ark 2024). Rumen viruslarının çoğu bakteriyofajlardır ve rumen bakteriyel popülasyonlarının kontrolünde rol oynarlar. Ayrıca, bunlar konakçı bakterilerinin metabolik fonksiyonlarını modüle edebilir ve bu da ruminant sindirim fizyolojisini etkileyebilir. Bu konu üzerine yapılan çalışmalar, rumen virobiyatasının daha iyi anlaşılması; ruminant beslenmesi ve sağlığının optimizasyonu açısından önemli olabilir (Yu ve ark 2025). Ayrıca sığırların rumen mikrobiyotası, metan üretimi açısından önemlidir ve bu durum iklim değişikliğiyle ilişkilidir. Çalışmalar, rumen virobiyatasının metan üretimiyle bağlantılı bakterileri etkileyebileceğini göstermektedir. Metanojenleri hedef alan fajların, metan üretimini azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle rumen virobiyatasının daha iyi anlaşılması, metan emisyonlarını azaltmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir (Guan ve ark 2020).

Akuakültürde somon balığı yetiştiriciliği, hastalıklar nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Çalışmalar, somon balıklarının bağırsak ve deri virobiyatasının, hastalık direncini etkileyebileceğini göstermektedir. Örneğin, belirli fajların, *Aeromonas salmonicida* gibi bakteriyel patojenleri hedef alarak balıkların tedavi edilebileceği bulunmuştur. Virobiyata manipülasyonunun, somon yetiştiriciliğinde sürdürülebilir bir hastalık kontrol stratejisi olabileceği ileri sürülmektedir (Holmfeldt ve ark 2018).

Ağız Boşluğu ve Solunum Sisteminde Viral Ekoloji

Ağız boşluğu cilde benzer şekilde aerobik ve anaerobik çevresel nişler sergileyen oldukça heterojen bir ortamdır. Yumuşak (damak, dil) ve sert (diş) dokulardan, mukoza ve biyofilmlerden oluşmuştur ve bunların tümü tükürük ile temizlenir. Ağız boşluğundaki viroma, *Siphoviridae*, *Myoviridae* ve *Podoviridae* ailelerinin fajları hakimdir. Oral viromun bileşimi cinsiyet, hormonlar gibi konakçı faktörlere bağlı olarak kişiselleştirilir. Oral viromlar, aynı diyetle sahip kişiler arasında ve aynı evi veya aileyi paylaşan kişiler arasında daha fazla benzerlik göstermiştir. Oral viromda *Streptococcus* türlerini enfekte eden profaj ve fajların varlığı ve insan herpes virus 7 tanımlanmıştır. Sonuç olarak,

Siphoviridae, *Myoviridae* ve *Podoviridae* olan üç familyaya ait 104 benzersiz faj türü, %20 sekans özdeşlik değeri ile tükürük ve dış plağı örneklerinde tanımlanmıştır. Bu tanımlanabilir fajların çoğu *Actinomyces* fajı, *Corynebacterium* fajı, *Lactococcus* fajı, *Mycobacterium* fajı, *Pseudomonas* fajı, *Rhodococcus* fajı, *Streptococcus* fajı ve *Yersinia* fajı türleri olarak sınıflandırılmıştır. Fajlarla karşılaştırıldığında, sağlıklı bireylerin ağız boşluğu viromundaki ökaryotik virusların oranı çok daha azdır. Ayrıca ağız boşluğunda meydana gelen ve yetişkin bireylerde oral hastalıkların yayılmasına sebep olan başlıca ökaryotik viral aileler şunları içerir; *Herpesviruslar*, *Papillomaviruslar*, *Picornaviruslar/Enteroviruslar*, *Retroviruslar* ve yakın zamanda tanımlanmış *Redondoviridae*. Örneğin, Herpes simplex, yeni doğanların çoğunda gingivostomatite veya subklinik enfeksiyona neden olur ve daha sonra virus, trigeminal ganglionda latent bir duruma girebilir (Yavru ve ark 2015, Dik ve Aslım 2022a). Herpes virusların yanısıra, Papillomavirusların, Anellovirusların, Poxvirusların, Phycodnavirusların, Mimivirusların ve birkaç RNA virusunun bolluğu, antibiyotik alımı veya periodontal hastalık gibi belirli stresli durumlarda artabilir (Wade 2013, Wang ve ark 2016, Tonoyan ve ark 2019, Bordigoni ve ark 2019).

Ağız boşluğundaki bakteriyofajların ilk çalışmalarında *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* fajının varlığı bakteriyel virulansta oral fajın rolünü düşündüren hızlı yıkıcı periodontitis ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ağız hastalıklarındaki rollerine bakılmaksızın, önceki çalışmalar, ağız boşluğundaki fajın hem kommensal hem de patojen olarak hareket edebildiğini göstermiştir, bu da fajların insan ağız mikrobiyomunun ekolojisinde önemli roller oynadıklarını işaret etmiştir. Son kanıtlar, fajın periodontal hastalıklarda daha fazla rol oynayabileceğini, orta ila şiddetli periodontitte subgingival boşluktaki faj bileşimlerinin önemli ölçüde değiştiğini göstermiştir. Viral kompozisyonunun ağız sağlığı durumu ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için periodontal olarak sağlıklı gönüllülerin oral virusları ile hastalığı olanların oral virusları karşılaştırılmıştır. Sağlıklı gönüllülerde ağızdan her bölgeden alınan örneklerde, *Siphoviridae* familyası en çok bulunan virus türleri olmuştur. Genel olarak *Siphoviridae* familyasının lizojenik yaşam tarzı, oral olarak sağlıklı kişilerde öncelikli virus türü olduğunu göstermiştir. Ek olarak, her bölgede Podovirus miktarı benzer bulunmuştur, ancak Myovirusların miktarı bölge ve hastalık durumuna göre önemli ölçüde değişmiştir. Myoviruslar, sağlıklı bireylerin tükürüğünde önemli ölçüde daha fazla bulunurken, Siphoviruslar sağlıklı bireylerde ve hastalığı olanlarda en bol bulunan viral tip olmaya devam etmiştir. Subgingival plakta da bulunan Myovirusların miktarı periodontal hastalığı olanlarda sağlıklı gönüllülere göre daha fazla bulunmuştur. Myoviruslar

genellikle litiktir ve periodontal hastalığı olan bireylerdeki baskınlıkları, subgingival boşlukta virusların bakteri çeşitliliğini yönlendirmede daha aktif bir rol oynadığını göstermiştir (Ly ve ark 2014, Edlund ve ark 2015).

Solunum viromunu karakterize eden ilk çalışma, kistik fibrozlu (CF) ve CF'li olmayan bireyler arasındaki viral farklılıkları araştırmak için DNA viruslarını ve bakteriyofajları hedefleyen metagenomik bir yaklaşım kullanmıştır. CF'li hastaların akciğerlerindeki viruslar üzerinde yapılan çalışma, viral popülasyonların akciğerin farklı bölgelerinde farklı olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, insan solunum yolunda küçük bir faj grubunun bulunduğunu ve CF'li bireylerde patojenik bakteri türlerine karşılık gelen ek bir faj grubunun olduğunu ileri sürmüştür. Araştırmacılar, CF olmayan bireylerdeki balgam faj topluluklarının, dış ortamı temsil eden rastgele, geçici bir topluluğu temsil ettiğini bulmuştur. Buna karşılık CF bireylerindeki faj topluluğunun solunum yolu patolojisi ve bakteri türlerinin kalıcılığı tarafından yönlendirildiği düşünülmüştür. Bu çalışma hem kistik fibroz hem de CF olmayan bireylerin akciğerlerindeki bakteriyofajların bolluğuna dair kanıt sağlamıştır, ancak sadece balgam numunelerinin örneklenmesi, alt solunum yolunun gerçek temsilcisi olmayabilir. *Pseudomonas aeruginosa* gibi yaygın kistik fibroz bakteri türleri ile ilişkili olduğu bilinen çeşitli faj dizileri tanımlanmıştır (Mitchell ve ark 2016, Wylie 2016).

Mitchell ve ark (2016)'nın yaptıkları çalışmada ise akciğerlerde *Herpesviruslar*, *Adenoviruslar*, *İnsan Papilloma Virusu* (HPV) ve *Torque Teno Virus* (TTV) dahil birçok ökaryotik virus bulunmuştur. Bu çalışma, iki akciğer arasında görülen çok farklı viral yapılara sahip geniş bir viral çeşitlilik olduğunu göstermiştir. Akciğerlerde, diğer loblara göre daha şiddetli patolojik değişikliklere sahip olan apikal loblarda viral çeşitlilikte azalma görülmüştür. Bu kistik fibrozlu hastaların akciğerlerindeki viral ve bakteriyofaj bileşimindeki değişikliklerden kaynaklanabilecek dizbiyozu vurgulamaktadır. Ayrıca bir diğer çalışmada CF'li hastalarda Retiküloendotelyosis virusu, Epstein-Barr virus, İnsan Herpes Virus 6B, İnsan Herpes Virus 8 tespit edilmiştir. Hasta kontrollerde 2 örnekte İnsan Papilloma Virusları, hasta veya sağlıklı kontrollerde Geminivirus ve Circoviruslar dahil olmak üzere birkaç tek sarmallı DNA virusu da tespit edilmiştir (Wylie 2016).

Yapılan bir araştırmada akut alt solunum yolu enfeksiyonu (LRTI) olan 16 çocukta nazofaringeal sürüntüler (NPS) toplanmıştır. Örneklerde 100'den fazla farklı virus türü tespit edilmiştir, ancak bunların çoğu bakteriyofaj dizilerine karşılık gelmiştir. Bir örnek hariç tümü, rinovirus, solunum sinsityal virusu (RSV) veya adenovirus gibi solunum virusları açısından pozitif sonuç vermiştir. LRTI' li yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, 210 hastadan nazofaringeal

aspiratlar (NPA) toplanmıştır. Tespit edilen 39 türde büyük viral çeşitlilik gözlemlenmiştir. En yaygın üç viral aile Rhinoviruslar ve influenza viruslarının bir bileşeni olan *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae* ve *Picornaviridae* olmuştur. Veri setinde en çok bulunan viruslar *Paramyxoviruslar* olmuştur (İnsan Solunum Sitsityal Virus, İnsan Metapneumovirus). Daha sonra en bol olan *Picornaviruslardır* (öncelikle Rhinovirus A ve C) ve *Orthomyxoviruslar* en çok bulunan üçüncü virus türü olmuştur. Düşük miktarda temsil edilen birkaç virus bulunmuştur. Bu viruslar arasında *Bocavirus*, *Polyomavirus*, *Picobirnavirus*, *kızamık virusu* ve *Anelloviruslar* yer almıştır (Mitchell ve ark 2016, Wylie 2016).

