

Atlarda Hendra Virüs Enfeksiyonları

Ali GÜNGÖR^{1*}, Ayhan ATASEVER²

¹Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü, 80010, Osmaniye

²Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 38280, Kayseri

¹<https://orcid.org/0009-0008-7985-0986>

²<https://orcid.org/0000-0002-6327-1604>

*Sorumlu yazar: aligungor@osmaniye.edu.tr

Derleme

Makale Tarihiçesi:

Geliş tarihi: 16.02.2024

Kabul tarihi: 26.08.2024

Online Yayınlanma: 15.01.2025

Anahtar Kelimeler:

At

Hendra Virus

Brisbane

Vaskulit

ÖZ

Hendra virüs (HeV), 1994 yılında Avustralya'nın Queensland eyaletindeki Brisbane banliyösünde ortaya çıkan zoonotik paramyxovirüstür. HeV ilk olarak Avustralya'da atlarda ve insanlarda ölümcül bir solunum yolu hastalığı meydana geldikten sonra tanımlanmıştır. Meyve yarasaları (*Pteropus* spp.) doğal rezervuardır. Biyolojik güvenlik seviyesi-4 (BSL-4) patojenleri olarak kategorize edilen HeV atlarda, solunum ve nörolojik belirtilerle ilişkili şiddetli, genellikle ölümcül, ateşli bir hastalığa neden olur; insanlarda ise solunum ve nörolojik enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu makalede atlarda Hendra virüs hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Hendra Virus Infections in Horses

Reviews

Article History:

Received: 16.02.2024

Accepted: 26.08.2024

Published online: 15.01.2025

Keywords:

Horse

Hendra Virus

Brisbane

Vaskulitis

ABSTRACT

Hendravirüs (HeV) is a zoonotic Paramyxovirus that originated in suburban Brisbane, Queensland, Australia in 1994. HeV was first identified in Australia after a fatal respiratory illness occurred in horses and humans. Fruit bats (*Pteropus* spp.) is a natural reservoir. HeV, categorized as biological safety level-4 (BSL-4) pathogens, causes a severe, often fatal, febrile illness associated with respiratory and neurological symptoms in horses, while it is known to cause respiratory and neurological infections in humans. This article is intended to provide information about Hendravirüs in horses.

To Cite: Güngör A., Atasever A. Atlarda Hendra Virüs Enfeksiyonları. Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2025; 8(1): 463-471.

1. Giriş

Hendra virüsü (HeV) ilk olarak Eylül 1994'te Avustralya'nın Brisbane banliyösü Hendra'da, tek bir mülkte 20 atın 14'ünde şiddetli akut solunum yolu hastalığı ve yüksek ateş ile seyreden bir salgınının araştırılmasının ardından tanımlanmıştır. Etkilenen atlarla yakın temas öyküsü olan iki kişi enfeksiyona yakalanmıştır. Enfeksiyona yakalanan kişilerden birinin enfeksiyon başlangıcından sonraki bir hafta içinde öldüğü, diğer kişinin ise iyileştiği bildirilmiştir (Murray ve ark., 1995). Benzer bir tablo Mackay, Queensland, Avustralya'da Ağustos 1994'te iki at ve bir insanı içeren bir olay da meydana gelmiştir. Bu olay detaylı olarak araştırıldığında enfekte olan kişinin ölüm sebebinin tekrarlayan ensefalit kaynaklı

olduğu belirtilmiştir (Rogers ve ark., 1996). 1998 yılında Malezya yarımadasındaki bir çiftlikte domuzlarda ortaya çıkarak 105 kişinin ölümüyle ve bir milyondan fazla domuzun itlaf edilmesiyle sonuçlanan akut solunum yolu hastalığı salgınının özellikle HeV ilgili olduğu düşünülmektedir (Chua ve ark., 2000). Genel olarak, atlarda ve insanlarda mevcut yaklaşık vaka ölüm oranı sırasıyla %80 ve %60'tır. 1994 ve 2010 yılları arasında atlarda sporadik HeV salgını olmuş ve her biri en fazla beş atı içeren 14 olay belirlenmiştir. Hepsi Queensland kıyılarında veya Yeni Güney Galler'in kuzey-doğu bölgesinde meydana gelmiştir. 2011 ve 2019 yıllarındaki Britanya'nın batısındaki vakada dahil olmak üzere atlarda toplam 26 adet HeV enfeksiyonu durumu gerçekleşmiştir. 105 at ve 7 insanı içeren salgınlar, 4 insanın ölümüyle sonuçlanmıştır (Williamson ve ark., 2020; Yuen ve ark., 2021).

