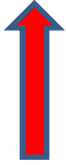


Enteropatojenik Virus Enfeksiyonlarında Patogenez

Dr. Ahmet SAİT

Enteropatojenik Virus Enfeksiyonları

- Yenidoğan ve genç hayvanlarda;
 - yüksek morbidite
 - tedavi masrafları
 - gelişme geriliği
 - Yüksek mortalite (%50'i ishalden)sonucu önemli ekonomik kayıplar...
- Erişkinler;
 - çoğunlukla subkliniktir
 - enfeksiyonun devamlılığında önemli rol oynarlar.
- **Patogenez, korunma ve kontrol yöntemlerinin belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır.**

Multifaktöriyel bir hastalık...

- Etiyolojisinde;
 - Mantar,
 - Bakteri,
 - Protozoa,
 - **Viruslar (5-15 günlerde)**rol oynamaktadır.
- Diğer faktörler;
 - Yetersiz beslenme,
 - düşük sıcaklık,
 - kötü hijyen,
 - kalabalık ortam,
 - kolostrum alamama,
 - bireysel duyarlılıkgibi enfeksiyonun şiddetini etkiler.

Replikasyon bölgeleri ve enfeksiyonun yaygınlığına göre 4 grupta incelenir

Tablo 1. Enteropatojenik virusların sınıflandırılması

Familya/Virus	Büyükölük	Zar	Nükleik Asit	Enterosit Enfeksiyonu		
				Villus	Kript	Diyare
				Tip 1 - Villus enterositleri		
Coronaviridae/coronavirus	60-220 nm	+	Ss RNA	+	±	+
Toroviridae/Bredavirus	70-120 nm	+	Ss RNA	+	±	+
Reoviridae/rotavirus	55-70 nm	-	Ds RNA	+	-	+
Adenoviridae/adenovirus	70-90 nm	-	DNA	+	±	+
Caliciviridae/calicivirus	30-40 nm	-	Ss RNA	+	-	+
Norwalk	25-32 nm	-	?	+	-	+
Astrovirus	28-30 nm	-	Ss RNA	+	±	±
				Tip 2 - Kript enterositleri		
Flaviviridae/BVDV	40-120 nm	+	Ss RNA	-	+	+
Parvoviridae/parvovirus	18-26 nm	-	DNA	-	+	+
				Tip 3 - İntestinal lenfoid hücreler		
Picornaviridae/enterovirus	25-30 nm	-	Ss RNA	-	-	-
Reoviridae/reovirus	60-80 nm	-	Ds RNA	-	-/±	-/±
				Tip 4 - Karaciğer		
Hepadnaviridae/hepatit	42 nm	-	DNA	-	-	±