Son vaka raporları, bir akciğer transplant alıcısında (LTR) yaygın *Mycobacterium abscessus* enfeksiyonunun tedavisinde genetik olarak tasarlanmış bakteriyofaj terapisinin (BT) başarılı bir şekilde kullanılmasını ve ayrıca bir CF hastasında çoklu ilaç direnci (MDR) olan *P. aeruginosa* enfeksiyonunu tedavi etmek için BT'nin kullanımını açıklamıştır. Vaka raporları *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Staphylococcus aureus* dahil olmak üzere MDR organizmaları için BT kullanımının altını çizmiştir. İntravenöz ve solunum yolu ile verilen bakteriyofaj bileşiminin (BC), herhangi bir yan etki olmaksızın iyi tolere edildiği ifade edilmiştir (Dedrick ve ark 2019, Leonard ve ark 2022). Bu doğrultuda Aslam ve ark, 2018 ve 2019 yıllarında gerçekleştirdiği klinik çalışmalarda, çoklu ilaç dirençli (MDR) bakterilerle enfekte olmuş akciğer nakli alıcılarında, bakteriyofaj tedavisinin güvenliğini ve akciğerlerdeki etkinliğini ortaya koymayı amaçlamışlardır. Bu amaçla, çalışmada yer alan 3 farklı hasta gruplarına bakteriyofaj dozları uygulanmıştır. Uygulanan bakteriyofaj dozları (5.3×10^6 PFU/mL - 3.5×10^7 PFU/mL) ve uygulama yolları (IV veya inhalasyon yolu) hastanın durumuna göre değişiklik göstermiştir. Bulgular, pulmoner BC konsantrasyonunun uygulanan dozdan daha yüksek olduğunu ve bunun akciğerde bakteriyofaj replikasyonunun bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur. BC tedavisi ile *P. aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılık modellerinde bir değişiklik kaydedilmiştir. Tedavi sırasında yüksek düzeyde aktive edilmiş T foliküler yardımcı hücrelerde, plazma hücrelerinde ve bakteriyofaja özgü CD4+ T hücrelerinin gelişiminde bir artış gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, hasta bakteriyofaj ve antibiyotik tedavisine klinik olarak pnömoninin çözülmesi ve solunum durumunun iyileşmesi ile yanıt vermiştir (Aslam ve ark 2018, Aslam ve ark 2019).

Köpeklerin ağız boşluğunda bulunan bakteriyofajlar, bakteriyel popülasyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu da ağız sağlığını etkileyebilir (Esposito ve ark 2022). Kedilerin ağız boşluğunda bulunan viromun, kedilerde görülen periodontal hastalıklar ve stomatit gibi ağız

hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (Esposito ve ark 2022).

Deride Viral Ekoloji

İnsan cildi, dış çevre için bir bariyerdir. Çeşitli ve farklı mikrobiyal topluluklara ev sahipliği yapmaktadır. Son metagenomik çalışmalar, mikrobiyomun şekillendirilmesinde cilt mikro ortamının ve kişiler arası değişkenliğin rol aldığını doğrulamıştır. Deri viral toplulukları ve bunların konakçılarıyla ilişkileri, kutanöz bariyerde sağlık ve hastalık durumlarını düzenleme potansiyeline sahip olmasına rağmen hala tam olarak anlaşılamamıştır. Kutanöz bariyerde karmaşık ekosistemin varlığı, patojenlerin yapışmasını ve istila etmesini önlemede köklü bir rol oynar. Cilt viromu, deri mikrobiyomuna benzer şekilde hem yerleşik hem de geçici viruslardan oluşur. İnsan Papilloma Virusları, İnsan Poliomavirusları ve İnsan Herpesvirusları dahil olmak üzere insan hücrelerinde çoğalan viruslar insan sağlığını etkileyebilir ve cilt kanserine ve diğer dermatolojik bozukluklara neden olabilir. Kutanöz β ve γ İnsan Papilloma Virusları (HPV'ler) çoğu kişide cildin süperfasiyel katmanlarında yaygın olarak bulunur. Son araştırmalar, insan cildinin viral bir bileşen içeren karmaşık bir mikrobiyom barındırdığını ortaya çıkarmıştır. Papillomaviruslar ve Polyomaviruslar, sağlıklı ciltte insan viromunu oluşturan baskın viruslardır. *Circoviridae* ve *Poxviridae* ailesinden diğer DNA virusları da tanımlanmıştır. Sağlıklı bir donörün deri sürüntüsünden ilk insan gyrovirus (hGyV1) *Circoviridae* ailesinde tanımlanmıştır (Lecuit ve Eloit 2013, Hannigan ve ark 2015, Denesvre ve ark 2015).

Deri mikrobiyomu, konakçı bağışıklık sistemi ile etkileşime girer ve cilt bozukluklarında rol oynar. Örneğin; sedef hastalığının şiddeti, bazı *Staphylococcus aureus* suşları tarafından üretilen bir enterotoksin ile önemli ölçüde ilişkilidir. Sedef hastalığı olan bireylerde ve sağlıklı aile kontrollerinde cilt mikrobiyomunun faj ve bakteriyel bileşenini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada deri mikrobiyomunun hem faj bileşeni hem de bakteriyel bileşeni, kutanöz mikrobiyom ve psoriatik deri lezyonları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için karakterize edilmiştir. Başka bir araştırmada, vücutta dört farklı yerden psöriyazisli hastalardan 27 lezyonel cilt örneği ve kontralateral lezyon olmayan bölgelerden ve aile kontrollerinden 54 sağlıklı cilt örneği olmak üzere toplamda 81 cilt mikrobiyomu örneği toplanmıştır. Sedef hastalığı olan bireylerden dört farklı lokasyonda (dirsek, önkol, diz ve kafa derisi) lezyonel deri sürüntüleri alınmıştır. Cinsiyet dağılımı hastalar ve kontrol grupları arasında farklı olsa da, hem faj türleri hem de bakteri türleri toplulukları için cilt mikrobiyal çeşitliliğini ve genel bileşimi önemli ölçüde etkilememiştir. Faj

topluluğu ve bakteri topluluğu için tüm örnekler arasında sıralanmış en çok bulunan 10 türün dağılımları oluşturulmuştur. *Salmonella* faj vB_SenS-Ent2, *Rhodoferrax* faj P26218 ve *Mycobacterium* faj DrDrey en bol bulunan üç faj türü olmuştur. En bol bulunan ilk 10 faj türü, sağlıklı ciltte lezyonlu cilde göre önemli ölçüde daha fazla yer almıştır. *Acinetobacter* fajı Presley, *Salmonella* faj vB_SenS-Ent2 ve *Bacillus* fajı SP-10, farklı olarak en çok bulunan üç türü oluşturmuştur. Psoriasis lezyonlu cilti ile sağlıklı cilt arasında önemli ölçüde farklı miktara sahip iki faj türü, *Acinetobacter* faj Presley ve *Pseudomonas* faj O4 gösterilmiştir. Patojenik türler içeren sırasıyla kendi konak bakteri türleri olan *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'ın baskılanma kapasitesini de göstermiştir. Bu bulgu, bize sedef hastalığında cilt faj topluluğu ile cilt bakteri topluluğu arasındaki ilişkiler hakkında bilgi vermiştir (Wang ve ark 2020).

Köpeklerin derisindeki bakteriyel, fungal ve viral toplulukların kompozisyonu ve çeşitliliği üzerine yapılan analizlerde alerjik dermatiti olan köpeklerde deri mikrobiyomunun değiştiğini ve bu değişikliklerin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Ayrıca, bakteriyofajların deri mikrobiyomundaki dengenin korunmasında rolü olduğu ve bunun köpek sağlığı üzerindeki etkileri de incelenmektedir (Meason-Smith ve ark 2020, Hoffmann ve ark 2014).

Kanda Viral Ekoloji

Önceden insan kanının steril olduğu düşünülmüştür, ancak metagenomik çalışmalar, kanın büyük viral topluluklar içerebileceğini göstermiştir. Çalışmalar sonucunda İnsan Herpes Virusları ve Anellovirusların yüksek yaygınlığı tespit edilmiştir. Viral prevelanstaki farklılıklar yaş, soy ve cinsiyete bağlı olarak değişmiştir ve erkeklerde kadınlardan daha fazla virus tespit edilmiştir. Bu gözlem, cinsiyetin enfeksiyona yatkınlığı veya doğuştan gelen ve adaptif immun yanıtla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Pek çok ökaryotik virus 8.000 kişinin kanında tanımlanmıştır. Bunlar arasında yaygın olarak, İnsan Herpesviruslar (HHV'ler), Anelloviruslar, Polioviruslar, Papillomaviruslar, Parvovirus B19 ve İnsan T hücresi Lösemi Virusu bulunmaktadır. Ayrıca Mollivirus viral dizileri de tespit edilmiştir. Anelloviruslar, *Anelloviridae* ailesine ait ssDNA viruslarıdır ve Torque Teno Virusları (TTV'ler), TTV benzeri viruslar, SEN virusları, TTV midi virusları ve TTV benzeri mini virusları içerir. Diğer ökaryotik DNA virusları, sağlıklı insanların kanında dönemsel olarak tespit edilmiştir ve bunlar *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Parvoviridae*, *Adenoviridae*, *Poxviridae*, *Mimiviridae*, *Marseilleviridae* ve *Phycodnaviridae* aileleridir. Ökaryotik RNA virusları arasında daha önce GB virus C (GBV-C) olarak bilinen *Flaviviridae* ailesinin insan pegivirusu (HPgV) insan popülasyonları arasında oldukça yaygındır ve parenteral, cinsel yolla veya anneden bebeğe bulaşabilir.