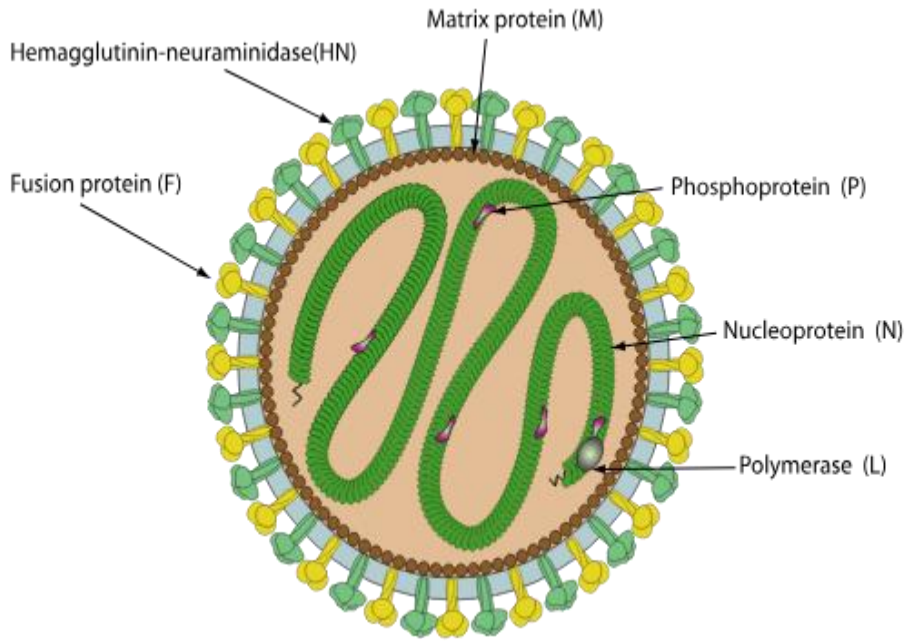


Şekil 1. HeV vakalarının 1994-2019 yılları arasındaki konumları (Williamson ve ark., 2020).

2. Etiyoloji

Paramyxoviridae ailesi içinde bulunan HeV zarlı olup, segmentsiz negatif polariteli, tek iplikli RNA genomuna sahiptir (Wang ve ark., 2000). Henipavirüs cinsinin her iki üyesi de (HeV ve Nipah virüs), tüm paramiksovirüs'lerde karakteristik bir özellik olan doğrusal bir ribonükleoprotein çekirdeğine (RNP) sahiptir. Yapısal olarak, ribonükleoprotein çekirdeği, nükleokapsid proteinlerin (N) bağlı olduğu tek iplikli bir genomik RNA molekülünden oluşur. Genomik RNA zinciri negatif polarite sergiler ve her altı nükleotit için genoma bir N bağlanır (Calain ve Roux, 1993). Virüsün şekli pleomorfiktir, segmentsiz

ve negatif iplikli RNA içerir (Khusro, 2020). Her bir Henipavirüs küresel veya filamentlidir, çapı 150-200 nm ve uzunluğu 10,040 nm'ye kadardır ve yüzey çıkıntularına sahiptir (Georgiev, 2009). HeV genomu yaklaşık olarak 18,234 nükleotit uzunluğundadır (Wang ve ark., 2000). Nükleoproteinler (N), daha küçük fosfoproteinler (P) ve büyük bir polimeraz protein (L), reseptör bağlayıcı glikoprotein (G) ve füzyon proteini (F) ile çevrili RNP çekirdeğini oluşturur (Bishop ve ark., 2005; Viralzone, 2024). G ve F proteinleri RNP çekirdeğinin yüzeyinde bulunur ve RNP çekirdeği ile birlikte, genomik RNA'nın haberci RNA'ya transkripsiyondan sorumludur (Wang ve ark., 2000). Viral zarfın altında bulunan ve RNP çekirdeğinden konak hücrelere salındığı bilinen matris proteini (M), HeV'nin yapısını tamamlar. HeV'nin genomları birçok yönden diğer paramiksoviruslerin genomlarına benzer olsa da, bazı farklı özellikler içermektedir. Bunlardan en belirgin olanı, öncelikle P ve L proteinlerine bağlı genom büyüklüğüdür. HeV'nin L proteininin dizilimi, korunmuş bir intergenik trinükleotid dizisi ortaya çıkarmıştır (Wang ve ark., 2000).