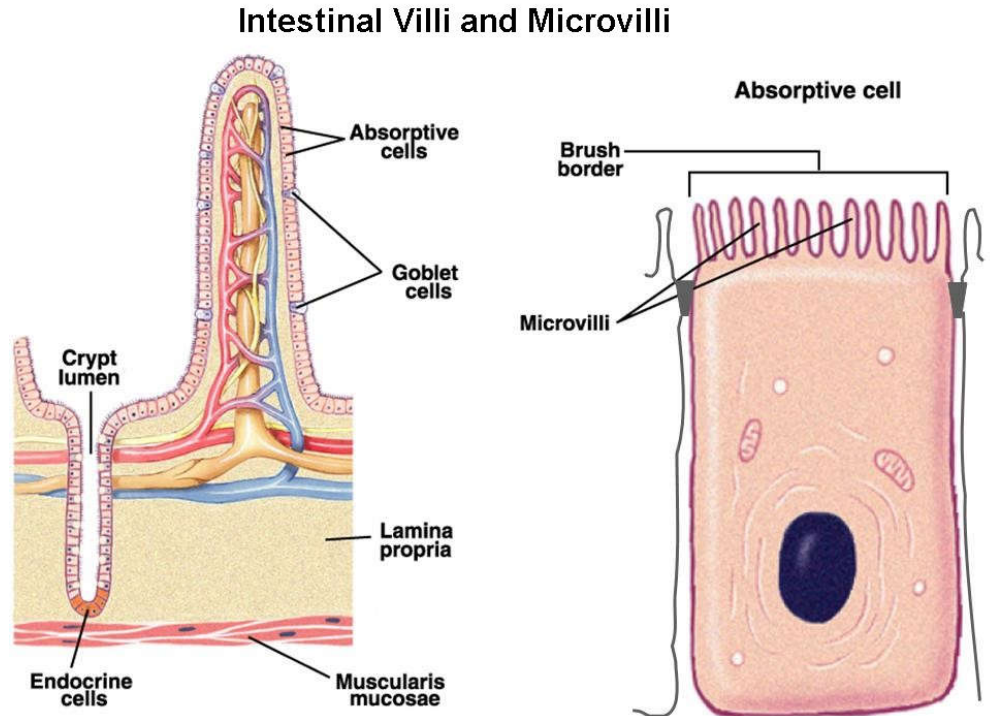
- Tip 1 viruslar;
 - Rota/corona/adeno/astro/calici
 - generalize enfeksiyon oluşturmazlar.
 - adenovirusların bazı suşları istisna
- Tip 2 viruslar;
 - Parvovirus ve BVD virusu
 - kript enterositlerini enfekte ederler ve generalize enfeksiyona neden olurlar.
- Tip 3 (Enterovirus ve reovirus) ve Tip 4 (hepatit virusları)
 - gaita ile saçılmalarına rağmen diyare oluşturmazlar
 - barsak lenfoid hücreleri veya karaciğeri enfekte ederler

En önemlileri ve sık görülenleri

- Rotavirus (%45)
- Coronavirus (%12)
- Bovine viral diarrhoea virus (Persiste enf.)

Tip 1 Virusların Hücre Tropizmi

- Villus epitellerinin luminal yüzeylerini enfekte ederler
- fekal-oral yolla nakledilirler
- inkubasyon periyodu kısadır
- gaita ile bol miktarda saçılarak duyarlı hayvanları hızla enfekte ederler.
- Bu grup viruslardan bazıları, özellikle zarlı olanlar, aerosol yolla alınır ve ilk replikasyon yerleri oro-farenkstir.