Asemptomatik bireylerin kanında tespit edilen diğer RNA virusları *Picornaviridae* ve *Rhabdoviridae* ailelerine aittir. *Myoviridae*, *Siphoviridae*, *Podoviridae*, *Microviridae* ve *Inoviridae* ailelerinde sınıflandırılan fajlar bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde fajın kan dolaşımına erişimini kısıtlayabilecek bağışıklık bileşenlerinin varlığını öne çıkaran kardiyovasküler hastalığı veya bağışıklık baskılanması olan kişilere kıyasla daha düşük oranlar bildirilmiştir (Zarate ve ark 2017, Bordigoni ve ark 2019).

Sığırlarda kan viromu, bovine viral diarrhea virus (BVDV), bovine herpesvirus-1 (BHV-1) ve bovine leukemia virus (BLV) gibi, viral patojenleri içerebilir ve bu viruslar sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. Sığırların kan dolaşımında bulunan bakteriyofajlar, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* ve *Histophilus somni* gibi patojenik bakterilerin kontrolünde rol oynayabilir (Choi ve ark 2024). Atlarda ise kan dolaşımında bulunan bakteriyofajlar, *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* gibi patojenik bakterilerin kontrolünde rol oynayabilir. Bu bakteriyofajlar, atlarda bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde potansiyel terapötik uygulamalara sahiptir. Atlarda kan viromu, equine infectious anemia virus (EIAV), equine arteritis virus (EAV) ve equine herpesvirus-1 (EHV-1) gibi viral patojenleri içerebilir ve bu viruslar sistemik enfeksiyonlara neden olabilir (Dik ve ark 2022b, Köhne ve ark 2024).

Genital ve Üriner Sistemde Viral Ekoloji

İnsan idrar yolunda yaşayan mikropların varlığı genellikle idrar yolu enfeksiyonları (UTIs) ile ilişkilendirilmiştir. İnsan idrarında farklı bir mikrobiyotanın varlığı, bu mikrobiyal toplulukların idrar yolu sağlığı ve hastalıklarında bir rolü olup olmadığını anlama ihtiyacını ortaya çıkarmıştır. Sağlıklı kadın idrar mikrobiyotası genellikle vajinada tanımlanan organizmaları içerirken sağlıklı erkek mikrobiyotası vajina, bağırsak ve ciltteki yapıya benzeyebilir. İdrar yolunda tanımlanan viruslar çoğunlukla fajlardır ve sağlık durumu açısından önemli bir farklılık yoktur. Fajlarda tanımlanan integras genlerinin yüksek olması, idrar yolunda lizojenik yaşam tarzlarına işaret etmektedir. Virom içeriklerinin açığa çıkarılmasına daha fazla yardımcı olmak ve homolog dizileri tanımlamak için bir araya getirilen tüm bağlantıları NCBI NR veri tabanına karşı BLASTX analizine tabi tutulmuştur. Lambda fajı ile URN2 eşlemesi, Staphylococcus faj PH15 ile URP1 eşlemesi, E. coli faj phiV10 ile URP1 eşlemesi ve Enterococcus faj phiFL4A'ya URP2 eşlemesi dahil olmak üzere bilinen virusların genomlarının çoğunda eşleme bulunmuştur. Farklı kadınlar arasında benzer faj dizilerinin tespiti, sağlık ve hastalıktaki rolü açıklığa kavuşturulacak bir mesane fajomunun varlığını düşündürmektedir. (Santiago-Rodriguez ve ark 2015, Zarate ve ark 2017, Bordigoni ve ark 2019).

Hamile ve hamile olmayan kadınların vajinal ökaryotik DNA viromu, *Papillomaviridae* ailesindeki virusların hakimiyetindedir. Bunların yarısı vücudun sadece bu bölgesinde bulunurken diğerleri deri, gastrointestinal sistem ve ağız boşluğu ile paylaşılır. *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Adenoviridae* ve *Anelloviridae* gibi diğer viral aileler de zaman zaman tespit edilmiştir. Hamile kadınlarda daha yüksek vajinal viral çeşitlilik doğum öncesi dönem ile ilişkilidir. İnsan Papilloma Virusları, Herpes Virusları ve Poliomaviruslar da erkekler ve kadınlar arasındaki yaygınlıkta önemli farklılıklar olmaksızın idrar örneklerinde bulunmuştur. (Bordigoni ve ark 2019).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise atların uterusunda bulunan viromun taksonomik analizleri, *Gammaretrovirus*, *Mamastrovirus*, *Sapovirus* ve *Rosenblumivirus* tarafından domine edilen çeşitli bir virom ortaya çıkarmıştır. Araştırmacılar tarafından at uterusunda bulunan viromun %75'inin yeni türleri temsil ettiği ve bu da uterin ortamda keşfedilmemiş viral çeşitliliği gösterdiği belirtilmiştir. Virom içinde antibiyotik direnç genlerinin tanımlandığı ve bakteriler ile viruslar arasında potansiyel gen transfer mekanizmalarına işaret edildiği araştırmalar bulunmaktadır. Bir memelinin ilk uterin viromunun ortaya konulduğu bir araştırmada, daha önce keşfedilmemiş bir alana ışık tutulmuş olup elde edilen bulgular üreme ile ilişkili enfeksiyöz hastalıklarda faj terapisi için potansiyeli vurgulamıştır (Guo vd., 2025). Sığırların genital sisteminde bulunan bakteriyofajlar, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus spp.* gibi patojenik bakterilerin kontrolünde rol oynayabilir (Bianchessi ve ark 2024).

ÖKARYOTİK VİRUSLARIN EKOLOJİSİ

Ökaryotik virusların insan sağlığı üzerinde açıkça önemli etkileri vardır. İnsanların viral enfeksiyonları arasında akut, kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar, fulminant enfeksiyonlar, kontrolsüz akut enfeksiyonlar, asemptomatik olabilen veya sonradan kazanılmış immün yetmezlik sendromu gibi ciddi ölümcül hastalıklar ile bağlantılı olabilen enfeksiyonları içerir. Sağlıklı yetişkinlerin bağırsak viromlarının bebek bağırsak viromlarına kıyasla daha düşük miktarda ökaryotik virus içerdiği bildirilmiştir. Ökaryotik viruslar akut veya kalıcı enfeksiyonlara neden olan patojenlerle ilgilidir. Kalıcı viruslar konakçılarıyla uzun süreli bir ilişki kurabildikleri ve vücudun enflamatuar durumunu etkileyebildikleri için özellikle önemlidir. Diğer ökaryotik viruslar, sağlıklı kişilerde belirgin bir hastalık ile ilişkilendirilmeksizin bulunabilir ve konağın fizyolojisinin sağlığında rol oynayabilir. Ökaryotik bağırsak viruslarının patojenik etkisi, geçici veya gizli enfeksiyon ve hastalıkta iyi bilinmektedir; ancak ökaryotik bağırsak viruslarının sağlıkta yararlı bir rol oynadığına dair

kanıtlar azdır (Wylie ve ark 2012, Zarate ve ark 2017, Beller ve Matthijnsens 2019).

İnsan viromunun bu tanımları, viromun uzun vadeli insan sağlığını, bağışıklığını ve ko enfeksiyonlara tepkiyi nasıl etkilediğini anlamak için gelecekte birçok araştırmanın yapılmasına öncülük edeceği düşünülmektedir. Viromun analizi nihayetinde çeşitli klinik sendromları olan hastaların tedavisini etkileyebilir (Wylie ve ark 2012). Virom çalışmalarında fajlar üzerinde kayda değer gelişmeler olmasa da insan sağlığını etkileyen viromun oldukça önemli ve etkili bir parçasıdır. Mevcut güncel araştırmalarda bakteriyofajların immun sistem hücreleri ile etkileşimin nasıl olduğuna dair bilgiler yetersiz kalmaktadır. Bu etkileşimi anlamak için daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Hayvanlarda bulunan ökaryotik viruslar, çeşitli hastalıklara neden olabilir, konak genomuna entegre olabilir ve konak hücre biyolojisini etkileyebilir (Krupovic ve ark 2024). Hayvanlarda ökaryotik viruslar üzerine yapılan güncel araştırmalar, bu virusların çeşitliliğinin, evriminin ve ekolojisinin beklenenden çok daha karmaşık olduğunu göstermektedir. Metagenomik teknolojilerdeki ilerlemeler, yapısal modelleme ve filogenetik analizler, bu virusların daha iyi anlaşılmasına ve karakterize edilmesine olanak sağlamıştır. Farklı hayvan gruplarında ökaryotik virusların incelenmesi, hem hayvan sağlığı hem de potansiyel zoonotik bulaşma açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu virusların neden olduğu hastalıkların teşhisi ve tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi, hayvan sağlığını korumak ve yönetmek için önemlidir.