Şekil 2. Paramyxovirüs ailesinde virüs partikülü üzerinde bulunan yapılar (Viralzone, 2024).

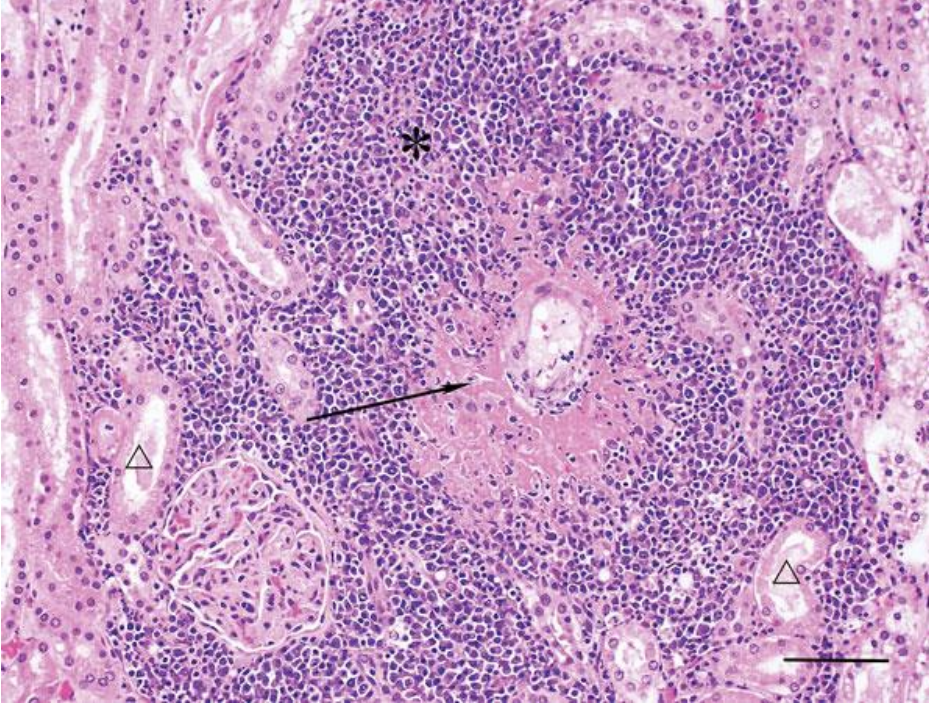
3. Patogenez ve Klinik Bulgular

HeV, insanlar da dahil olmak üzere çeşitli memeli türlerinde enfeksiyona neden olan bir paramyxovirüstür. Virüs, füzyon (F) ve bağlanma (G) glikoproteinlerinin koordineli işlevleri aracılığıyla konak hücrelerini enfekte eder. G glikoproteinleri ephrin B2 ve ephrin B3 yapılarının bağlanmasından sorumludur. Hücreleri, füzyon ve bağlanma glikoproteinlerinin aracılık ettiği pH'dan bağımsız bir membran füzyon işlemiyle enfekte ederler (Bishop ve ark., 2005). HeV ve Nipahvirus (NiV) gibi paramiksovirusler, hücreleri iki membran ekspre edilmiş yüzey glikoprotein sivri uçlarının aracılık ettiği pH'dan bağımsız bir füzyon olayı ile enfekte eder. Belirli bir virüse bağlı olarak, hemagglutinin-neuraminidaz proteini (HN) veya hemagglutinin proteini (H) aktiviteleri olmayan

