



DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2015; 29 (2): 129 - 135
<http://www.fusabil.org>

Ahmet Kürşat AZKUR¹
Şükrü TONBAK²

¹Kırıkkale Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Viroloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Viroloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Schmallenberg Virüsü

Schmallenberg virüsü (SBV) 2011 yılında Almanya'da sığırlarda ortaya çıkan hastalık tablosunun araştırılması sonucunda yeni keşfedilen bir virüsdür. SBV sığır, koyun, keçi, manda, geyik gibi evcil ve vahşi ruminantlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Ateş, süt veriminde azalma, ishal gibi klinik belirtilerin yanı sıra SBV'nin abort, ölü doğum ve konjenital malformasyonlara da neden olduğu saptanmıştır. SBV enfeksiyonu Avrupa ülkelerinin hemen hemen tamamında tanımlanmıştır. Türkiye'de yapılan SBV ile ilgili serolojik araştırma sonuçlarına göre sığırlarda %24.5, koyunlarda %39.8, keçilerde %2.8 ve mandalarda %1.5 oranında SBV seropozitifliği belirlenmiştir. SBV ile ilgili yapılan birçok araştırma mevcut olsa da yeni bir virüs olması nedeniyle SBV'nin epidemiyolojisi, genetiği ve moleküler patogenezi gibi konularda çok sayıda bilinmeyen noktanın aydınlatılması için detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Schmallenberg virüsü, abort, konjenital malformasyon.*

Schmallenberg Virus

Schmallenberg virus (SBV) is an emerging virus which was discovered from a disease of cattle in Germany in 2011. SBV causes infection in domestic and wild ruminants including cattle, sheep, goat, buffalo and deer. In addition to fever, reduced milk yield, diarrhoea, SBV also leads to abortion, stillbirths and congenital malformations. SBV infection is reported in almost every European country. According to serological data of SBV infection in Turkey, seropositivity rates are %24.5 in cattle, %39.8 in sheep, % 2.8 in goat and %1.5 in Anatolian water buffalo. Even though there are many researches about SBV, detailed investigations are necessary to understand epidemiology, genetics and molecular pathogenesis of SBV because of being newly emerged virus.

Key Words: *Schmallenberg virus, abortion, congenital malformation.*

Giriş

Almanya-Hollanda sınırında Schmallenberg kasabası ve civarında 2011 yılı Ağustos ve Eylül aylarında bir işletmede bulunan süt sığırlarında, hipertermi, süt veriminde düşüş ve sulu ishal ile karakterize klinik belirtilerin tespit edildiği bir salgın başlamıştır. Bu klinik belirtilere yeni doğan hayvanlarda malformasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu salgın yeni bir virüsün keşfine neden olmuştur. Keşif yukarıda sayılan belirtileri gösteren üç sığırın tam kanlarından DNA ve RNA izolasyonu sonrası oluşturulan havuzunun metagenomik analizi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yeni keşif edilen virüse ilk pozitif kan örneklerinin alındığı Schmallenberg kasabasının adı verildi. Friedrich-Loeffler enstitüsü tarafından yapılan bu metagenomik analiz ile birlikte, virüs hasta hayvanlardan izole edildi ve izolatların inokülasyonu genç sığırlarda hastalığa neden oldu ve virüs varlığı RT-PZR ve nötralizasyon ile teyit edilmiştir (1).

Bunyaviridae ailesindeki virüsler zarflı, segmentli, negatif veya ambisense polariteli tek iplikli RNA genomuna sahiptir (2). *Bunyaviridae* ailesi *Orthobunyavirus* (48 tür), *Hantavirus* (24 tür), *Nairovirus* (7 tür), *Phlebovirus* (9 tür) ve *Tospovirus* (9 tür) cinslerini kapsar (3). *Orthobunyavirus* cinsi altında 48 ayrı tür vardır ve bunlara Schmallenberg virüsü (SBV) eklenmiştir. Eski sınıflandırma sisteminde *Orthobunyavirus*ler nükleokapsit proteininin komplement fikzasyon testi analizi sonucunda, 18 ayrı serogrup altında incelenmişlerdir. Nötralizasyon ve hemaglutinasyon inhibisyon testlerinin de yapılması ile günümüzde *Akabane*, *Manzanilla*, *Oropouche*, *Sathuperi*, *Shamonda*, *Shuni* ve *Simbu* virüsler adı altında yedi ayrı türde incelenmektedir. Simbu serogrup altında 25 virüs vardır. Bunlardan *Akabane virüs* türü altında *Akabane virüs* (AKAV), *Shuni virüs* türü altında *Aino virüs* (AINOV), *Sathuperi virüs* türü altında bulunan *Douglas virüs* (DOUV) ve *Sathuperi virüs* (SATV) ve *Shamonda virüs* türü altında *Shamonda virüs* (SHAV) ve *Peaton virüsleri* sayılabilir. Bunların deneysel enfeksiyonlar ile gebe ineklerde malformasyona neden olduğu bildirilmiştir (3, 4).

Geliş Tarihi : 04.09.2014
Kabul Tarihi : 17.12.2014

Yazışma Adresi Correspondence

Ahmet Kürşat AZKUR
Kırıkkale Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Viroloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale - TÜRKİYE

azkurkursat@hotmail.com

Schmallenberg virüsün üç segmenti tespit edilmiş ve bunlar small (S), medium (M), large (L) olarak adlandırılmıştır. S segmentinin 830 nükleotid, M segmentinin 4415 nükleotid, L segmentinin ise 6865 nükleotid uzunluğuna sahip olduğu görülmüştür (1, 5).