KAYNAKLAR:

- Abedon, S. T. (Ed.). (2008). *Bacteriophage ecology: population growth, evolution, and impact of bacterial viruses* (Vol. 15). Cambridge University Press.
- Abeles, S. R., & Pride, D. T. (2014). Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. *Journal of Molecular Biology*, 426(23), 3892–3906. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.07.002>.
- Ackermann, H. W. (1998). Tailed bacteriophages: The order Caudovirales. *Advances in Virus Research*, 51, 135–201. [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(08\)60785-x](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(08)60785-x)
- Ackermann, H. W. (2003). Bacteriophage observations and evolution. *Research in Microbiology*, 154(4), 245–251. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00067-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00067-6).
- Ackermann, H. W. (2009). Phage classification and characterization. In M. R. J. Clokie & A. M. Kropinski (Eds.), *Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interactions* (pp. 127–140). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-164-6_13.
- Ackermann, H. W. (2012). Bacteriophage electron microscopy. *Advances in Virus Research*, 82, 1–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394621-8.00017-0>.
- Aslam, S., Yung, G., Dan, J., Reed, S., LeFebvre, M., Logan, C., Taplitz, L., Law, N., Golts, E., Afshar, K., Lehman, S., Morales, S., Furr, C., Rosas, F., Gaidamaka, A., Bilinsky, I., Grint, P., Biswas, B., Duplessis, C., Hamilton, T., & Schooley, R. (2018). Bacteriophage treatment in a lung transplant recipient. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(4), S155–S156.
- Aslam, S., Courtwright, A. M., Koval, C., Lehman, S. M., Morales, S., Furr, C. L. L., Rosas, F., Brownstein, M. J., Fackler, J. R., Sisson, B. M., Biswas, B., Henry, M., Luu, T., Bivens, B. N., Hamilton, T., Duplessis, C., Logan, C., Law, N., Yung, G., Turowski, J., Anesi, J., Strathdee, S. A., & Schooley, R. T. (2019). Early clinical experience of bacteriophage therapy in 3 lung transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 19(9), 2631–2639. <https://doi.org/10.1111/ajt.15503>
- Barr, J. J., Auro, R., Furlan, M., Whiteson, K. L., Erb, M. L., Pogliano, J., & Rohwer, F. (2013). Bacteriophage adhering to mucus provide a non–host-derived immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(26), 10771–10776. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305923110>.
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., Romero, D. A., & Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired

- resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315(5819), 1709–1712. <https://doi.org/10.1126/science.1138140>.
- Barrangou, R., & Marraffini, L. A. (2014). CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. *Molecular Cell*, 54(2), 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.011>.
- Beller, L., & Matthijnsens, J. (2019). What is (not) known about the dynamics of the human gut virome in health and disease. *Current Opinion in Virology*, 37, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.013>
- Bianchessi, L., De Bernardi, G., Vigorelli, M., Dall'Ara, P., & Turin, L. (2024). Bacteriophage therapy in companion and farm animals. *Antibiotics*, 13(4), 294.
- Bordigoni, A., Halary, S., & Desnues, C. (2019). The human virome. *Life Sciences*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20960-6>
- Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., d'Auria, G., Delgado-Palacio, S., & Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota and human health: Characterization techniques and transference. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Edition)*, 36(4), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.02.007>. Epub 2017 Mar 31.
- Cantabrana, C. H., Dawes, R. S., & Barrangou, R. (2018). Insights into the human virome using CRISPR spacers from microbiomes. *Viruses*, 10(9), 479. <https://doi.org/10.3390/v10090479>.
- Cao, J., Zhang, Y., Dai, M., Xu, J., Chen, L., Zhang, F., Zhao, N., & Wang, J. (2020). Profiling of human gut virome with Oxford Nanopore technology. *Medical Microecology*, 2, 100011. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.933077>
- Choi, Y., Lee, W., Kwon, J. G., Kang, A., Kwak, M. J., Eor, J. Y., & Kim, Y. (2024). The current state of phage therapy in livestock and companion animals. *Journal of Animal Science and Technology*, 66(1), 57.
- d'Herelle, F. (1917). Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 165, 373–375.
- Dabrowska, K., Jelen, K. S., Opolski, A., Dabrowska, B. W., & Gorski, A. (2005). Bacteriophage penetration in vertebrates. *Journal of Applied Microbiology*, 98(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02422.x>
- Dedrick, R. M., Guerrero-Bustamante, C. A., Garlena, R. A., Russell, D. A., Ford, K., Harris, K., & Spencer, H. (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium*

- abscessus. *Nature Medicine*, 25(5), 730–733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
- Delwart, E. (2016). Viruses of the human body. *The Scientist*, 1–8.
- Denesvre, C., Dumarest, M., Remy, S., Gourichon, D., & Eloit, M. (2015). Chicken skin virome analyzed by high-throughput sequencing shows a composition highly different from human skin. *Virus Genes*, 51(2), 209–216. <https://doi.org/10.1007/s11262-015-1216-3>.
- Deveau, H., Garneau, J. E., & Moineau, S. (2010). CRISPR/Cas system and its role in phage-bacteria interactions. *Annual Review of Microbiology*, 64, 475–493. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134123>
- Dik, I., & Aslim, H. P. (2022a). Investigation of the efficiency of pomegranate (punica granatum l.) Peel extract on herpes simplex virus-1. *Eurasian Journal of Veterinary Science*, 38(2), 59-65. <https://doi.org/10.15312/EurasianJVetSci.2022.365>
- Dik, I., Avci, O., Yavru, S., Aslim, H. P., & Palanci, H. S. (2022b). Molecular determination of west nile virus, equine herpesvirus 1 and herpesvirus 4 in feral horses in Turkey. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 52(3), 567-573.
- Duerkop, B. A., Hooper, L. V. (2013). Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nature Immunology*, 14(7), 654–659. <https://doi.org/10.1038/ni.2614>.
- Esposito, A. M., Esposito, M. M., & Ptashnik, A. (2022). Phylogenetic Diversity of Animal Oral and Gastrointestinal Viromes Useful in Surveillance of Zoonoses. *Microorganisms*, 10(9), 1815.
- Edlund, A., Santiago-Rodriguez, T. M., Boehm, T. K., & Pride, D. T. (2015). Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. *Journal of Oral Microbiology*, 7(1), 27423. <https://doi.org/10.3402/jom.v7.27423>. eCollection 2015.
- Gogokhia, L., Buhrke, K., Bell, R., Hoffman, B., Brown, D. G., Hanke-Gogokhia, C., & Sartor, R. B. (2019). Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 285–299.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.008>.
- Guan, L. L., Li, D., & Forster, R. J. (2020). Rumen virome: Exploring its role in methanogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 11, 575838.
- Guo, L., Holyoak, G. R., & DeSilva, U. (2025). Mammalian Uteri Contain a Diverse Virome: Insights from Healthy Mares. *bioRxiv*, 2025.02.26.640264.
- Hannigan, G. D., Meisel, J. S., Tyldsley, A. S., Zheng, Q., Hodkinson, B. P., SanMiguel, A. J., Minot, S., Bushman, F. D., & Grice, E. A. (2015). The

- human skin double-stranded DNA virome: Topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome. *mBio*, 6(5), e01578-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01578-15>.
- Hendrix, R. W. (2013). Bacteriophages. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields virology* (6th ed., pp. 2384–2417). Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
- Hoffmann, A.R., Patterson, A. P., Diesel, A., Lawhon, S. D., Ly, H. J., Stephenson, C. E., & Suchodolski, J. S. (2014). The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PloS one*, 9(1), e83197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.003197>
- Hoffmann, A. R. (2017). The roles of the skin microbiome in health and its contribution to skin disease. In *The Skin Microbiome of Vertebrates* (pp. 1-15) Wiley.
- Holmfeldt, L., Jørgensen, T. S., Larsen, N. & (2018). The gut virome of Atlantic salmon (*Salmo salar*) and its association with bacterial diversity. *Microbial Ecology*, 75(4), 927-938.
- Jiang, F., & Doudna, J. A. (2015). The structural biology of CRISPR-Cas systems. *Current Opinion in Structural Biology*, 30, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.02.002>
- Kim, M. S., Park, E. J., Roh, S. W., & Bae, J. W. (2011). Diversity and abundance of single-stranded DNA viruses in human feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(22), 8062–8070. <https://doi.org/10.1128/AEM.06331-11>
- Köhne, M., Hüsch, R., Tönissen, A., Schmidt, M., Müsken, M., Böttcher, D., & Sieme, H. (2024). Isolation and characterization of bacteriophages specific to *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* and evaluation of efficacy ex vivo. *Frontiers in microbiology*, 15, 1448958.
- Krupovic, M., Kuhn, J. H., Fischer, M. G., & Koonin, E. V. (2024). Natural history of eukaryotic DNA viruses with double jelly-roll major capsid proteins. *bioRxiv*, 2024.03.18.585575.
- Labrie, S. J., Samson, J. E., & Moineau, S. (2010). Bacteriophage resistance mechanisms. *Nature Reviews Microbiology*, 8(5), 317–327. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2315>
- Lecuit, M., & Eloit, M. (2013). The human virome: New tools and concepts. *Trends in Microbiology*, 21(10), 510–515. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.07.001>
- Leonard, S. M., Friedland, A., Maziarz, E. K., Reynolds, J. M., & Young, K. A. (2022). Engineered bacteriophage for treatment of disseminated drug

- resistant *Mycobacterium abscessus* in a lung transplant recipient. In *D107. Show us what you've got: Interesting case reports* (pp. A5442–A5442). American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1Meeting Abstracts .A5442>
- Lim, E. S., Zhou, Y., Zhao, G., Bauer, I. K., Droit, L., Ndao, I. M., & Holtz, L. R. (2015). Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nature medicine*, *21*(10), 1228–1234. <https://doi.org/10.1038/nm.3950>
- Lima, M. T., Andrade, A. C. S. P., Oliveira, G. P., Nicoli, J. P., Martins, F. S., Kroon, E. G., & Abrahão, J. S. (2019). Virus and microbiota relationships in humans and other mammals: An evolutionary view. *Human Microbiome Journal*, *13*, 100063. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100063>
- Ly, M., Abeles, S. R., Boehm, T. K., Sikisaka, R. R., Naidu, M., Rodriguez, T. S., & Pride, D. T. (2014). Altered oral viral ecology in association with periodontal disease. *mBio*, *5*(3), e01133–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01133-14>
- Mayer, G. (2016). Composition and structure of bacteriophage. In *Bacteriology*. Retrieved November 23, 2016, from <https://www.microbiologybook.org/>
- Meason-Smith, C., Diesel, A., Patterson, A. P., Older, C. E., Johnson, T. J., Mansell, J. M., Suchodolski, J. S., & Rodrigues Hoffmann, A. (2020). Characterization of the cutaneous mycobiota and microbiome of healthy dogs and of dogs with allergic dermatitis. *PLOS ONE*, *15*(4), e0230695.
- McCann, A., Ryan, F. J., Stockdale, S. R., Dalmasso, M., Blake, T., Ryan, C. A., Stanton, C., Mills, S., Ross, P. R., & Hill, C. (2018). Viromes of one year old infants reveal the impact of birth mode on microbiome diversity. *PeerJ*, *6*, e4694. <https://doi.org/10.7717/peerj.4694>
- Mi, J., Jing, X., Ma, C., Yang, Y., Li, Y., Zhang, Y., & Zheng, H. (2024). Massive expansion of the pig gut virome based on global metagenomic mining. *npj Biofilms and Microbiomes*, *10*(1), 76.
- Mitchell, A. B., Oliver, B. G. G., & Glanville, A. R. (2016). Translational aspects of the human respiratory virome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *194*(12), 1458–1464. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0496PP>
- Mokili, J. L., Rohwer, F., & Dutilh, B. E. (2012). Metagenomics and future perspectives in virus discovery. *Current Opinion in Virology*, *2*(1), 63–77. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.004>
- Reyes, A., Blanton, L. V., Cao, S., Zhao, G., Manary, M., Trehan, I., & Gordon, J. I. (2015). Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe

- acute malnutrition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(38), 11941–11946. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514285112>
- Robinson, C. M., & Pfeiffer, J. K. (2014). Viruses and the microbiota. *Annual Review of Virology*, 1, 55–69. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085550>
- Rodriguez, T. M. S., & Hollister, E. B. (2019). Human virome and disease: High-throughput sequencing for virus discovery, identification of phage–bacteria dysbiosis and development of therapeutic approaches with emphasis on the human gut. *Viruses*, 11(7), 656. <https://doi.org/10.3390/v11070656>
- Sanguino, L., Franqueville, L., Vogel, T. M., & Larose, C. (2015). Linking environmental prokaryotic viruses and their host through CRISPRs. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(5), fiv046. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiv046>
- Santiago-Rodriguez, T. M., Ly, M., Daigneault, M. C., Brown, I. H., McDonald, J. A., Bonilla, N., & Pride, D. T. (2015). Chemostat culture systems support diverse bacteriophage communities from human feces. *Microbiome*, 3(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0106-2>
- Shan, T., Yang, S., Wang, H., Wang, H., Zhang, J., Gong, G., Xiao, Y., Yang, J., Wang, X., Lu, J., Zhao, M., Yang, Z., Lu, X., Dai, Z., He, Y., Chen, X., Zhou, R., Yao, Y., Kong, N., Zeng, J., & Zhang, W. (2022). Virome in the cloaca of wild and breeding birds revealed a diversity of significant viruses. *Microbiome*, 10(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01246-7>
- Seo, S. U., & Kweon, M. N. (2019). Virome-host interactions in intestinal health and disease. *Current Opinion in Virology*, 37, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.06.004>
- Shkoporov, A. N., & Hill, C. (2019). Bacteriophages of the human gut: The "known unknown" of the microbiome. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.017>
- Stern, A., Mick, E., Tirosh, I., Sagy, O., & Sorek, R. (2012). CRISPR targeting reveals a reservoir of common phages associated with the human gut microbiome. *Genome Research*, 22(10), 1985–1994. <https://doi.org/10.1101/gr.138297.112>
- Tonoyan, L., Bugnas, S. V., Olivieri, C. V., & Doglio, A. (2019). New viral facets in oral diseases: The EBV paradox. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 5861. <https://doi.org/10.3390/ijms20235861>

- Twort, F. W. (1915). An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. *The Lancet*, 186(4814), 1241–1243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)51058-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)51058-0)
- Wade, W. G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research*, 69(1), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>
- Wang, J., Gao, Y., & Zhao, F. (2016). Phage-bacteria interaction network in human oral microbiome. *Environmental Microbiology*, 18(7), 2143–2158. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13236>
- Wang, H., Chan, H. H., Ni, M. Y., Lam, W. W., Chan, W. M., & Pang, H. (2020). Bacteriophage of the skin microbiome in patients with psoriasis and healthy family controls. *Journal of Investigative Dermatology*, 140(1), 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.123>
- Weinbauer, M. G. (2004). Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(2), 127–181. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2003.08.001>
- White, H. E., & Orlova, E. V. (2019). Bacteriophages: Their structural organisation and function. In I. Kurtböke (Ed.), *Bacteriophages* (pp. 31–52). InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84116>
- Wilkinson, R., & Wiedenheft, B. (2014). A CRISPR method for genome engineering. *Fl1000Prime Reports*, 6, 3. <https://doi.org/10.12703/P6-3>
- Wilks, J., & Golovkina, T. (2012). Influence of microbiota on viral infections. *PLoS Pathogens*, 8(5), e1002681. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002681>
- Wu, Y., Gao, N., Sun, C., Feng, T., Liu, Q., & Chen, W.H. (2024). A compendium of ruminant gastrointestinal phage genomes revealed a higher proportion of lytic phages than in any other environments. *Microbiome*, 12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01784-2>.
- Wylie, K. M., Weinstock, G. M., & Storch, G. A. (2012). Emerging view of the human virome. *Translational Research*, 160(4), 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.03.006>
- Wylie, K. M. (2016). The virome of the human respiratory tract. *Clinics in Chest Medicine*, 38(1), 11. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.003>
- Yin, X., & Stotzky, G. (1997). Gene transfer among bacteria in natural environments. *Advances in Applied Microbiology*, 45, 153–212. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(08\)70319-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(08)70319-2)
- Yavru, S., Avci, O., Dik, İ., & Atli, K. (2015). Antioxidant enzyme activities in Vero cell line inoculated with Herpes Simplex Virus type 1. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 31(2), 122–126.

- Yu, Z., Somasundaram, S., & Yan, M. (2025). Rumen protozoa and viruses: New insights into their diversity and potential roles through omics lenses—A review. *Journal of Dairy Science*. <https://doi.org/10.3168/jds.2024-25780>.
- Zarate, S., Taboada, B., Monroy, M. Y., & Arias, C. F. (2017). Human virome. *Archives of Medical Research*, 48(6), 701–716. <https://doi.org/10.1016/j.arcme d.2017.09.002>
- Zuo, T., Wong, S. H., Lam, K., Lui, R., Cheung, K., Tang, W., Ching, J. Y. L., Chan, P. K. S., Chan, M. C. W., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Yu, J., Sung, J. J. Y., & Ng, S. C. (2018). Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*, 67(4), 634–643. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314364>

7. Bölüm

Mutasyon Analiz Yöntemleri

Ayşe PARMAKSIZ¹, Orhan YAPICI², Atilla ŞİMŞEK³

1. GİRİŞ

Biyoteknoloji alanındaki gelişmeler, hastalıkların tespit edilmesinde kullanılan teşhis metodlarında büyük değişikliklere ve dolayısıyla da yeni teşhis metodlarının geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Hastalıkların moleküler düzeyde teşhis edilmesini mümkün kılan tekniklerin geliştirilmesiyle birlikte bir organizmanın veya mikroorganizmanın genleri üzerinde hassas analizler gerçekleştirilebilmektedir. Bir organizmanın gen havuzu, genomu oluşturan DNA moleküllerinden oluşmaktadır. Yeni moleküler tanımlama teknikleri, DNA molekülü ve nükleotid dizisinin analiz edilmesini ve söz konusu organizma hakkında bilgi edinmeyi kolaylaştırmıştır. Mullis ve Faloona (1987) tarafından Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) tekniğinin geliştirilmesi mikrobiyoloji alanında moleküler bir devrim etkisi yaratmıştır (Mullis ve Faloona 1987, Ercolini 2014). Bu moleküler devrim, yalnızca yeni tekniklerle (PCR ve otomatik dizileme) değil, aynı zamanda evrimsel araştırmalarda yararlı olan birçok hedef genin [mitokondriyal DNA (mtDNA) ve ribozomal DNA (rDNA)] daha iyi anlaşılmasını ve teşhis çalışmaları için önemli olan proteinlerin karakterizasyonunu da mümkün hale getirmiştir (Otranto ve Stevens 2002).

2. MUTASYON ANALİZ YÖNTEMLERİ

Genetik bozukluklar, bir veya birden fazla gende oluşan anomaliler (mutasyonlar) sonucu DNA'nın baz dizilerinde meydana gelen değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunlarıdır. Mutasyonlara bağlı olarak baz dizilerinde oluşan değişiklikler, DNA'nın normalde sahip olduğu genetik bilgi düzeninin bozulmasına neden olmaktadır (Arda 2000).

Rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler, kalıtsal hastalıklara (mutasyonlar) neden olan genlerin tespitini ve karakterize edilmesini sağlamıştır. Mutasyonlar fiziksel, kimyasal ve enzimatik yöntemlerle tespit edilebilir. Bunun

¹ Dr. Vet. Hekim, Adana Veteriner Kontrol Enstitüsü, Viroloji Laboratuvarı, Adana, ORCID ID: 0000-0003-1242-7987

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, ORCID ID: 0000-0003-4320-3986

³ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Konya, ORCID ID: 0000-0001-5117-501X

için öncelikle hedef DNA'nın PCR ile çoğaltılması ve ardından ek bir analizin gerçekleştirilmesiyle mutasyonlar tanımlanabilir (Özkara 2003).

Mutasyon analizi, çeşitli doku ve hücrelerden elde edilen nükleik asitler (DNA ve RNA) üzerinde, genlerin yapısı ve gelişen bozuklukların mutasyonlarla ilişkisini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilen moleküler uygulamaları kapsamaktadır (Lüleyap 2008).

2.1. Direkt Mutasyon Analiz Yöntemleri

Hastalığa neden olan genlerin ve mutasyonların bilindiği durumlarda direkt mutasyon analiz yöntemleri kullanılır (Lüleyap 2008).

2.1.1. Hibridizasyon Yöntemleri

Belirli bir amaca yönelik olarak seçilen bir DNA fragmentindeki spesifik genlerin boyalarla (radyoaktif ve/veya floresans) işaretlenen probalar ile birleşmesine hibridizasyon denir. Son zamanlarda gelişen teknoloji ile beraber farklı hibridizasyon teknikleri de geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları Southern (DNA), Northern (RNA) ve Western (protein) blot olarak tanımlanan hibridizasyon teknikleridir (Lüleyap 2008).