glikoprotein (G) ve virüs ile konak hücre zarı arasındaki füzyonu kolaylaştıran bir füzyon glikoprotein (F) olarak belirlenmiştir (Bossart ve ark., 2007). HeV ve NiV'in erken karakterizasyonu, aynı konak hücresel tropizmlerle genetik olarak yakından ilişkili olduklarını ve son zamanlarda konak hücrelerin enfeksiyonu için ephrin B2 olarak bilinen aynı hücresel reseptörü kullandıklarını göstermiştir (Bishop ve ark., 2005). Ek olarak, yüksek dereceli dizi homolojisine sahip ilgili bir protein olan ephrin B3'ün de NiV için fonksiyonel bir reseptör olduğu gösterilmiştir (Negrete ve ark., 2005). Ephrin B2 ve ephrin B3, büyük bir tirozinkinaz reseptörleri ailesi olan Ephrin reseptörlerine bağlanan yüzey 8 ekspresyonlu glikoprotein ligandları ailesinin üyeleridir (Drescher ve ark., 2002). Ephrinler gelişim sırasında, özellikle sinir ve damar sistemlerinde kilit rol oynarlar (Heroult ve ark., 2006). EphrinB2'nin nöronlar, düz kas, arteriyel endotel hücreleri ve kılcal damarlarda fonksiyonel bir henipavirüs reseptörü olarak tanımlanması, çeşitli konakçı türlerde bu virüslerle enfeksiyonun neden olduğu tropizmi ve sonraki patojenik süreçlerin anlaşılmasında yardımcı olmuştur (Eaton ve ark., 2005). Atların HeV enfeksiyonuna yarasaların salgıları sonucunda virüse doğrudan maruz kalarak yakalandığına inanılmaktadır. Enfeksiyon sporadiktir, genellikle inkübasyon süresinin 4 ila 16 gün arasında olduğu düşünülmektedir (Murray ve ark., 1995). Ateş, depresyon, taşikardi, taşipne, dispne, facial ödem ve ataksi ile kendini gösteren akut bir hastalık başlangıcı vardır. Ölüm, vakaların yaklaşık %75'inde 48-72 saat içerisinde gerçekleşir. Enfeksiyonun prelinik evresinde, atların burun sürüntülerinde, oral ve burun yolları ile HeV'e maruz kaldıktan iki gün kadar kısa bir süre sonra viral genetik materyale rastlanılabilir (Marsh ve ark., 2008). Burun salgılarındaki gen kopya sayıları, kuluçka süresi boyunca ve enfeksiyonun klinik aşamasına, üst solunum yolu veya nazofarenkste lokal replikasyon ile tutarlı olarak sürekli artar. Viremi, ateşin başlamasıyla hızlanır ve kısa süre sonra viral genom oral salgılardan ve idrardan da tespit edilebilir (Marsh ve ark., 2008).