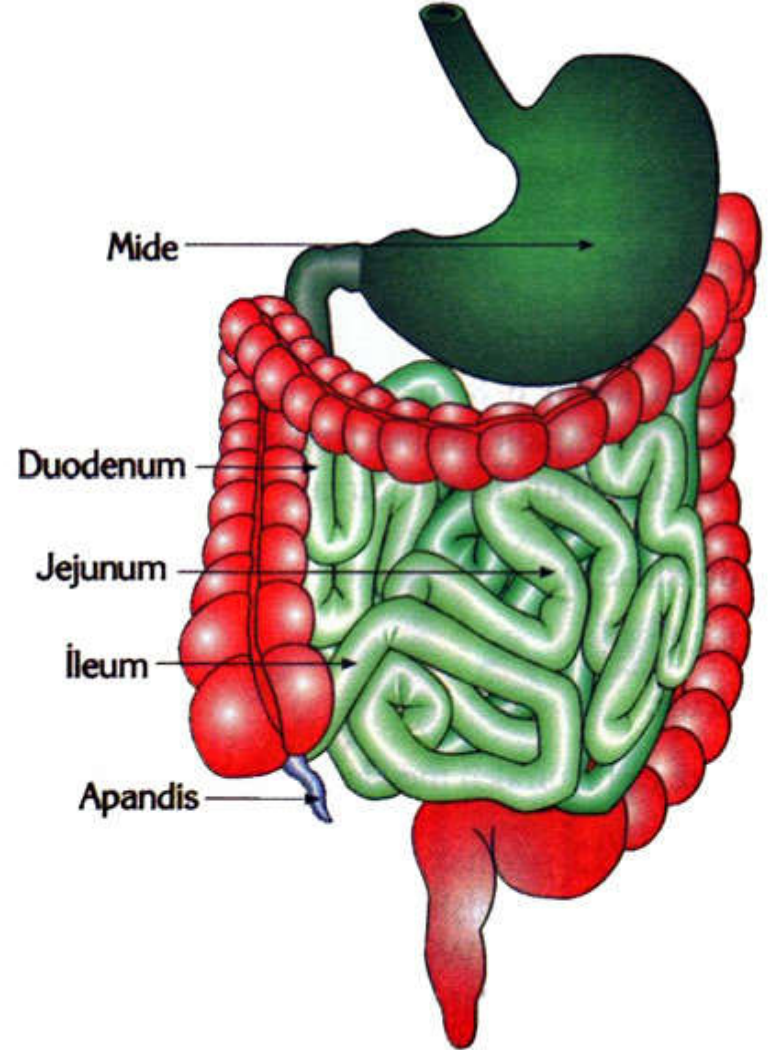


Tip 1 viruslar...

- Coronavirus ve Bredavirus
 - primer olarak orofarenkste çoğalır,
 - çoğalmayı takiben bol miktarda virus içeren mukusun yutulması ile ince barsakların enfekte older,
 - mukusun virusun mideden geçerken stabil kalmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir.

Tip 1 viruslar...

- Çoğu ince barsakların distalinde yaygın lezyon ve enfeksiyona neden olurlar.
- Rota ve coronaviruslar ince barsakların hemen hemen tamamını enfekte edebilir.

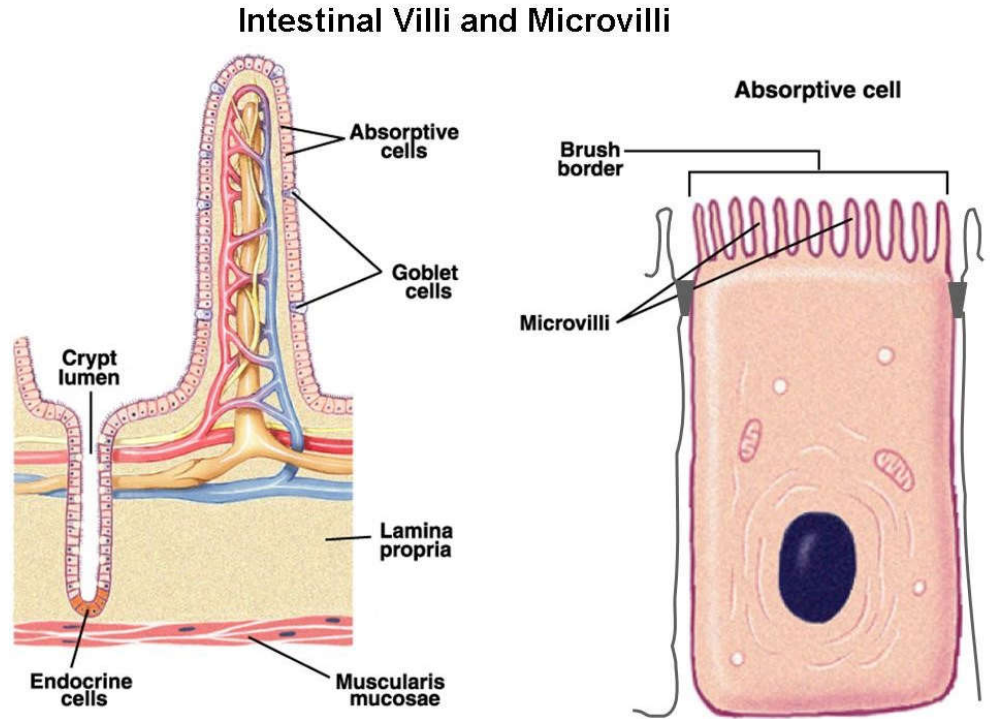


Tip 1 viruslar...