Southern Blot ve Northern Blot Analizleri

Southern Blot yönteminde, öncelikle örneklerden DNA izole edilip restriksiyon enzimleri (RE) ile kesimi gerçekleştirilir. Böylece DNA milyonyonlarca fragmente ayrılmış olur. Daha sonra jelde elektroforez uygulanarak DNA fragmentlerinin moleküler ağırlıklarına göre ayrışmaları sağlanır. Bu DNA fragmentleri bir filtre membrana (naylon membran/nitroselüloz filtre kağıdı) aktarılır ve prob hibridizasyonu yoluyla spesifik DNA dizileri tespit edilir (Li ve Wei 2017). Southern blotting (blotlama) teknolojisi, gen yapısı, gen ifadesi ve genom organizasyonu gibi temel sorunları anlamak için kullanılır. Kalıtsal hastalıkların teşhisinde, genetik hastalıklara sahip olan bireylerin ve taşıyıcıların saptanmasında ve adli vakalarda kullanılan bir tekniktir (Karcher 1995, Bhagavan 2002).

Northern Blot, Southern Blot'a benzer şekilde hibridizasyon temeline dayanarak farklı numunelerdeki mRNA seviyelerini karşılaştırmak için kullanılan bir tekniktir (Carter ve ark 2022). Tek zincirli RNA molekülü için komplementer olarak cDNA ya da cRNA'dan hazırlanan bir prob kullanılır. Değerlendirme, RNA-DNA veya RNA-RNA hibridizasyonu esas alınarak yapılır (Lüleyap 2008).

Western Blot Analizi

Western Blot, karmaşık bir örnekteki belirli proteinleri tespit etmek ve ölçmek için kullanılan standart bir laboratuvar tekniğidir. Ayrıca, proteomik çalışmalarında protein ekspresyon seviyeleri ve karmaşık sistemlerdeki protein-protein etkileşimleri analiz edilebilir. Bu yöntemde, denatüre edilen proteinler, jelde elektroforez uygulanarak moleküler ağırlıklarına göre ayrılmaları sağlanır. Bu ayrılan proteinler daha sonra bir membrana aktarılır ve istenilen proteinlere özgü antikorlar (özellik monoklonal antikor) kullanılarak araştırma gerçekleştirilir (Counts 2010, Aslım ve Bulut 2021).

2.1.2. DGGE ve DHPLC Yöntemleri

DGGE (Denature Gradyent Jel Elektroforezi)

Denatüre gradyant jel elektroforezi (Denature Gradient Gel Electrophoresis-DGGE), DNA fragmentlerini erime noktalarına göre ayırmak için kullanılan bir tekniktir (Walker 2017). DGGE’de, aynı uzunlukta olan ancak farklı dizilere sahip DNA fragmentleri, farklı erime sıcaklıklarına sahip olmalarıyla ve kısmen erimiş bir DNA molekülünün elektroforetik hareketliliğinin azalmasıyla ayrılabilir (Jiang ve ark 2018).

DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography)

Denatüre edici yüksek performanslı sıvı kromatografisi (Denaturing High Performance Liquid Chromatography-DHPLC), DNA dizisinde meydana gelen değişikliklerin tespit edilmesinde kullanılan bir yöntemdir. DNA fragmentlerinin ayrılması için jel elektroforez yöntemi yerine yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High performance liquid chromatography-HPLC) kullanılır. Bu yöntem, tek nükleotid polimorfizmlerini (Single Nucleotide Polymorphisms-SNP) incelemek için geliştirilmiştir (Menon ve ark 2014).

2.1.3. PCR (Polymerase Chain Reaction - Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

Polimeraz zincir reaksiyonu, in-vitro ortamda gerçekleştirilen DNA replikasyon yöntemidir. Bilinen küçük bir DNA dizisinden kısa zamanda milyonlarca, hatta milyarlarca kopya elde edilebilir. Böylece küçük bir doku parçasından tek bir gen veya DNA dizisi amplifikasyonu elde edilebilir (Kuar ve ark. 2019, Dik ve ark 2023).

Termal döngüleyici (thermocycler) cihazı yardımıyla, hedef DNA ipliğinin denatürasyonu, sentezi (annealing) ve primer uzaması (extension-renatürasyonu) için tekrarlayan ısıtma ve soğutma döngüleri, otomatik olarak gerçekleştirilir. Amplifikasyon, hedef DNA iplikçığının terminal bölgesine, tamamlayıcı olan spesifik primerlerin (kısa DNA parçaları) bağlanması ve deoksiniükleotid

trifosfatların (dNTPs) varlığında termostabil bir polimeraz enzimi ile DNA'nın enzimatik olarak replikasyonu sonucu elde edilir. Her amplifikasyon döngüsünde, hedef gene tamamlayıcı bir DNA iplikçığı üretilir. Tipik bir PCR reaksiyonu, kalıp DNA, bir çift primer, $MgCl_2$ (magnezyum klorür), dNTPs ve termostabil DNA polimerazdan oluşur. PCR, adli tıp, bilinmeyen mutasyonların taranması, biyomedikal araştırma ve moleküler biyolojide yaygın olarak kullanılır (Singh ve ark 2012). Amaca göre geliştirilmiş; Touchdown, Hotstart, Multiplex, Nested ve Real Time gibi PCR teknikleri mevcuttur (Lüleyap 2008, Dik ve ark 2022).

2.1.4. Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Revers (Ters) transkripsiyon, kalıp olarak kullanılan bir RNA'dan bir DNA molekülünün enzim aracılı sentezlenmesidir. Elde edilen DNA, cDNA (complementary DNA-tamamlayıcı DNA) olarak bilinir ve PCR amplifikasyonu için kalıp olarak kullanılır. Ters transkripsiyonun ardından gerçekleştirilen PCR, RT-PCR (Revers (ters) transkriptaz PCR) olarak tanımlanır (Best ve Roberts 2014).

Dokulardan izole edilen RNA'dan, retroviruslardan elde edilen Revers transkriptaz enzimi yardımıyla, cDNA sentezi gerçekleştirilir. Oluşan RT-PCR ürünleri klonlamada vektör olarak kullanılabilir. Ayrıca bu ürünlerden cDNA kütüphaneleri oluşturulabilir (Santagati ve ark 1997). Bu yöntemle mutasyon taraması veya evrimsel genetikte olduğu gibi türler arasında akrabalık dereceleri saptanmaya çalışılır (Lüleyap 2008).

2.1.5. DNA Dizi Analizi

Nükleik asit dizisini belirleme (nükleotidlerin sırası) süreci DNA dizilemesi veya DNA dizi analizi olarak tanımlanmaktadır. Dizi analizi, DNA'daki dört bazın [Adenin (A), Guanin (G), Sitozin (S) ve Timin (T)] sırasını belirlemek için kullanılan herhangi bir yöntem veya teknolojiyi içermektedir (Hargreaves 2017). Ayrıca DNA dizilemesi, genom yapısı ve genetik kontrol mekanizmaları hakkında bilgi edinmek için kullanılan bir yöntemdir. Rekombinant DNA teknolojilerinin gelişmesi beraberinde DNA dizi analizi tekniklerinin de gelişmesini sağlamıştır (Bölükbaşı ve Aras 2015). Maxam ve Gilbert'in kimyasal kırılma yöntemi (Maxam ve Gilbert 1977) ve Sanger-Coulson'un zincir sonlanma yöntemi (Sanger ve ark 1977, Dükel 2010) olmak üzere iki farklı DNA Dizi Analizi yöntemi mevcuttur.

2.1.5.1. Maxam-Gilbert Yöntemi

Maxam-Gilbert dizileme yöntemi, Allan Maxam ve Walter Gilbert tarafından (1976-1977) geliştirilmiştir. Bu yöntemin prensibi, hidrazin, dimetil sülfat ya da formik asit yardımıyla DNA'nın nükleobazlarının kimyasal olarak modifikasyonuna ve ardından piperidinin eklenmesiyle modifiye edilmiş nükleotidlerin bulunduğu bölgelerdeki DNA zincirinin kesilmesine dayanır (Dükel 2010).

2.1.5.2. Sanger (Zincir Sonlanma) Yöntemi

Sanger-Coulson'nun zincir sonlanma yöntemi, ilk olarak 1977 yılında Frederick Sanger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde DNA sentezi enzimatik (klenov, Taq DNA polimeraz, ters transkriptaz, sekuenaz vb.) olarak gerçekleştirilir. Yeni sentezlenecek olan DNA ipliğine kalıp olarak dizilenecek olan DNA'nın ipliği kullanılır. Hazırlanan PCR reaksiyonu karışımının içerisine dNTP (deoksiribonükleozittrifosfat)'lerle birlikte, DNA sentezi sırasında fosfodiester bağı oluşumu için gerekli olan, 3' pozisyonunda OH grubundan yoksun ddNTP (dideoksiribonükleozittrifosfat)'ler de eklenir. DNA polimeraz dNTP'lerin yanı sıra ddNTP'leri de substrat olarak kullanır. Gerçekleştirilen DNA sentezi, ddNTP'lerde 3' pozisyonunda OH grubu olmadığı için sonlandırılmış olur. Manuel Sanger dizilemesinde, her biri yalnızca tek bir ddNTP (ddATP, ddTTP, ddGTP ve ddCTP) tipine göre hazırlanmış dört ayrı PCR reaksiyonu kurulur. Otomatik Sanger dizilemesinde ise her biri farklı bir floresans boya ile işaretlenmiş dört ayrı ddNTP'nin hepsi karıştırılarak tek bir PCR reaksiyonu gerçekleştirilir (Dükel 2010, Gomes ve Bruce 2018).