BLAST ile dizilim analizi yapıldığında SBV S segmenti %97 oranında Shamonda virüsün S segmentine, M segmenti %71 oranında Aino virüsün M segmentine, L segmenti %69 oranında Akabane virüsün L segmentine benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Schmallenberg virüsünün simbu serogrubu içerisinde bulunduğu bildirilmiştir (2). Daha sonra bu çalışmanın bir benzeri yapıldığında sonuçlar teyit edilmiş ve metagenomik analiz için örnekte yüksek miktarda RNA molekülünün var olması gerekliliği SBV modelinde tartışılmıştır (6).

Virüsün keşif edildiği ilk SBV S segmenti ile, M segmentinin kısmi analizi yapılarak filogenetik analiz yapılmıştır (1). Yanase ve arkadaşları ise tam S ve M segmenti ile L segmentinin kısmi nükleotid dizilimine göre yeni bir filogenetik analiz gerçekleştirmişlerdir. Bu analizin neticesinde SBV M segmentinin DOUV ile SATV virüsünün M segmentine yüksek oranda benzerliği, SBV'nin S ve L segmentinin nükleotid diziliminin ise SHAV'a benzediği gösterilmiştir. Bu bulgu SBV'nin SATV'dan M segmentini ve SHAV'dan L ve S segmentini alan bir reassortment neticesinde oluştuğunu göstermiştir (4). Diğer çalışmada yapılan filogenetik analiz neticesinde ise Yanase ve arkadaşlarının verileri ile uyuşmayan sonuçlar açığa çıkmıştır (5). Virüsün keşfinden sonra genom üzerindeki mutasyonların değerlendirilmesinde coğrafik özellikler ve konak ilişkisi göz önüne alındığı zaman SBV genomu üzerinde en fazla mutasyon M segmenti üzerinde tespit edilmiştir. SBV S segmentinin ise daha korunmuş bir bölge olduğu bildirilmiştir (7). Bu çalışma sonuçlarını teyit eden diğer araştırmada M segmentinde yüksek mutasyon bulunmuş ve bunun 1394'üncü nükleotid ile 2562'nci nükleotidler arasında olduğu gösterilmiştir (8).

Orthobunyavirüslerin S segmenti nükleokapsit (N) proteini ile yapısal olmayan proteinleri kodlamaktadır (9, 10). Orthobunyavirüslerin S segmentinden kodlanan N proteinlerinin IFN- α ve IFN- β sentezini inhibe ederek hücrel mRNA sentezini engelledikleri rapor edilmiştir. SBV reverse genetik veya rescue sistemi çalışmaları neticesinde, SBV S segmentinden kodlanan N proteinin diğer ortobunyavirüsler içerisinde yer alan bunyamvera virüsü gibi, interferon antagonisti olarak görev yaptığı bildirilmiştir (3). Diğer benzer çalışmada ise, SBV'nin interferon antagonisti rolünü IFN- β sentezi üzerinden uyguladığı gösterilmiştir (2). Orthobunyavirüslerin N proteininin enfekte hücrelerde en fazla belirlenen protein olduğu ve viral replikasyon ile transkripsiyonda görev alan ribonükleoprotein kompleksinde (RNP) yer aldığı bilinmektedir. SBV N proteininin de viral transkripsiyon ile replikasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (3, 11, 12). RNP'nin nükleokapsit ve viral glikoproteinler aracılığı ile yeni virüs partiküllerinin oluşması için segmentlerin paketlenmesinde rol aldığı bilinmektedir (9). SBV N

proteinin viral kapsidlemadaki rolü ve RNA etkileşimi de gösterilmiştir (12, 13).

Orthobunyavirüslerin M segmenti Gn ve Gc diye iki yapısal ve bir yapısal olmayan protein kodlamaktadır. Orthobunyavirüslerde Gn ve Gc proteinlerinin reseptöre bağlanmada ve hücreye girişte rol oynadıkları bilinmektedir. Simbu serogruplarda N proteinine karşı çapraz reaksiyonlar oluşur iken, Gn ve Gc proteinlerine karşı oluşan antikorlar cins hatta tür spesifiktir (14). SBV'de M segmentinde yüksek mutasyon içeren bölgeler tespit edilmiştir (7, 8). Bu mutasyonların M segmenti Gc proteinin N terminusuna yakın olduğu ve bu bölgenin SBV'nin immün sistemden kaçışında veya hücre tropizminin adaptasyonunda rol oynadığı önerilmiştir (8).

Orthobunyavirüslerin L segmenti RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRP) kodlar. Bu üç farklı kategoride RNA üretir. Bunlar genomik RNA (gRNA), mesenger RNA (mRNA) ve komplementer RNA (complementary RNA-cRNA) olarak adlandırılır (15). Bütün negatif sarmallı RNA virüslerde olduğu gibi, SBV RdRP mRNA'sı da transkripsiyonun başlaması için şapka çalma (cap snatching) mekanizmasını kullanır (10, 15).

Schmallenberg virüs ile enfekte sığırlarda hipertermi, süt veriminde düşüş ve sulu ishal ile karakterize klinik belirtiler gözlenmiştir (1). Koyunlarda yapılan deneysel enfeksiyonlarda klinik belirtilerin sığırlara benzer olduğu tespit edilmiştir. Fakat koyunlarda iştahsızlık veya depresyon ve ateş ile karakteristik bir seyir belirlenmemiştir (16).