- Bovine adeno ve astrovirus
 - peyer plaklarında enfeksiyon ve lezyona neden olurlar.
- Astroviruslar buzağılarda diyare oluşturmaz.
 - Ancak peyer plaklarının bulunduğu bölgedeki villusların özelleşmiş epitel hücreleri olan **M hücrelerinde** çoğalırlar.
 - **M hücreleri antijenlerin lenfoid dokuya sunulmasında görevlidir.**
 - Bu hücrelerin yıkımı ile oluşan enfeksiyon sonucu barsak **immün sistemi zarar görmekte ve patojenlere duyarlı hale gelmektedir.**

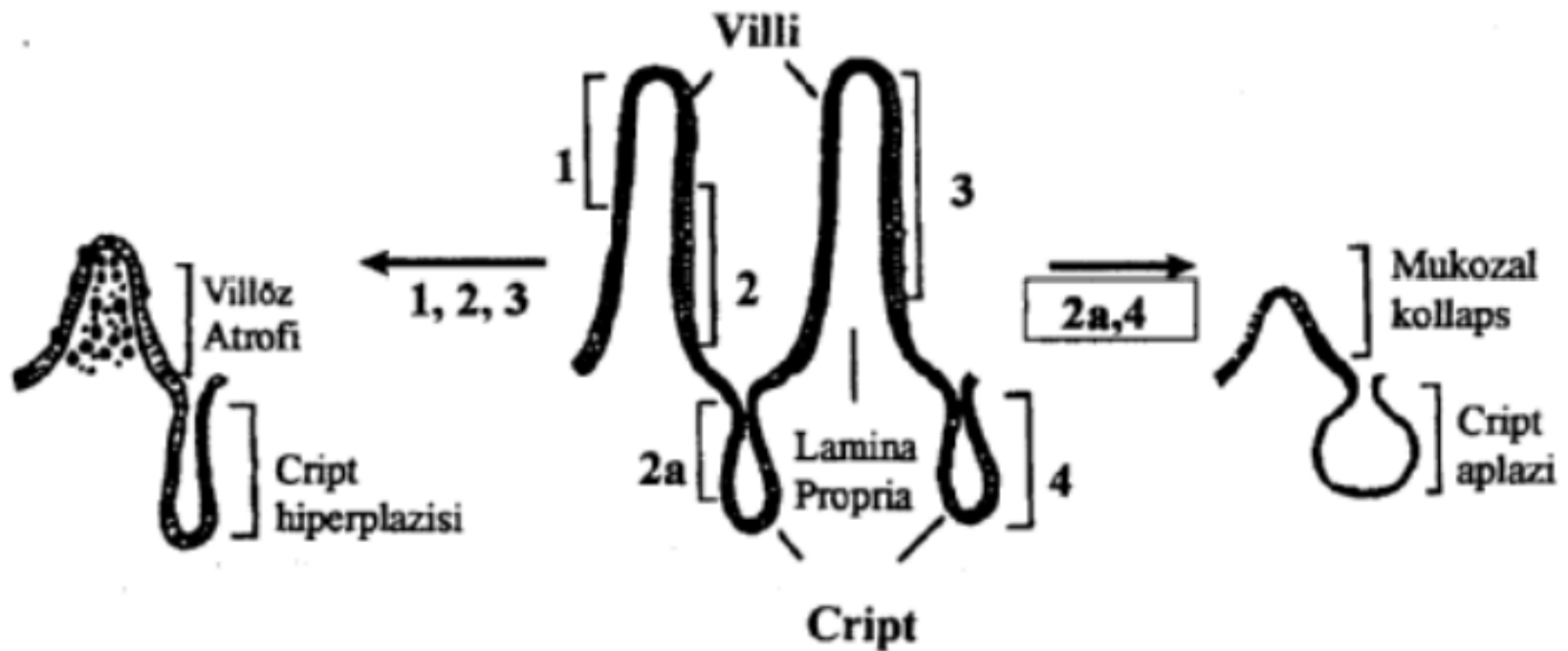
Tip 1 Viruslarının Patogenezi

- Villus enterositlerini enfekte ederek
 - füzyon ve
 - villöz atrofiye
- Olgun absorptif hücrelerin füzyonu ve atrofisi
 - barsaklarda absorpsiyon yüzeyi azalmasına
 - dehidrasyon sonucu ölümlere



- Bakteriyel diyareden farklı olarak viral diyarelerde **enterositlerin morfoloji ve fonksiyonları bozulur.**
- Kaybolan enterositlerin yerini **kriptlerdeki olgunlaşmamış hücreler alır ve kript hiperplazisi** şekillenir.