2.1.6. SSCP (Single Strand Conformation Polimorfizm)

Tek Zincirli Konformasyon Polimorfizmi (Single Strand Conformation Polimorfizm-SSCP), laboratuvar koşulları altında, dizilenen bölgedeki farklılıkların neden olduğu aynı uzunluktaki tek zincirli nükleotid dizilerinin konformasyonel farkı olarak tanımlanır. Bu yöntemde, tek zincirli DNA'nın tanımlanmış bir konformasyona sahip olması gerekir. Dizilenen bölgede tek bir baz değişikliği nedeniyle değişen konformasyon, denature edici özelliği olmayan poliakrilamid jel ortamında elektroforez uygulandığında tek zincirli DNA'nın, mobilite farklılığından dolayı, farklı şekillerde göç etmesiyle sonuçlanır (Orita ve ark 1989, Dong ve Zhu 2005). Bu nedenle, doğal tip ve mutant DNA örnekleri farklı bant desenleri gösterir. Bu bantların işaretlenmesinde ve görüntülenmesinde cybergreen (³²P veya gümüş boyama) boyası kullanılır. Otoradyogramda bantlar arasındaki farkın gözlenmesi ile mutasyonun varlığı tespit edilir (Özkara 2003). SSCP mutasyon tespiti ve genotipleme için basit ve

hassas bir tekniktir. Bu yöntem ayrıca, bir virusun farklı suşlarındaki varyasyonlarını tespit etmek amacıyla da kullanılabilir. Örneğin; her iki virus suşunda bulunan belirli bir virus partikülünün bir mutasyon nedeniyle değişmesi, bu iki virus partikülünün farklı konformasyonlar almasına ve dolayısıyla bir SSCP jelinde ayırt edilebilir olmasına neden olabilmektedir (Kubo ve ark 2009).

2.1.7. ARMS (Amplified Recractory Mutation System)

Amplifikasyon-refrakter mutasyon sistemi (Amplified Recractory Mutation System-ARMS), tek baz değişiklikleri veya küçük delesyonlar içeren herhangi bir mutasyonu tespit etmek amacıyla kullanılan PCR tabanlı bir yöntemdir (Little 2001). Hedef diziye özgü PCR primerlerinin yardımıyla sadece hedef zincirin kopyalanarak çoğaltılmasına olanak sağlar. ARMS, genotipleme, hastalık etkenlerinin tespiti ve genetik tarama testlerinde kullanılan bir yöntemdir (Ehnert ve ark 2019).

2.1.8. ASO (Allele Spesifik Oligonükleotid) Yöntemi

Allele Spesifik Oligonükleotid (ASO), belirli bir genetik lokustaki iki veya daha fazla alternatif allelden yalnızca biriyle hibridize olmak üzere tasarlanmış allele-spesifik bir oligonükleotide verilen isimdir. ASO, esas olarak baz farkının meydana geldiği bir genin, belirli küçük bir bölgesindeki tek DNA baz farklılıklarını ifade eder. Bu yöntemde, bir DNA dizisi tespit edildikten sonra jel ortamında elektroforez uygulanarak PCR ürünü görselleştirilir. Bir ASO tipik olarak 15-21 nükleotid baz uzunluğunda bir oligonükleotidden oluşur (Marwal ve ark 2014, Hughes 2022).

2.1.9. RFLP (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi)

Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP), restriksiyon enzimleri kullanılarak DNA'nın belirli bölgelerinden kesilmesi ile farklı uzunluklarda parçalar elde edilmesini sağlayan bir tekniktir (Uddin ve Cheng 2015). İncelenen DNA, farklı restriksiyon enzimleriyle kesilir, daha sonra elektroforez uygulanarak jelde yürütülür ve bantların ayrılması sağlanır. Normal DNA ve incelenen DNA'nın oluşturduğu bant desenleri karşılaştırılır. Gözlenen değişiklikler mutasyonların göstergesidir (Mülhardt ve Beese 2007).

2.1.10. FISH (Floresans In Situ Hibridizasyon)

Floresans in-situ hibridizasyon (FISH), bir kromozomdaki belirli bir DNA dizisini tespit etmek ve yerini belirlemek için kullanılan bir laboratuvar tekniğidir. Bu teknikte, lam üzerine fikse edilmiş metafaz kromozomlarında

bulunan DNA, denatüre edilerek tek zincirli olacak şekilde ayrılması sağlanır. Daha sonra bu zincirler, hedef diziye göre hazırlanmış floresans boya ile işaretli bir "prob"a maruz bırakılır. Prob hibridize olduğu zaman, kromozomlar parlak bir şekilde görünürler. Gelişmiş UV mikroskobu kullanılarak, floresans işaretli probun bağlandığı kromozom ve alt kromozomal konum görüntülenir. FISH yöntemi genetik haritalama çalışmalarında kullanılabilir (Lüleyap 2008, Dutra 2025).

2.1.11. DNA Mikrodizi (Micro-array)

Mikrodizi (Micro-array), aynı anda binlerce genin ifadesini tespit etmek için kullanılan bir laboratuvar tekniğidir. DNA mikrodizileri, her biri bilinen bir DNA dizisi veya gen içeren, tanımlanmış pozisyonlarda binlerce küçük nokta ile basılmış mikroskop slaytlarıdır. Genellikle bu slaytlara gen çipleri veya DNA çipleri denir. Her slayta tutturulmuş DNA molekülleri, bir grup gen tarafından ifade edilen transkriptom veya mRNA (messenger-haberci RNA) transkriptleri seti olarak da bilinen gen ifadesini tespit etmek amacıyla, prob görevi görür. Bir mikrodizi analizi gerçekleştirmek için, mRNA molekülleri genellikle hem deneysel bir örnekten hem de referans bir örnekten toplanır. Daha sonra bu iki mRNA örneğinden cDNA üretilir ve her örnek farklı renkte bir floresans boya ile işaretli proba maruz bırakılır. Örneğin, deneysel cDNA örneği kırmızı floresans boyayla, referans cDNA ise yeşil floresans boya ile işaretlenerek mikrodizi slaytına bağlanması sağlanır. cDNA moleküllerinin slayttaki DNA problemlerine bağlandığı işleme hibridizasyon denir. Belirli bir genin ifadesi deneysel örnekte referans örnekte daha yüksekse, mikrodizideki karşılık gelen nokta kırmızı görünürken daha düşükse yeşil renkte görünür. Her iki örnekte de eşit gen ifadesi varsa, nokta sarı renkte görünür (Taub ve ark 1983, Gresham ve ark 2008, Nature 2025b).

2.2. İndirekt Mutasyon Analiz Yöntemleri

Hastalığa neden olan gen veya mutasyonların kesin olarak bilinmediği durumlarda, şüpheli gen içinde veya yakınında polimorfizm gösteren nokta/noktaların analiz edilmesiyle hastalıktan sorumlu gen veya kromozomların tespit edildiği yöntemlerdir (Lüleyap 2008).

2.2.1. Dizi Polimorfizmi (Protein Polimorfizmi)

Proteinlerin yapı taşları olan amino asitler, elektriksel (pozitif, negatif veya nötr) olarak yüklenebilir. Bir amino asidin başka bir amino asitle yer değiştirmesi sonucu oluşan herhangi bir mutasyon, proteinin elektriksel yükünün değişmesine neden olur. Protein polimorfizmi, yüzlerce farklı protein kodlayan genin protein

ürünleri (allozimler) arasındaki allel farklılıklarının tespit edilmesine olanak sağlayan bir yöntemdir. Küçük miktarlarda ham proteinlerden hazırlanan doku preparatlarında, türler ve cinsler arasındaki allel profilleri karşılaştırılabilir. Bu yöntem ayrıca homozigotların heterozigotlardan ayırt edilmesinde de kullanılabilir. (Singh ve Kulathinal 2013).

2.2.2. Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism-SNP)

Tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism-SNP), genomdaki tek bir nükleotidin (A, C, G, T) bir türün üyeleri arasında veya bir bireydeki eşleştirilmiş kromozomlar arasında oluşan farklılıkları göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. SNP, DNA dizisinde bulunan nükleotidlerin tek bir pozisyonunda oluşan bir DNA dizisi varyasyonudur. Bir popülasyonun %1'inden fazlası, DNA dizisindeki belirli bir pozisyonda aynı nükleotidi taşımyorsa, bu varyasyon bir SNP olarak sınıflandırılabilir. Buna bağlı olarak SNP'ler, amino asit dizisinde varyasyonlara yol açabilirler. Ancak SNP'ler yalnızca genlerle ilişkili değildirler, DNA'nın kodlanmayan bölgelerinde de meydana gelebilirler. Belirli bir SNP, genlerde bir bozukluğa neden olmasa da, bazı SNP'ler belirli hastalıklarla ilişkili olabilirler. Örneğin, bir bireyin bir hastalığa yakalanmaya yönelik genetik yatkınlığını değerlendirmek için SNP'den faydalanılabilir. Ayrıca, belirli SNP'lerin bir özellik ile ilişkili olduğu biliniyorsa, bu SNP'lerin yakınındaki DNA bölümleri incelenerek, özellikten sorumlu gen veya genler tespit edilebilir (Munaut ve ark 2011, Nature 2025a).

2.2.3. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Length Polymorphism-RFLP), söz konusu DNA örneklerinin spesifik restriksiyon endonükleazları ile kesimi sonrasında farklı uzunluklarda parçaların varlığıyla tespit edilebilen homolog DNA dizilerindeki bir farktır. RFLP analizi, genom haritalama, genetik bozukluklarda genlerin lokalizasyonu, hastalık riskinin belirlenmesi ve babalık testinde kullanılan bir yöntemdir (NCBI 2025).

2.2.4. STR (Short Tandem Repeat) ve VNTR (Variable Number Tandem Repeat) Polimorfizmi

Kısa tandem tekrarları (Short Tandem Repeat-STR), mikrosatellitler veya basit dizi tekrarları olarak da tanımlanan, 1-6 bp uzunluğunda tekrarlayan bir birimi içeren DNA dizileridir. 100 nükleotide kadar uzunlukta seriler oluştururlar. STR'ler, insanlar da dahil olmak üzere prokaryotlarda ve ökaryotlarda yaygın olarak bulunurlar. İnsan genomu boyunca eşit şekilde

dağılmış görünürler ve tüm genomun yaklaşık %3'ünü oluştururlar (Fan ve Chu 2007).