SBV genomu RT-PZR ile aborte ve ölü doğmuş kuzu, oğlak ve buzağılarda tespit edilmiştir (17, 18, 19). SBV'nin kuzu ve buzağı fütusunda serebrum ve spinal kortta en yüksek yükte bulunduğu real time RT-PZR ile teyit edilmiştir. Aynı çalışmada örnek almanın daha kolay ve ucuz olduğu dış plasental sıvı ve göbek kordonunda da virüsün real time RT-PZR ile saptandığı gösterilmiştir (20). Mandibula kısalığı (brachygnathia inferior), artrogripozis (arthrogryposis), ankilozis (ankylosis), tortikolliz (torticollis), skolyoz (scoliosis), hidranensefali (hydranencephaly) ve porensfali belirtisi gösteren aborte kuzu fütuslarında SBV genomu belirlenmiştir (17, 19, 21). Ölü doğan keçi ve/veya buzağılarda da benzer semptomlar gözlenmiştir (17, 22). SBV'nin beyin en çok temporal ve parietal loblarını etkilediği tespit edilmiştir. Merkezi sinir sisteminde meydana gelen hemorajiler ile ilgili olarak hemosiderozis, mineralizasyon ve damarlarda meydana gelen bozukluklar por ve hidranensefalinin nedeni olarak görülmektedir. Bu tip patolojik durumların tip I porensfali tablosu ile örtüşmekte olduğu görülmüştür. SBV'nin beyin dokularında bulunduğu kantitatif immünohistokimyasal metot ile gösterilmiştir. Beyin dokusuna en çok CD3 pozitif T hücre infiltrasyonunun olduğu, bunu CD79 α pozitif B hücreleri ve CD68 pozitif makrofajların takip ettiği gösterilmiştir (23). Yapılan bu çalışmada elde edilen veriler ile NIH swiss farelerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar uyumlu olarak tespit edilmiştir (23, 24).

Diğer simbuserogrup virüslerden farklı olarak SBV'nin daha uzun süre fötusta var olduğu rapor edilmiştir (22). SBV mRNA'sı varlığı *in situ* hibridizasyon ile kuzu ve buzağı fötüsüne ait nöron hücrelerinin içerisinde gösterilmiştir (25). Regge ve arkadaşları buzağı ve kuzu ölü doğum, abort vakalarında SBV genomunun en fazla beyin dokusunda bulunduğunu rapor etmişlerdir. Aborte kuzuların göğüs boşluğundaki sıvıda nötralize antikorların varlığı hem SBV RT-PZR pozitif hem de negatif örneklerde tespit edilmiştir (26).

Schmallenberg virüsün keşfinden sonra birçok Avrupa ülkesi hastalığın varlığını rapor etmiştir. Hollanda'da Kasım 2011-Ocak 2012 aylarında 1123 sığır serumunda SBV'ye karşı antikor varlığı virüs nötralizasyon testi ile araştırıldığında seroprevalansın %72,5 olduğu bildirilmiştir (27). Belçika'da yapılan çalışmada (28) virüsün rapor edildiği 2011 yılından önce SBV özgül antikor varlığı ELISA ile araştırılmıştır. SBV antikorlarının varlığı sığırlarda tespit edilememesine rağmen ilerleyen zaman diliminde seropozitifliğin hızlı bir şekilde arttığı ortaya konulmuştur. 2 Nisan ve 21 Ağustos 2012 arasında yapılan çalışmalarda (29, 30) SBV'nin varlığı, Danimarka, Almanya, İsviçre, Hollanda, Belçika, İngiltere, Fransa, Lüksemburg, İtalya ve İspanya 5000'den fazla çiftlikte teyit edilmiştir. En yüksek seroprevalans Almanya ve Hollanda'da görülmüştür. Yunanistan, Polonya, İsviçre ve İsviçre'de SBV'nin varlığı koyun, sığır ve sivrisineklerde rapor edilmiştir (24, 31-34). Keçilerde SBV seropozitiflik oranı Almanya'da %0-93 arasında, Hollanda'da %43 olarak bulunmuştur (35, 36). SBV'ye karşı antikorlar koyun, sığır, keçi, bizon (manda) ve geyiklerde belirlenmiştir (32, 37-41). Ülkemizde ise virüs ile kapsamlı ilk çalışma Azkur ve ark. (38) tarafından yapılmıştır. Çalışmada (38) virüsün ülkemizde yaygın olarak varlığı ELISA ile gösterilmiştir. Ülkemizde SBV seroprevalans oranları koyunlarda %39,8, sığırlarda %24,5, keçilerde %2,8 ve mandalarda ise %1,5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde elde edilen sonuçlara uyumlu sonuçlar İspanya'da yapılan bir çalışma ile teyit edilmiştir (37). Afrika'da (Mozambik'te) sığır, koyun ve keçilerdeki SBV varlığı bildirilmiştir (42). Türkiye'de SBV genom varlığı da real time RT-PZR ile bir kuzu ve buzağı fötüslerinde teyit edilmiştir (43). Azkur ve ark. (38) SBV enfeksiyonunun 2011 yılından önce var olduğunu iddia eden serolojik verilerini paylaşmışlardır. Almanya'da bir grup ise 1961-2010 yılları arasında topladıkları tüm beyin dokularında SBV genomunu aradılar fakat tespit edemediklerini bildirdiler (38, 44). Ülkemizde farklı çiftliklerdeki döl tutmayan (repeat breeder) farklı ırk ineklere ait kanlar ELISA ile incelenmiş ve seropozitivite oranı %43,52 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada ırklar arasındaki seropozitiflik oranı da karşılaştırılmış ve en yüksek oranın %78,95 Simmental ırkı ineklerde olduğu bildirilmiştir (45). SBV boğa spermalarının tüm semende, seminal plasmada ve seminal hücre fraksiyonunda da tespit edilmiştir. Aynı çalışmada farklı RNA izolasyon metodları karşılaştırılmıştır. Semen içerisinde belirlenen SBV-RNA'sı SBV viremisinden bağımsız olarak bulunmuştur. Boğaların virüsü uzun dönem saçma potansiyeli