Atrofi => Hiperplazi => Aplazi => Kollaps



- Rota ve astroviruslar
 - villusların apikal yarımını enfekte eder => hafif geçici diyare,
- Coronaviruslar
 - villusların tamamını enfekte eder => şiddetli villöz atrofi => şiddetli diyare,
- Villilerin tepesindeki epitel hücreler kriptlerden proliferen olan hücreler tarafından yenilenir.
- Yenilenme oranı gençlerde daha yavaştır.
- Bu nedenle de neonatal hayvanlar enfeksiyona karşı daha duyarlıdır.

Patogenezde lokalizasyonun etkisi...

- Virusların vertikal replikasyon alanlarından (villilerin bir kısmı veya tamamı) başka longitudinal replikasyon alanları da vardır.
- Barsakların belli bölgesinde çoğalan veya sadece enterositleri enfekte eden viruslar hafif atrofi sonucu hafif diyare oluşturur.
- Barsakları baştan başa enfekte eden viruslar şiddetli atrofi sonucu şiddetli diyare oluştururlar.

Virusun lokalizasyonu ile ilgili olarak...

Örneğin

- Astroviruslar
 - sınırlı replikasyon
 - az villöz atrofi
 -
- **Coronavirüsler**
 - **ince barsakların distal bölümü ve kolon boyunca tüm villus enterositlerini enfekte eder**
 - **Şiddetli villöz atrofi**
 - **Şiddetli diyare**
- Rotavirüsler
 - ince barsakların distal bölümünde enfeksiyon

Lezyonun lokalizasyonu ile ilgili olarak...

- Jejenum
=> Glikoz ve sodyum emilimi => epitel hasarı => çok şiddetli bir diyare
- Kolon
=> sodyum emilimi => epitel hasarı => şiddetli diyareye
- Rota/coronavirusun mix enfeksiyonu =>ince barsak ve kolon hasarı => çok şiddetli diyare

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 enteropatojen virusların barsaktaki replikasyon bölgeleri

Primer Replikasyon Bölgesi								
Vertikal			Longitudinal					
Virus	Villus	Yerleşim	Kript	D,J,İ	Kolon	Yayılım	Lezyon	Diyare
Coronavirus	+	Tam	±	J,İ	+	İlerleyen	J,İ,Kolon	Şiddetli
Bredavirus	+	Yan/tabani	+	J,İ	+	Odak-İlerleyen	J,İ,Kolon	Orta
Rotavirus	+	Tepe	-	J,İ	-	Odak-İlerleyen	J,İ	Hafif-orta
Adenovirus	+	Yan/tabani	-	İ	+	Odak	J,İ,Kolon	Orta
Calicivirus	+	Taban/tam	-	D,J	-	Odak-İlerleyen	D,J	Orta
Astrovirus	+	M hücresi	-	J,İ	-	Odak	Peyer Plak	Orta-Yok