Değişken Sayıda Tandem Tekrarları (Variable Number of Tandem Repeats-VNTR), birbirine bitişik olan ve farklı mikroorganizmalar arasında sayıları değişen kodlayıcı ve kodlayıcı olmayan nükleotidlerin tekrar bölgeleri olarak tanımlanır (Figueroa ve ark 2015). VNTR'ler 15-100 bp uzunluğunda tekrarlayan gen dizileridir. Bu yapılar DNA kümeleri şeklinde genom boyunca dağılmış halde bulunurlar. VNTR'ler minisatellit olarak da bilinirler. DNA parmak izi çalışmaları için minisatellit dizileri araştırılır (Lüleyap 2008).

KAYNAKLAR

- Arda, M. (2000). Temel mikrobiyoloji. *Medisan Yayınevi*, (46), 548.
- Best, D.H., & Roberts, K.A. (2014). In vitro amplification techniques. *Pathobiology of Human Disease*, 4064-4073. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.07702-9>.
- Aslım, H. P., & Bulut, O. (2021). Western blot. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*, 6(1), 45-56.
- Bhagavan, N.V. (2002). Nucleic acid structure and properties of DNA. *Medical Biochemistry*, (4th Edition). 521-543.
- Bölükbaşı, E., & Aras, E.S. (2015). Third generation DNA sequencing Technologies. *International Journal of Scientific and Technological Research*, 1(3), 14-21.
- Carter, M., Essner, R., Goldstein, N., & Iyer, M. (2022). Molecular cloning and recombinant DNA technology. *Guide to Research Techniques in Neuroscience*, (Third Edition), 227-243. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04205-X>.
- Counts, S.E. (2010), Western blot. *Encyclopedia of Movement Disorders*, 323-326. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00297-5>.
- Dik, I., Avci, O., Yavru, S., Aslım, H. P., & Palanci, H. S. (2022). Molecular determination of west nile virus, equine herpesvirus 1 and herpesvirus 4 in feral horses in Turkey. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 52(3), 567-573.
- Dik, I., Bulut, O., Avci, O., Hasoksuz, M., Palanci, H. S., Aslım, H. P., & Bulut, Z. (2023). Molecular Detection and Characterization of Bovine Noroviruses from Cattle in Konya, Turkey. *Pakistan Veterinary Journal*, 43(1).
- Dong, Y., & Zhu, H. (2005). Single-strand conformational polymorphism analysis: basic principles and routine practice. *Methods in Molecular Medicine*, 108:149-57. Doi: 10.1385/1-59259-850-1:149.
- Dutra, A. (2025). *Fluorescence in situ hybridization (FISH)*, Erişim adresi: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Fluorescence-In-Situ-Hybridization-FISH>. Erişim tarihi: 20.04.2025.
- Dükel, M. (2010). Graecoanatolica türlerinin moleküler sistematik açıdan araştırılması, *Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Burdur*.
- Ehnert, S., Linnemann, C., Braun, B., Botsch, J., Leibiger, K., Hemmann, P., & Nussler, A.K. (2019). One-Step ARMS-PCR for the detection of SNPs - using the example of the PADI4 gene. *Methods and Protocols*, 2(63), 1-15. Doi: 10.3390/mps2030063.

- Ercolini, D. (2014). Identification methods. *Encyclopedia of Food Microbiology, (Second Edition)*. 241-247. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00408-0>.
- Fan, H., & Chu, J. (2007). A brief review of short tandem repeat mutation. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 5(1), 7-14. [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(07\)60009-6](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(07)60009-6).
- Figueroa, C.J., Tang, Y., & Taur, Y. (2015). Principles and applications of genomic diagnostic techniques. *Molecular Medical Microbiology, (Second Edition)*, 22(1), 381-397. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00022-6>.
- Gomes, A., & Korf, B. (2018). Genetic testing techniques. *Pediatric Cancer Genetics*, 47-64. Doi: 10.1016/B978-0-323-48555-5.00005-3
- Gresham, D., Dunham, M., & Botstein, D. (2008). Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nature Reviews Genetics*, 9, 291-302. Doi:10.1038/nrg2335.
- Hargreaves, A. (2017). *Introducing 'dark DNA' - the phenomenon that could change how we think about evolution*. Erişim adresi: <https://theconversation.com/introducing-dark-dna-the-phenomenon-that-could-change-how-we-think-about-evolution-82867>. Erişim tarihi: 15.04.2025.
- Hughes, K. (2022). ASO (Allele-Specific Oligonucleotide). *Reference Module in Life Sciences, Academic Press*, 209. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822563-9.00060-3>.
- Jiang, H., Huang, L., Yang, J., & Wu, G. (2018). A microbial analysis primer for biogeochemists. *Environmental Geochemistry (Second Edition)*, 599-609. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63763-5.00024-0>.
- Karcher, S.J. (1995). Southern blot analysis. *Molecular Biology, A Project Approach*, 135-192. <https://doi.org/10.1016/B978-012397720-5.50037-2>.
- Kaur, G., Kumar, V., Pickrell, G.R., Mauro, J.C., Lin, Y., & Arya, S.K. (2019). Bioactive glasses in gene regulation and proliferation, *Biomedical, Therapeutic and Clinical Applications of Bioactive Glasses*, 175-200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102196-5.00006-9>.
- Kubo, K.S., Stuart, R.M., Freitas-Astu'a, J., Antonioli-Luizon, R., Locali-Fabris, E.C., Coletta-Filho, H.D., Machado, M.A., & Kitajima, E.W. (2009). Evaluation of the genetic variability of orchid fleck virus by single-strand conformational polymorphism analysis and nucleotide sequencing of a fragment from the nucleocapsid gene. *Archives of Virology*, 154(6), 1009-1014. Doi: 10.1007/s00705-009-0395-8.

- Singh, R.S., & Kulathinal, R.J. (2013). Polymorphism. *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 398-399. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01189-X>.
- Li, X., & Wei, W. (2017). Approaches to detecting DNA base modification in the brain. *DNA Modifications in the Brain*, 27-41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801596-4.00002-2>.
- Little, S. (2001). Amplification-refractory mutation system (ARMS) analysis of point mutations. *Current Protocols Human Genetics*, 9(9.8), 1-12. doi: 10.1002/0471142905.hg0908s07.
- Lüleyap, H.Ü. (2008). Moleküler genetiğin esasları, *Nobel Kitabevi, Adana*, 188-205.
- Marwal, A., Sahu, A.K., & Gaur, R.K. (2014). Molecular markers: tool for genetic analysis. *Animal Biotechnology*, 289-305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00016-X>.
- Maxam, A.M., & Gilbert, W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, (74).560-564.
- Menon, R.K., Trucco, M., & Stratakis, C.A. (2014). Molecular endocrinology and endocrine genetics. *Sperling Pediatric Endocrinology, (Fourth Edition)*, 2, 9-33. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00011-1>.
- Mullis, K.B., & Faloona, F.A. (1987). Specific synthesis of DNA in-vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology*, 155, 335-350. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(87\)55023-6](https://doi.org/10.1016/0076-6879(87)55023-6).
- Munaut, F., Van Hove, F., & Moretti, A. (2011). Molecular identification of mycotoxigenic fungi in food and feed. *Woodhead publishing series in food science, Technology and Nutrition*, 298-331. <https://doi.org/10.1533/9780857090973.4.298>.
- Mülhardt, C., & Beese, E.W. (2007). DNA analysis, molecular biology and genomics. *The Experimenter Series*, 151-168. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-088546-6.X5000-3>.
- Nature, (2025a). *Single nucleotide polymorphism*. Erişim adresi: <https://www.nature.com/scitable/definition/snp-295/#:~:text=A%20single%20nucleotide%20polymorphism%2C%20or,C%2C%20G%2C%20and%20T>. Erişim tarihi: 11.04.2025.
- Nature, (2025b). *Microarray*. Erişim adresi: <https://www.nature.com/scitable/definition/microarray-202/>. Erişim tarihi: 20.04.2025.
- NCBI, (2025). *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)*. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/techrflp/> Erişim tarihi: 11.04.2025.

- Orita, M., Iwahana, H., Kanazawa, H., Hayashi, K., & Sekiya, T. (1989). Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 86(8), 2766-2770. Doi: 10.1073/pnas.86.8.2766.
- Otranto, D., & Stevens, J.R. (2002). Molecular approaches to the study of myiasis-causing larvae. *International journal for parasitology*, 32(11), 1345-1360. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(02\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(02)00095-4).
- Özkara, H.A. (2003). Mutasyon tarama yöntemleri, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 1, 47- 53.
- Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A.R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 74(12), 5463-5467. Doi: 10.1073/pnas.74.12.5463.
- Santagati, S., Garnier, M., Carlo, P., Violani, E., Picotti, G.B., & Maggi, A. (1997). Quantitation of low abundance mRNAs in glial cells using different polymerase chain reaction PCR. *Based Methods, Brain Research Protocols*, 1(3), 217-223. [https://doi.org/10.1016/S1385-299X\(96\)00033-5](https://doi.org/10.1016/S1385-299X(96)00033-5).
- Singh, A., Singh, M.P., Sharma, V., Verma, H.N., & Arora, K. (2012). Molecular techniques. *Chemical Analysis of Food: Techniques and Applications*, 407-461. Doi: 10.1016/B978-0-12-384862-8.00013-3.
- Taub, E.F., Deleo, J.M., & Thompson, E.B. (1983). Laboratory methods: sequential comparative hybridizations analyzed by computerized image processing can identify and quantitate regulated RNAs. *DNA*. 2(4), 309-327. Doi: 10.1089/dna.1983.2.309.
- Uddin, M.S., & Cheng, Q. (2015). Recent application of biotechniques for the improvement of mango research. *Applied Plant Genomics Biotechnology*, 195-212. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100068-7.00012-4>.
- Walker, L.M., Hoppe, T., & Silliker, M.E. (2017). Molecular techniques and current research approaches. *Myxomycetes*, 145-173. Doi: 10.1016/b978-0-12-805089-7.00005-6.
- Yeşilbağ, K. (2002). Mutasyonel değişimler ve veteriner virolojideki önemi. *Bursa Uludag University Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 21(1-2-3), 125-131.