içerisinde oldukları bildirilmiştir (46). Sonrasında enfekte boğa spermaları ile suni tohumlama yapılan ineklerin kanında viremiye yol açtığı ve bunun da vektör ile hastalığın taşınmasını kolaylaştırıldığı belirtilmiştir (47). Deneysel enfeksiyon sonrası boğa spermalarında virüsün tespit edildiği başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (48). Enfeksiyöz SBV'nin semen ile yayıldığı yapılan deneysel bir çalışmada gösterilmiştir. SBV seropozitif boğalardan toplanan semenler real time RT-PZR ile SBV genom varlığı yönünden incelenmiş ardından farelere inokule edilmiştir. İnokulasyondan 2-3 hafta sonra farelerde SBV seropozitifliği ve genomu belirlenmiş fakat klinik değişiklik saptanmamıştır (49). İsviçre'de yapılan diğer bir çalışmada ise SBV'ye karşı antikor köpeklerde tespit edilmiştir. Köpeklerin de SBV'nin epidemiyolojisinde rol oynayabileceği speküle edilmiştir (50). Daha sonra Fransa'da yapılan çalışmada nörolojik bozukluk gösteren eniklerin beyinlerinde SBV genomu tespit edilmiştir. İlâveten virüse karşı oluşan özgül antikorlar virüs nötralizasyon testi ile tespit edilmiştir. Bu virüslerin anneden eniklere maternal olarak geçtiği iddia edilmiştir (51).

Almanya'da SBV enfeksiyonunun belirlendiği ve risk altında olduğu şüphe edilen 60'ın üzerindeki çobandan serum toplanmış ve immünoflorensans tekniği ile SBV özgül antikor ve serumdan real time RT-PZR ile virüs genomu aranmıştır. Fakat insanlarda SBV'ye ait herhangi bir ipucu bulunamamıştır (21). Diğer benzer çalışmada ise, 301 insan serumunda virüs nötralizasyon testi ile SBV özgül antikor aranmış fakat tespit edilememiştir (52).

Hastalığın bulaşmasında sivrisinekler ile taşınmanın önemli olduğu gösterilmiştir (1, 53). SBV etkeninin sivrisinekler ile taşındığı ilk izolasyon çalışmasında belirlenmesine rağmen tam olarak hangi sivrisinek türlerinin taşınmada rol aldığı araştırılmaya devam edilmiştir. Bu bağlamda Belçika'da *Culicoides obsoletus* türü sivrisinekte real time RT-PZR ile SBV genomu belirlendi ve virüsün keşif edildiği ilk çalışmanın bu konu hakkındaki verisi teyit edilmiştir. Bu genomun koyun veya sığır kanından oluşabilecek bir kontaminasyondan kaynaklanmadığı gösterilmiştir (54). *C. obsoletus complex*, *C. dewulfi*, *C. chiopterus*, *C. scoticus*, *C. obsoletus sensu stricto*, *C. sonorensis*, *C. nubeculosus*, *C. pulicaris*, *C. punctatus*, *C. dewulfi*, *C. flavipulicaris* türlerinde SBV genomu belirlenmiştir (30, 55). SBV'nin *Aedes albopictus* ve *C. variipennis* hücre hatlarında sitopatik etki oluşturmadan ürediği görülmüştür (3, 56-58). Bununla beraber *C. sonorensis*'te SBV replikasyonu ve yayılması laboratuvar koşullarında gösterilmiştir (58). Avaritia subgenusunda %57 oranında SBV pozitiflik saptanmıştır (59). *C. punctatus* türünün SBV'yi taşıdığı Polonya'da gösterilmiştir (60). SBV'nin Hollanda, Fransa, Almanya, İngiltere'de kış ayında da persiste olduğunu gösteren araştırmalar olmasına rağmen, SBV'nin var olduğu bölgelerden kış ayında toplanan sivrisineklerde virüs tespit edilememiştir (57). Yapılan bir çalışmada SBV'nin sivrisinek KC ve Aag2 hücrelerinde RNA interferensi uyardığı tespit edilmiştir (61).

Schmallenberg virüsün tanısında ELISA, RT-PZR, virüs nötralizasyon gibi testler kullanılmaktadır (1, 14, 62). SBV antikorlarının belirlenmesi için prokaryotik sistemde açıklanan nükleokapsit proteinlerine karşı ELISA kiti geliştirilmiştir (24). Diğer bir grup ise SBV nükleoproteinine karşı monoklonal antikor geliştirmiş ve bunun SBV tanısında kullanılacağını iddia etmiştir (63). Diğer araştırmacılar SBV virüsünü ELISA pleytlerine bağlayarak başka bir kit geliştirmişlerdir. Bu kitin de son derece başarılı olduğu bildirilmiştir (48). Simbu serogrubuna ait virüslerin büyük bir çoğunluğunun belirlenmesi için pan-simbu-real time RT-PZR'nin geliştirilmesi için virüsün en çok korunmuş L segmentine özgül geliştirilen primer sisteminin başarılı olduğu bildirilmiştir. SBV genomunun belirlenmesinde ise S segmentinin hedef alınması önerilmiştir (64). SBV enfekte sığırlarda serum ve tam kanda virüsün tespiti sadece ilk bir hafta içerisinde yapılmıştır. Halbuki lenforetiküler sistemde enfeksiyonu takip eden beş hafta içerisinde bile virüs tespit edilmiştir. RT-PZR ile SBV genomunun tespitinde beyin, göbek kordonu önemli rol oynar iken kanda virüsün tespiti daha zor görünmektedir (65). Virüsün ilk izolasyonu için *Culicoides variipennis* larva hücreleri ile BHK-21 hücre hatları kullanılmıştır (1). Reverse genetik çalışmalarında BHK-21 hücre hattının virüsün en yüksek titrede üreten hücre hattı olduğu rapor edilmiştir. SBV'nin Vero E6 (maymun), CPT-Tert (koyun), BSR-T7/5 (hamster), HuH7 (insan) gibi hücre hatlarında da yüksek titrede üreme özelliği gösterdiği görülmüştür. İlaveten SBV'nin BHK-21 hücre hattında 3mm sınırlı plak fenotipi gösterdiği bildirilmiştir (3). Virüse karşı oluşan seropozitifliği belirlemek için içerisinde amino siyah boyamanın (amido black staining) olduğu virüs nötralizasyon testi geliştirilmiştir (62). Diğer bir çalışmada ise Vero hücrelerinde kristal vyolet ile virüs nötralizasyon testinin geliştirilme protokolü araştırmacılar ile paylaşılmıştır (66). ELISA sonuçlarının bazı laboratuvarlar pozitif bazıları şüpheli olarak sonuç vermişlerdir. SBV teşhisi için VN testinin sensitivitesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve standart test olarak önerilmiştir. Ayrıca SBV teşhisinde Avrupa'daki farklı veteriner enstitülerinin verdiği sonuçların laboratuvarlar arası uyumluluk gösterdiği ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (67). İneklerde ve buzağılarda SBV'ye karşı oluşan antikorların kanda ne kadar süre kaldığı araştırılmıştır. Buzağıların 5-6 aylık iken seronegatif hale geldikleri ve yaklaşık 6 aylık yaşta aşılama yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir. SBV ile doğal enfekte ineklerin ise en az iki yıl SBV antikorlarına sahip oldukları tespit edilmiştir (68).