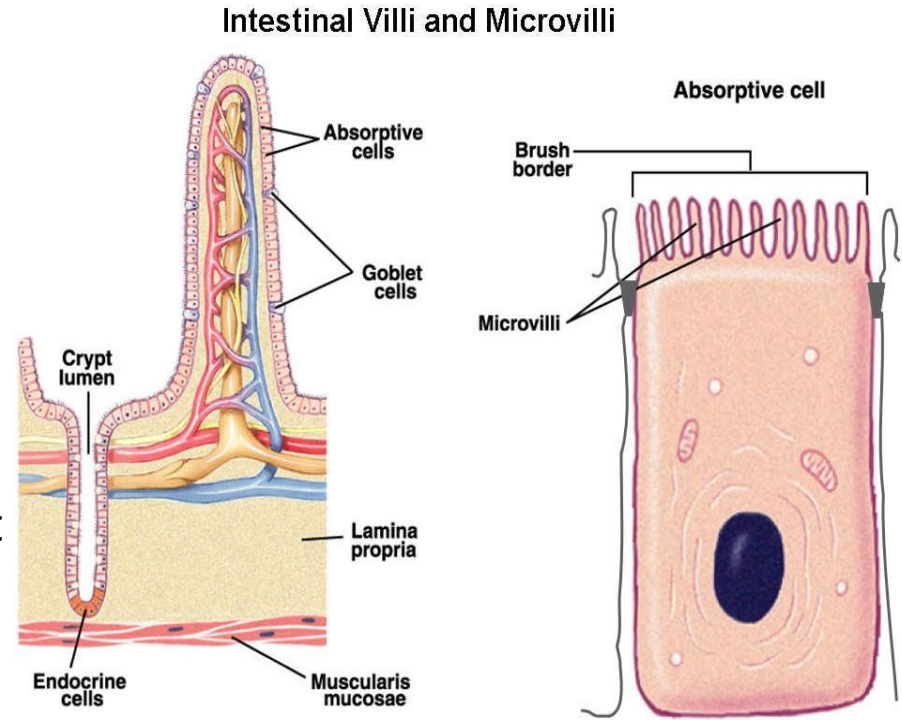
Tip 2 Viruslarının Hücre Tropizmi

- Respiratorik yol veya oral-fekal yolla alınırlar (Parvovirus ve BVDV)
- İlk replikasyon bölgesinden kan yolu ile **intestinal lenfoid doku, kript epitelleri** veya diğer ikincil replikasyon bölgelerine ulaşırlar.
- **Kript epitelleri ve lenfoid dokulara affinite göstermesinin nedeni bu hücrelerin hızlı mitoz yeteneğine sahip olmasıdır.**

Tip 2 Virusların Patogenezi

- **Kript epitellerinin** enfeksiyonu sonucu
 - Villus epitellerinin yenilenmesi engellenir
 - Villöz atrofi şekillenir
 - Enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak mukozal kollaps meydana gelir.
- **Lenfoid dokular**da çoğalmasına bağlı olarak
 - Lokal immün yanıt zayıflar
 - Olası immunsupresyon sonucu sekonder enfeksiyonlar

- İmmunsupresyon sonucu Tip 1 ve Tip 2 viruslarla mix enfeksiyonlar gelişebilir.
- Mix => morbidite ve mortalite ↑
- Örneğin;
 - Tip 1 enf. enfeksiyonunda villus epitellerinin yenilenmesi için kript hiperplazisi şekillenir.
 - Bu durum mitotik aktivitesi hızlı kript epitellerine affinitesi olan Tip 2 viruslar ile enfeksiyona predispozisyon oluşturabilir.



GASTROİNTESTİNAL KANALDA BAĞIŞIKLIK

- Barsaklardaki lenfoid organlar önemli rol oynamaktadır.
- Peyer plakları %80 B-hücreleri öncüleri ve %20 T-hücreleri öncülerini içerir.
- B-hücrelerinin büyük kısmı IgA, az bir kısmı IgM antikorlarını salgırlar .
- İmmunitede B hücrelerinin rolü T hücrelerinden fazladır.

- Barsaklarda ayrıca non-spesifik immun mekanizma vardır;
 - doğal öldürücü hücreler
 - makrofajlarla
 - lenfokinler
 - interferon.

- Bütün bu savunma mekanizmaları **doğumdan yaklaşık 3 hafta kadar sonra etkin hale geçer.**
- Bu yüzden yenidoğan hayvanlarda bu sistemin koruyucu etkinliğinden söz etmek mümkün değildir.
- Enfeksiyondan korunmasında **kolostrum** önemli bir rol oynamaktadır.
- Kolostral antikorların çoğu sirkülasyona girmektedir. Ancak lokal enfeksiyonlarda kan serumu antikor miktarından çok **barsak lumenindeki antikor miktarı önemlidir.**

- Birçok doğal enfeksiyonda kolostrumdaki antikor düzeyi yenidoğanları koruyucu düzeyde olmayabilir.
- Rota ve coronavirus enfeksiyonlarının kontrolünde annelerin doğum öncesi (son iki ayında),
- IBR, PI3, BRSV ve BVDV için tohumlama yada çiftleşme öncesi aşılanmaları,

kolostrum yüksek miktarda ve uzun süreli antikor oluşumunun sağlanmasına bağlı olarak yenidoğanlarda enfeksiyon insidensi ve etken saçılımının azaltılması tercih edilmelidir.

Teşekkürler

ahmet.sait@tarim.gov.tr