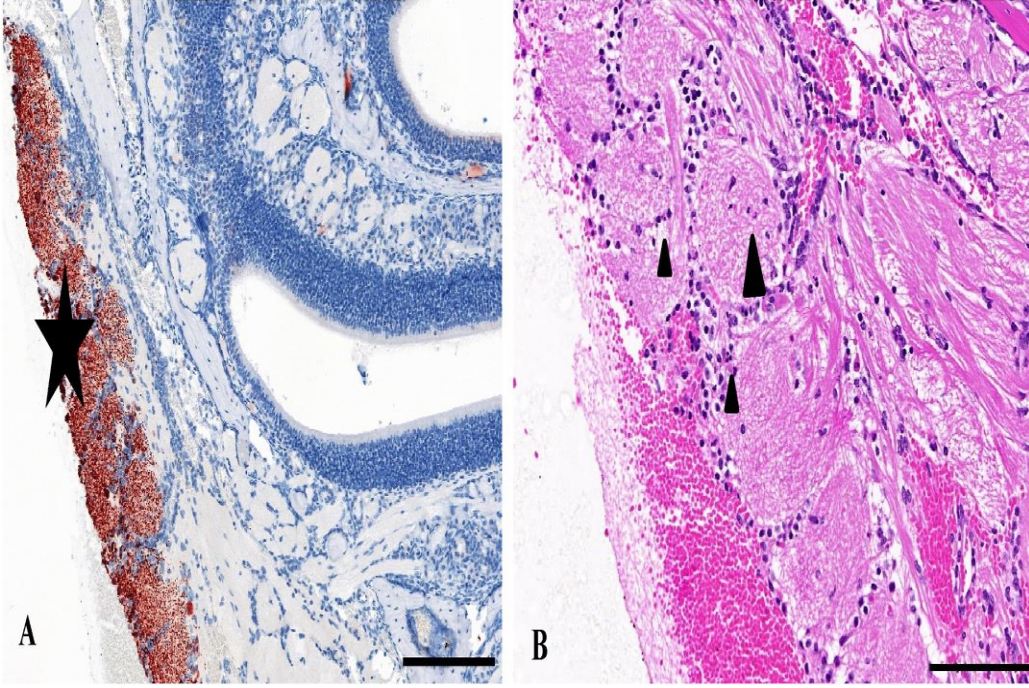
4. Makroskobik ve Mikroskobik Bulgular

HeV ile enfekte olan atlar genellikle patognomonik belirti göstermeyen değişken klinik belirtiler gösteren akut spesifik olmayan bir hastalığa sahiptir. Klinik belirtiler üç kategoriye ayrılabilir (1) solunum: köpüklü bir burun akıntısı olsun veya olmasın taşipne; (2) nörolojik: ataksi, baş eğme, daire çizmeler, nöbetler (3) diğer: kolik, depresyon, ateş, taşikardi ve huzursuzluktur (Yuen ve ark., 2021). HeV ile enfekte atlarda bazen facial ödem, ataksi, bol köpüklü burun akıntısı eşlik eden akut, ateşli solunum yolu hastalığı gelişir (Hooper ve ark., 1996). Ölümler incelendiğinde fazla bir patolojik veri mevcut değildir ve çoğu bulgu deneysel çalışmalardan kaydedilmiştir. Perakut olguların post mortem muayenesinde anormallik tespit edilmemiştir. Akut olarak etkilenen hayvanlarda post mortem lezyonları pulmoner ödem, tıkanıklık ve konsolidasyon, hava yollarında kanla kaplı köpük (Murray ve ark., 1995), subpleural kanama (Marsh ve ark., 2008), karın içi lenf düğümlerinin tıkanıklığı (Williamson ve ark., 1998) ve genişlemiş, ödemli submandibular, sternal ve bronş lenf düğümleri olarak belirlenmiş (Marsh ve ark., 2008).



Şekil 3. Hendra virüsü ile enfekte olmuş köpeğin böbreği, belirgin vaskülitis (Kirkland ve ark., 2013).

Virüs taze karkastan, özellikle akciğer, böbrek ve lenfoid dokulardan, beyin ve omurilikten, beyin omurilik sıvısından, meninkslerden, üst solunum yollarından, kalp ve böbrek üstü bezinden de izole edilebilir. Hem nörolojik hem de solunum belirtileri içerisinde solunum yolu hastalığı olmasına rağmen, sinirsel bulgular 1994'teki orijinal salgından bu yana atlarda HeV enfeksiyonunun bir özelliği olmuştur (Rogers ve ark.,1996). Atların hem doğal hem de deneysel HeV enfeksiyonunda mikroskobik lezyonlarda akciğer, beyin, lenfoid dokular, böbrek, burun mukozası, böbrek üstü bezi, karaciğer, kalp ve gastrointestinal sistem ve dişi üreme sistemi dahil olmak üzere çok çeşitli dokularda kan damarlarını etkileyen vaskülitis tespit edilmiştir. Nekrotizan lenfadenit aşırı derecede yaygındır, ayrıca belirgin fibrinöz alveolar eksudat ile yaygın nekrotizan alveolitis de dahil olmak üzere geniş akciğer tutulumu yaygındır (Middleton ve ark., 2014). HeV enfekte bir köpeğin böbrek dokusu incelendiğinde belirgin vaskülitis tablosuyla karşılaşmıştır (Kirkland ve ark., 2013). Encefalit bulguları gösteren fareler üzerinde yapılan immünohistokimyasal boyamalarda yaygın HeV antijenine rastlanılmıştır (Edwards ve ark., 2023).



Şekil 4. A) Encefalit bulguları gösteren farede HeV antijenininimmünohistokimyasal görüntüsü
B) Encefalit bulguları gösteren farede HeV antijenini hemotoksilen-eozin boyama ile görüntüsü (Edwards ve ark., 2023).

5. Teşhis

Hendra virüs tanısı, laboratuvara gönderilen sürüntü ve kan örnekleri ile matris ve nükleoprotein genine özgü Real-time RT-PCR testi kullanılarak yapılabilmektedir (Smith ve ark., 2001; OIE, 2008; Feldman ve ark., 2009). Antikorların tespitinde ELISA (Enzim Bağlı İmmünosorbent Test) ve serum nötralizasyon testleri kullanılmaktadır (Bossart ve ark., 2005). İmmünohistokimya HeV tespitinde en faydalı ve güvenilir yöntemlerden biridir (Hooper ve ark., 1996).