Kuzu ve buzağılarda virüsün immünopatolojisini çalışmak son derece güç, masraflı ve fazlası ile emek istemektedir. Bu yüzden araştırmacılar SBV için deney modeli geliştirmeye yönelmişlerdir. C57BL/6 tabanlı tip I interferon alfa reseptör knock out fareler, 8×10^4 DKID₅₀ ile deri altından enfekte edildiklerinde ağırlık kaybı, şiddetli klinik belirtiler, pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik, hemorajiler ve ölüm ile seyir eden hastalık tablosu göstermişlerdir (69). Yeni doğan 3-18 günlük NIH-Swiss farelerinde SBV'nin letal enfeksiyona yol açtığı

görülmüştür. Bu çalışma ile bir önceki çalışmada elde edilen veriler geliştirilmiş ve teyit edilmiştir (2).

Hastalığın koruma ve kontrol stratejilerinde sivrisinekler ile taşınan mavi dil ve akabane enfeksiyonlarında olduğu gibi sivrisinekler ile mücadele önemli rol oynayacaktır. SBV'nin yayılmasında sivrisineklerin rolünün hayvan hareketlerinden daha önemli olduğu yapılan modellemelerinde tahmin edilmektedir (70). Mavi dil (Mavi dil serotip 8) ve SBV hastalıklarının patojenesi karşılaştırıldığında SBV'nin daha az şiddetli seyrettiği tartışılmıştır (71). SBV ile mücadelede meteorolojik veriler de dikkate alınmalıdır. Özellikle virüsü taşıyan vektörlerin bulunduğu bölgelerde yoğun yağmurun etkenin taşınmasında rol oynadığı (sivrisineklerin yaşam alanlarını değiştirme ile) speküle edilmiştir. Zira yapılan çalışmalarda hastalığın insidens ve prevelansında mevsime bağlı değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir (2). Mavi dil hastalığının yayılma hızı günde 2-5 km arasında değişmektedir. 2011-2012 yılları arasında SBV'nin yayılma hızını anlamak için yapılan bilgisayar tabanlı analizler gerçekleştirilmiştir. Analizler neticesinde mavi dil virüsün SBV virüsü gibi saniyede 3-5 metre yayılma hızına sahip olduğu tahmin edilmiştir. Her iki viral enfeksiyonda da salgının başlangıcından 100 gün sonra salgına ait odakların azaldığı tespit edilmiştir (72). Nihai olarak SBV'ye karşı ticari bir aşı yeni geliştirilmiş ve piyasa sürülmüştür (73). Binari etilenimine ile inaktif edilmiş olan ve saponin ile alüminyum hidrokstitin adjuvant olarak kullanıldığı aşı denemesinin koyun ve sığırlara iki kez uygulandığında nötralizan antikor gelişimine yol açtığı görülmüştür. Bu sonuç yapılan aşının hayvanlarda RNAemia'yı engellediği ve nötralizan antikor oluşuma yol açtığı belirtilmiştir. Ne var ki araştırmacılar tarafından prototip SBV inaktif aşısının fütüstaki malformasyonları veya abortları engelleyip engellemediğine dair deney dizayn edilmemiştir (74). Diğer araştırmacılar ise simbu serogrup içerisinde bulunan Akabane, Aino ve Chuzan virüsleri ile aşılamanın SBV'ye karşı koruma sağlayıp sağlamadığını araştırmıştır. Bu inaktif trivalent aşılamanın SBV'ye karşı nötralizan antikor oluşturmadığını göstermişlerdir. Bu çelişkiyi serolojik olarak çapraz reaksiyon gösteren bu virüslerin ayırımında komplemet fikzasyon testinin kullanıldığını ve bu testin ise nötralizan etkisi olmayan nükleoprotein antikorlarını da tespit etmesi ile açıklamışlardır (75, 76).

Viral hastalıklarda abortlardan kaynaklanan ekonomik kayıplar önemlidir. Mavi dil virüsü veya akabane gibi sivrisinekler ile taşınan hastalıklar model alınarak yapılan bilgisayar stimülasyonu epidemiyolojik çalışmalarda SBV'nin gelecekte daha büyük ekonomik kayıplara yol açacağı iddia edilmiştir (53). Bununla birlikte SBV mavi dil serotip 8'in 2006-2009 yılları arasında kuzey 60° enlemde yapmış olduğu salgının daha kuzeyinde var olduğu görülmüştür (77). Günde ortalama 25.6 kg süt veren bir ineğin SBV enfeksiyonundan sonra süt verimi günde yaklaşık 1.71 kg azaldığı tespit edilmiştir. Hastalığın en az inek başına bir ayda ortalama 30 kg süt kaybına neden olduğu bildirilmiştir (78). SBV hastalığı önemli ekonomik kayıplara neden olmuştur. Belçika'da yapılan bir çalışmada SBV'nin üreticiye maliyeti

hesaplandığında, birey bazlı tedavinin maliyetlerinin 40 ile 200 Avro arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir (79).

Sonuç olarak SBV'nin kontrol ile mücadele programlarında sivrisinekler ile mücadele, ülkeler arası

hayvan hareketlerinin kısıtlanması önem arz etmektedir. Akabane ile Mavi dil serotip 8'de kullanılan kontrol ile mücadele stratejilerinden elde edilen tecrübelerin SBV'de kullanılması tavsiye edilmektedir.

Kaynaklar

- Hoffmann B, Scheuch M, Hoper D, et al. Novel orthobunyavirus in cattle, Europe, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 469-472.
- Varela M, Schnettler E, Caporale M, et al. Schmallenberg virus pathogenesis, tropism and interaction with the innate immune system of the host. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003133.
- Elliott RM, Blakqori G, van Knippenberg IC, et al. Establishment of a reverse genetics system for Schmallenberg virus, a newly emerged orthobunyavirus in Europe. *J Gen Virol* 2013; 94: 851-859.
- Yanase T, Kato T, Aizawa M, et al. Genetic reassortment between Sathuperi and Shamonda viruses of the genus Orthobunyavirus in nature: Implications for their genetic relationship to Schmallenberg virus. *Arch Virol* 2012; 157: 1611-1616.
- Goller KV, Hoper D, Schirmeier H, Mettenleiter TC, Beer M. Schmallenberg virus as possible ancestor of Shamonda virus. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1644-1646.
- Rossee T, Scheuch M, Hoper D, et al. DNase SIPA-next generation sequencing confirms Schmallenberg virus in Belgian field samples and identifies genetic variation in Europe. *PLoS One* 2012; 7: e41967.
- Fischer M, Hoffmann B, Goller KV, et al. A mutation 'hot spot' in the Schmallenberg virus M segment. *J Gen Virol* 2013; 94: 1161-1167.
- Coupeau D, Claine F, Wiggers L, Kirschvink N, Muylkens B. In vivo and in vitro identification of a hypervariable region in Schmallenberg virus. *J Gen Virol* 2013; 94: 1168-1174.
- Ariza A, Tanner SJ, Walter CT, et al. Nucleocapsid protein structures from orthobunyaviruses reveal insight into ribonucleoprotein architecture and RNA polymerization. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 5912-5926.
- Eifan S, Schnettler E, Dietrich I, Kohl A, Blomstrom AL. Non-structural proteins of arthropod-borne bunyaviruses: Roles and functions. *Viruses* 2013; 5: 2447-2468.
- Dong H, Li P, Elliott RM, Dong C. Structure of Schmallenberg orthobunyavirus nucleoprotein suggests a novel mechanism of genome encapsidation. *J Virol* 2013; 87: 5593-5601.
- Shepherd DA, Ariza A, Edwards TA, et al. Probing bunyavirus N protein oligomerisation using mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2014; 28: 793-800.
- Dong H, Li P, Bottcher B, Elliott RM, Dong C. Crystal structure of Schmallenberg orthobunyavirus nucleoprotein-RNA complex reveals a novel RNA sequestration mechanism. *RNA* 2013; 19: 1129-1136.
- van der Heijden HM, Bouwstra RJ, Mars MH, et al. Development and validation of an indirect Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies against Schmallenberg virus in blood samples from ruminants. *Res Vet Sci* 2013; 95: 731-735.
- Coupeau D, Claine F, Wiggers L, et al. Characterization of messenger RNA termini in Schmallenberg virus and related Simbuviruses. *J Gen Virol* 2013; 94: 2399-2405.
- Wernike K, Hoffmann B, Breard E, et al. Schmallenberg virus experimental infection of sheep. *Vet Microbiol* 2013; 166: 461-466.
- Herder V, Wohlsein P, Peters M, Hansmann F, Baumgartner W. Sallient lesions in domestic ruminants infected with the emerging so-called Schmallenberg virus in Germany. *Vet Pathol* 2012; 49: 588-591.
- Muskens J, Smolenaars AJ, van der Poel WH, et al. Diarrhea and loss of production on Dutch dairy farms caused by the Schmallenberg virus. *Tijdschr Diergeneesk* 2012; 137: 112-115.
- van den Brom R, Lutikholt SJ, Lievaart-Peterson K, et al. Epizootic of ovine congenital malformations associated with Schmallenberg virus infection. *Tijdschr Diergeneesk* 2012; 137: 106-111.
- Bilk S, Schulze C, Fischer M, et al. Organ distribution of Schmallenberg virus RNA in malformed newborns. *Vet Microbiol* 2012; 159: 236-238.
- Ducomble T, Wilking H, Stark K, et al. Lack of evidence for Schmallenberg virus infection in highly exposed persons, Germany, 2012. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1333-1335.
- Garigliany MM, Hoffmann B, Dive M, et al. Schmallenberg virus in calf born at term with porencephaly, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1005-1006.
- Herder V, Hansmann F, Wohlsein P, et al. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One* 2013; 8: e62939.
- Breard E, Lara E, Comtet L, et al. Validation of a commercially available indirect ELISA using a nucleocapsid recombinant protein for detection of Schmallenberg virus antibodies. *PLoS One* 2013; 8: e53446.
- Hahn K, Habierski A, Herder V, et al. Schmallenberg virus in central nervous system of ruminants. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 154-155.
- De Regge N, van den Berg T, Georges L, Cay B. Diagnosis of Schmallenberg virus infection in malformed lambs and calves and first indications for virus clearance in the fetus. *Vet Microbiol* 2013; 162: 595-600.
- Elbers AR, Loeffen WL, Quak S, et al. Seroprevalence of Schmallenberg virus antibodies among dairy cattle, the Netherlands, winter 2011-2012. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1065-1071.