6. Koruma ve Kontrol

HeV yayılma olaylarını önlemek amacıyla atların meyve yarasalarına maruz kalmasını engellemek gerekmektedir. Bunlar, atların yalnızca kapalı mekanlarda barındırılmasını veya en azından yem depolarının ve su teknelerinin örtü altına ve yarasaların beslendiği veya tünediği alanlardan uzağa yerleştirilmesini içerebilir. En azından mülk üzerinde yarasaları çeken çiçekli ve meyve veren ağaçlar tespit edilmeli ve atlar bu otlaklardan uzaklaştırılmalıdır (XueliWang ve ark., 2023). EquivacHeV aşısı, Zoetis Avustralya tarafından üretilmiş olan, rekombinant HeV çözülebilir özellikte glikoprotein(G) ve tiyomersal (adjuvan) içeren alt birim bazlı aşıdır (Bossart ve ark., 2005; Middleton, 2014). İnsan kullanımına yönelik onaylanmış bir HeV veya NiV antiviral terapötik veya aşı mevcut değildir (Broder, 2012).

7. Sonuç

HeVenfeksiyonunun yakın zamanda laboratuvar koşulları dışında evcil hayvanda ve Avustralya'daki çeşitli türdeki *Pteropidspp.* (meyveyarasaları) üzerinde tanımlanması, bu virüsün hem kırsalda hem de kent popülasyonunda daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olma potansiyelini ortaya koymaktadır. HeV'nin patogenezi, teşhisine ve tedavisine yönelik devam etmekte olan bilimsel çalışmalar, hem at hem de insan aşlarının geliştirilmesi meyve yarasaları kaynaklı zoonotik hastalıkların kontrolü için önem arz etmektedir (Mahalingam ve ark., 2012).

Çıkar Çatışması

Makale yazarları herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Araştırmacı Katkı Oranı Beyan Özeti

Yazarlar makaleye eşit oranında katkı sağlamış olduğunu beyan eder.

Kaynakça

- Bishop KA., Stantchev TS., Hickey AC., Khetawats D., Bossart KN., Krasnoperov V., Gill P., Feng YR., Bonaparte MI., Dimitrov AS., Bossart KN., Crameri G., Mungall BA., Bishop KA., Choudhry V., Dimitrov DS., Wang LF., Eaton BT., Broder CC. Ephrin-B2 ligand is a function all receptor for Hendra virüs and Nipahvirus. Proc. Natl. Acad. Sci. 2005; 102(30): 10652-10657.
- Bossart KN., Broder CC. Paramyxovirusentry. In. S. Pöhlmannand G. Simmons (ed), Viral entry host cells in press. Landes Bioscience, 2007.
- Bossart K., Crameri G., Dimitrov A., Mungall BA., Feng Y. Patch Jr. Receptor binding of Hendra virüs by a soluble G glycoprotein, fusion inhibition and induction of cross-reactive neutralizing antibodies. J. Virol. 2005; 79(11): 6690-6702.
- Broder CC. Henipavirus outbreaks to antivirals: The current status of potential therapeutics. Curr. Opin Virol. 2012; 2(2):176-187.
- Calain P., Roux L. The rule of six a basic feature for efficient replication of Sendai virüs defective interfering RNA. J. Virol. 1993; 67: 4822-4830.
- Chua KB., Bellini WJ., Rota PA., Harcourt BH., Tamin A., Lam SK., Ksiazek TG., Rollin PE., Zaki SR., Shieh WJ., Goldsmith CS., Gubler DJ., Roehrig JT., Eaton B., Gould AR., Olson J., Field HE., Daniels P., Ling AE., Peters CJ., Anderson LJ., Mahy BWJ. Nipahvirus: A recently emergent deadly paramyxovirus. Science 2000; 288: 1432-1435.
- Drescher U. Eph. Family function from an evolutionary perspective. Curr. Opin. Genet. Dev. 2002; 12: 397-402.1.
- Edwards SJ. Rowe B., Reid T., Tachedjian M., Caruso S., Blasdel K., Watanabe S., Bergfeld J., Marh GA. Henipavirus-induced neuropathogenesis in mice. Virology 2023; 587: 109856.