28. Garigliany MM, Bayrou C, Kleijnen D, Cassart D, Desmecht D. Schmallenberg virus in domestic cattle, Belgium, 2012. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1512-1514.
29. Beer M, Conraths FJ, van der Poel WH. 'Schmallenberg virus'--a novel orthobunyavirus emerging in Europe. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1-8.
30. De Regge N, Deblauwe I, De Deken R, et al. Detection of Schmallenberg virus in different *Culicoides* spp. by real-time RT-PCR. *Transbound Emerg Dis* 2012; 59: 471-475.
31. Chaintoutis SC, Kiossis E, Giadinis ND, et al. Evidence of Schmallenberg virus circulation in ruminants in Greece. *Trop Anim Health Prod* 2014; 46: 251-255.
32. Doceul V, Lara E, Sailleau C, et al. Epidemiology, molecular virology and diagnostics of Schmallenberg virus, an emerging orthobunyavirus in Europe. *Vet Res* 2013; 44: 31.
33. Kaba J, Czopowicz M, Witkowski L. Schmallenberg virus antibodies detected in Poland. *Transbound Emerg Dis* 2013; 60: 1-3.
34. Larska M, Polak MP, Grochowska M, et al. First report of Schmallenberg virus infection in cattle and midges in Poland. *Transbound Emerg Dis* 2013; 60: 97-101.
35. Bouwstra RJ, Kooi EA, de Kluijver EP, et al. Schmallenberg virus outbreak in the Netherlands: routine diagnostics and test results. *Vet Microbiol* 2013; 165: 102-108.
36. Helmer C, Eibach R, Tegtmeyer PC, Humann-Ziehanck E, Ganter M. Survey of Schmallenberg virus (SBV) infection in German goat flocks. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2335-2345.
37. Astorga RJ, Reguillo L, Hernandez M, et al. Serosurvey on schmallenberg virus and selected ovine reproductive pathogens in culled ewes from southern Spain. *Transbound Emerg Dis* 2014; 61: 4-11.
38. Azkur AK, Albayrak H, Risvanli A, et al. Antibodies to Schmallenberg virus in domestic livestock in Turkey. *Trop Anim Health Prod* 2013; 45: 1825-1828.
39. Chiari M, Sozzi E, Zanoni M, et al. Serosurvey for schmallenberg virus in alpine wild ungulates. *Transbound Emerg Dis* 2014; 61: 1-3.
40. Larska M, Krzysiak M, Smreczak M, Polak MP, Zmudzinski JF. First detection of Schmallenberg virus in elk (*Alces alces*) indicating infection of wildlife in Bialowieza National Park in Poland. *Vet J* 2013; 198: 279-281.
41. Linden A, Desmecht D, Volpe R, et al. Epizootic spread of Schmallenberg virus among wild cervids, Belgium, Fall 2011. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 2006-2008.
42. Blomstrom AL, Stenberg H, Scharin I, et al. Serological Screening Suggests Presence of Schmallenberg Virus in Cattle, Sheep and Goat in the Zambezia Province, Mozambique. *Transbound Emerg Dis* 2014; 61: 289-292.
43. Yilmaz H, Hoffmann B, Turan N, et al. Detection and partial sequencing of Schmallenberg virus in cattle and sheep in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014; 14: 223-225.
44. Gerhauser I, Weigand M, Hahn K, et al. Lack of schmallenberg virus in ruminant brain tissues archived from 1961 to 2010 in Germany. *J Comp Pathol* 2014; 150: 151-154.
45. Risvanli A, Pestil Z, Azkur AK, et al. Seroprevalence of Schmallenberg virus in repeat breeder cows. *Online J Vet Res* 2013; 17: 432-435.
46. Hoffmann B, Schulz C, Beer M. First detection of Schmallenberg virus RNA in bovine semen, Germany, 2012. *Vet Microbiol* 2013; 167: 289-295.
47. Schulz C, Wernike K, Beer M, Hoffmann B. Infectious schmallenberg virus from bovine semen, Germany. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 338-340.
48. WH VDP, Parlevliet JM, Verstraten ER, et al. Schmallenberg virus detection in bovine semen after experimental infection of bulls. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 1495-1500.
49. Ponsart C, Pozzi N, Breard E, et al. Evidence of excretion of Schmallenberg virus in bull semen. *Vet Res* 2014; 45: 37.
50. Wensman JJ, Blomqvist G, Hjort M, Holst BS. Presence of antibodies to Schmallenberg virus in a dog in Sweden. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2802-2803.
51. Sailleau C, Boogaerts C, Meyrueix A, et al. Schmallenberg virus infection in dogs, France, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1896-1898.
52. Reusken C, van den Wijngaard C, van Beek P, et al. Lack of evidence for zoonotic transmission of Schmallenberg virus. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1746-1754.
53. Bessell PR, Searle KR, Auty HK, et al. Epidemic potential of an emerging vector borne disease in a marginal environment: Schmallenberg in Scotland. *Sci Rep* 2013; 3: 1178.
54. Rasmussen LD, Kristensen B, Kirkeby C, et al. *Culicoides* as vectors of Schmallenberg virus. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1204-1206.
55. Elbers AR, Meiswinkel R, van Weezep E, Kooi EA, van der Poel WH. Schmallenberg Virus in *Culicoides* Biting Midges in the Netherlands in 2012. *Transbound Emerg Dis* 2013; 28: 339-342.
56. Reeves WK, Miller MM. *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) is not a competent vector of Cache Valley virus (family Bunyaviridae, genus Orthobunyavirus). *Arch Virol* 2013; 158: 2175-2177.
57. Scholte EJ, Mars MH, Braks M, et al. No evidence for the persistence of Schmallenberg virus in overwintering mosquitoes. *Med Vet Entomol* 2014; 28: 110-115.
58. Veronesi E, Henstock M, Gubbins S, et al. Implicating *Culicoides* biting midges as vectors of Schmallenberg virus using semi-quantitative RT-PCR. *PloS One* 2013; 8: e57747.
59. De Regge N, Madder M, Deblauwe I, et al. Schmallenberg virus circulation in *Culicoides* in Belgium in 2012: Field validation of a real time RT-PCR approach to assess virus replication and dissemination in midges. *PloS One* 2014; 9: e87005.
60. Larska M, Lechowski L, Grochowska M, Zmudzinski JF. Detection of the Schmallenberg virus in nulliparous *Culicoides obsoletus/scoticus* complex and *C. punctatus*--the possibility of transovarial virus transmission in the midge population and of a new vector. *Vet Microbiol* 2013; 166: 467-473.