- Eoton BT., Broder CC., Wang LF. Hendra and Nipah viruses: pathogenesis and therapeutics. *Curr. Medd.* 2005; 5: 805-816.
- Feldman KS., Foord A., Heine HG., Smith IL., Boyd V., Marsh GA. Design and evaluation of consensus PCR assays for henipaviruses. *J. Virol. Methods.* 2009; 161: 52-57.
- Heroult M., Schaffner F., Augustin HG. Ephreceptor and ephrin ligand-mediated interactions during angiogenesis and tumor progression. *Exp. Cell Res.* 2006; 312:642-650.
- Hooper PT., Gould AR., Russel GM., Kattenbelt JA., Mitchell G. The retrospective diagnosis of a second outbreak of equine morbilli virus infections. *Aust. Vet. J.* 1996; 74(3): 244-245.
- Kirkland PD., Gabor M., Poe I., Neale K., Chaffey K., Finlaison DS. Hendra virus infection in dog, Australia, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(12): 2182-2185.
- Khusro A., Aarti C., Pliego AB., Cipriano-Salazar M. Hendra virus infection in horses: A review on emerging mystery paramyxovirus. *J Equine Vet Sci.* 2020; 91: 103149.
- Mahalingham S., Herero LJ., Playford EG., Spann K., Herring B., Rolph MS., Middleton D., Mc. Call B., Field H., Wang LF. Hendravirüs: an emerging paramyxovirus in Australia. *Lancet. Infect. Dis.* 2012; 12(10): 799-807.
- Marsh GA., Haining J., Hancock TJ., Robinson R., Foord AJ., Barr JA. Experimental infection of horse with hendravirüs. *Australia, Horse, 2008, Redlands. Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17: 2232-2238.
- Middleton D. Hendravirüs. *Vet. Clin. North Am Equine Pract.* 2014; 30(3): 579-589.
- Middleton D., Pallister J., Klein R., Feng YR., Haining J., Arkinstall R., Frazer L., Huang JA., Edwards N., Wareing M., Elhay M., Hashmi Z., Bingham J., Yamada M., Johnson D., White J., Foord A., Heine HG., Marsh GA., Broder CC., Wang LF. Hendravirüs vaccine, a one health approach to protecting horse, human, and environmental health. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(3): 372-379.
- Murray K., Selleck P., Hooper P. A morbilli virüs that caused fatal disease in horse and humans. *Science* 1995; 268: 94-97.
- Negrete OA., Levroney EL., Aguilar HC., Bertolotti-Ciarlet A., Nazarian R., Tajyar S., Lee B. Ephrin B2 is the entry receptor for Nipahvirüs, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature* 2005; 436: 401-405.
- Rogers RJ., Douglas IC., Baldock FC., Glaville RJ., Seppanen KT., Gleeson LJ. Investigation of a second focus equine morbilli virüs infection in coastal Queensland. *Aust. J.* 1996; 74(3): 243-244.
- Smith IL., Halpin K., Warrilow D., Smith GA. Development of a fluorogenic RT-PCR assay (Taqman) for the detection of Hendra virüs. *J. Virol Methods.* 2001; 98(1): 33-40.
- St Georgiev V. Paramyxoviridae: Nipah virüs and Hendra virüs. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. 2: Impact on Global Health.* St Georgiev V. Totowa, NJ: Humana; 2009; 143-150.

- Wang LF., Yu M., Hansson E., Pritchard LI., Shiell B., Michalski WP., Eaton BT. The exceptionally large genome of Hendravirus: support for creation of a new genus within the family paramyxoviridae. *J. Virol.* 2000; 74(21): 9972-9979.
- Williamson MM., Hooper PT., Selleck PW., Gleeson LJ., Daniels PW., Westbury HA., Murray PK. Transmission studies of Hendravirus in fruitbats, horses and cats. *Aust. Vet. J.* 1998; 76: 813-818.
- Williamson KM., Wheeler S., Kerr J., Bennett J., Freeman P., Kohlhagen J., Peel AJ., Eby P., Merritt T., Housen T., Dalton C., Durrheim DN. Bat One Health field team. Hendra in the Hunter Valley. *One health (Amsterdam, Netherlands)*. 2020; 10: 100162.
- World Organisation for Animal Health (OIE). Nipah and Hendra virus disease. *Manual of Diagnostic Test and Vaccines for Terrestrial Animals*. 2018; 526-543.
- Viralzone. https://viralzone.expasy.org/by_species/556. 2024; Erişim Tarihi:09.07.2024.
- Yuen KY., Fraser NS., Henning J. Hendravirus: Epidemiology dynamics in relation to climate change, diagnostic test and control measures. *OneHealth*. 2021; 12: 100207.
- Xueli Wang., Jessica C Wise., Allison J., Stewart. Hendra Virus: An update on diagnosis, vaccination, and biosecurity protocols for horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2023; 39(1): 89-98.