61. Schnettler E, Ratinier M, Watson M, et al. RNA interference targets arbovirus replication in *Culicoides* cells. *J Virol* 2013; 87: 2441-2454.
62. Loeffen W, Quak S, de Boer-Luijze E, et al. Development of a virus neutralisation test to detect antibodies against Schmallenberg virus and serological results in suspect and infected herds. *Acta Vet Scand* 2012; 54: 44.
63. Zhang Y, Wu S, Wang J, et al. Expression and purification of the nucleocapsid protein of Schmallenberg virus, and preparation and characterization of a monoclonal antibody against this protein. *Protein Express Purif* 2013; 92: 1-8.
64. Fischer M, Schirmeier H, Wernike K, et al. Development of a pan-Simbu real-time reverse transcriptase PCR for the detection of Simbu serogroup viruses and comparison with SBV diagnostic PCR systems. *Virol J* 2013; 10: 327.
65. Wernike K, Eschbaumer M, Schirmeier H, et al. Oral exposure, reinfection and cellular immunity to Schmallenberg virus in cattle. *Vet Microbiol* 2013; 165: 155-159.
66. Mansfield KL, La Rocca SA, Khatri M, et al. Detection of Schmallenberg virus serum neutralising antibodies. *J Virol Methods* 2013; 188: 139-144.
67. van der Poel WH, Cay B, Zientara S, et al. Limited interlaboratory comparison of Schmallenberg virus antibody detection in serum samples. *Vet Rec* 2014; 174: 380.
68. Elbers AR, Stockhofe-Zurwieden N, van der Poel WH. Schmallenberg virus antibody persistence in adult cattle after natural infection and decay of maternal antibodies in calves. *BMC Vet Res* 2014; 10: 103.
69. Wernike K, Breithaupt A, Keller M, et al. Schmallenberg virus infection of adult type I interferon receptor knock-out mice. *PLoS One* 2012; 7: e40380.
70. Gubbins S, Richardson J, Baylis M, Wilson AJ, Abrahantes JC. Modelling the continental-scale spread of Schmallenberg virus in Europe: Approaches and challenges. *Prev Vet Med* 2014; 116: 404-411.
71. Monaco F, Goffredo M, Federici V, et al. First cases of Schmallenberg virus in Italy: surveillance strategies. *Veterinaria Italiana* 2013; 49: 269-275.
72. Sedda L, Rogers DJ. The influence of the wind in the Schmallenberg virus outbreak in Europe. *Sci Rep* 2013; 3: 3361.
73. Westpoint Veterinary Group. "The World's First SBV Vaccination". <http://www.westpointfarmvets.co.uk/library/files/BovilisSBV.pdf/03.09.2014>.
74. Wernike K, Nikolin VM, Hechinger S, Hoffmann B, Beer M. Inactivated Schmallenberg virus prototype vaccines. *Vaccine* 2013; 31: 3558-3563.
75. Garigliany MM, Bayrou C, Kleijnen D, et al. Schmallenberg virus: a new Shamonda/Sathuperi-like virus on the rise in Europe. *Antiviral Res* 2012; 95: 82-87.
76. Hechinger S, Wernike K, Beer M. Evaluating the protective efficacy of a trivalent vaccine containing Akabane virus, Aino virus and Chuzan virus against Schmallenberg virus infection. *Vet Res* 2013; 44: 114.
77. Afonso A, Abrahantes JC, Conraths F, et al. The Schmallenberg virus epidemic in Europe-2011-2013. *Prev Vet Med* 2014; 116: 391-403.
78. Veldhuis AM, Carp-van Dijken S, van Wuijckhuise L, Witteveen G, van Schaik G. Schmallenberg virus in Dutch dairy herds: potential risk factors for high within-herd seroprevalence and malformations in calves, and its impact on productivity. *Vet Microbiol* 2014; 168: 281-293.
79. Martinelle L, Dal Pozzo F, Gauthier B, Kirschvink N, Saegerman C. Field veterinary survey on clinical and economic impact of Schmallenberg virus in Belgium. *Transbound Emerg Dis* 2014; 61: 285-288.