



## Batı Nil virüs enfeksiyonu

### West Nile virus infection

Selma Tosun

Manisa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Manisa, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 30 / 09 / 2011

Kabul tarihi : 22 / 01 / 2012

##### Yazışma Adresi:

Selma Tosun

Manisa Devlet Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji, Manisa, Türkiye.  
e-posta: selma.tosun@yahoo.com

##### Anahtar Kelimeler:

Batı Nil virüsü

Santral sinir sistemi enfeksiyonu

Ensefalit

Arbovirüsler

##### Keywords:

West Nile virus

Central nervous system infection

Encephalitis

Arboviruses

#### ÖZET

Batı Nil Virüsü insanlar, atlar, kuşlar ve vahşi hayvanlarda çeşitli nörolojik semptomlara neden olan, artropotlarla bulaştığı için arbovirüs olarak adlandırılan virüs grubunda yer alan, günümüzde yeniden güncellik kazanmış olan sivrisinek kaynaklı bir RNA virüsüdür. Batı Nil Virüsü insan, köpek, at, kuş gibi çeşitli konak türlerinde özellikle santral sinir sistemini enfekte ederek hafif bir klinik tablodan menenjit, ensefalit veya ölüme kadar değişen ciddi nörolojik klinik tablolara yol açabilen geniş spektrumda bir hastalığa neden olabildiği için dünya çapında öneme sahiptir. Ülkemizde geçmiş yıllarda yapılan serolojik çalışmalarda bu virüsün varlığı insanlarda ve hayvanlarda gösterilmiştir. Ülkemizdeki ilk insan olguları 2010 yılında tanımlanmış olup bu derlemede Batı Nil Virüsü ile ilgili bilgilerin gözden geçirilerek sunulması amaçlanmıştır.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S183-S192*

#### ABSTRACT

West Nile Virus (WNV) a RNA virus which is named as arbovirus because of infected by arthropodia such as mosquito causes different neurological symptoms in humans, horses, birds and wild animals and reappeared today. Because WNV infections makes different clinics from silence symptoms to meningitis and encephalitis and even may cause death, it is one of very important infections around the world. In Turkey, it was demonstrated in many serological studies that this virus may place in both humans and animals. The first humans' signs in Turkey are described in 2010. In this review, we aimed to represent all the current information about WNV.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S183-S192*

### 1. Genel bilgiler

Batı Nil virüsü (BNV) insanlar, atlar, kuşlar ve vahşi hayvanlarda çeşitli nörolojik semptomlara neden olan, artropotlarla bulaştığı için arbovirüs olarak adlandırılan (Arthropod Borne) virüs grubunda yer alan, günümüzde yeniden güncellik kazanmış olan sivrisinek kaynaklı bir RNA virüsüdür. Arbovirüsler arasında Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Rhabdoviridae ve Reoviridae virüs familyalarında yer alan 500'den fazla virüs bulunmaktadır. BNV insan, köpek, at, kuş gibi çeşitli konak türlerinde özellikle santral sinir sistemi (SSS)'ni enfekte ederek hafif bir klinik tablodan menenjit, ensefalit veya ölüme kadar uzanan ciddi nörolojik klinik

tablolara kadar uzanan geniş bir spektrumda hastalığa neden olabildiği için dünya çapında öneme sahiptir (Briese ve ark., 2002; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2011; Ulbert S., 2011).

BNV'nün zoonotik taşınması konak kuşlar ile kuşların sinek vektörleri arasında olmaktadır ve etkenin doğal geçişi, artropod-enfekte kuşlar-artropod siklusu yolu ile gerçekleşir. Atlar ve insanlar BNV'nün sebep olduğu meningoensefalite duyarlı olmalarına rağmen, son konak olarak kabul edilmektedirler. BNV'nün hayat döngüsü doğada özellikle Culex cinsi sivrisinekler ile kuşlar arasında gerçekleşmektedir. Bu döngü sırasında insanlar ve diğer memeliler de geçici konak-

lar olabilir. İnsanlar en çok sivrisinek sokması sonucu enfekte olurlar. Aynı zamanda düşük oranda da olsa kan nakli, organ nakli ya da emzirme ile anneden bebeğe bulaş da mümkün olabilmektedir. Enfeksiyon spektrumunda insanlar başta olmak üzere özellikle atlar, köpekler, vahşi ve evcil kanatlı hayvanlar, koyunlar, develer ile deney hayvanları yer almaktadır (Blair ve ark., 2000; Loroño-Pino ve ark., 2003; Reisen ve Brault, 2007).

BNV ilk defa 1937 yılında Uganda'nın Batı Nil bölgesinde yüksek ateşi olan bir kadın hastanın kanından izole edilmiştir (Bondre ve ark., 2007; Gyure, 2009). Etkenin insanlarda ve atlarda neden olduğu nörolojik bozukluklar 1950'li yılların sonlarında bildirilmiştir (Autorino ve ark., 2002). Daha sonra çeşitli ülkelerde (Güney Afrika, Cezayir, Fas, Romanya, Tunus, Çek Cumhuriyeti, Kongo, İtalya, İsrail, Rusya, Fransa, Sudan, Kanada ve ABD) insan ve atlarda hastalık etkeni olarak gösterilmiştir (Marfin ve Gubler, 2001).

BNV enfeksiyonu genelde asemptomatik, kendiliğinden iyileşen çocukluk dönemi enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş olup, erişkinlerin özellikle endemik bölgelerde enfeksiyona karşı yüksek oranda bağışıklık gösterdiği belirtilmektedir. Günümüzde BNV enfeksiyonunun Avrupa, Orta Asya, Afrika, Asya, Avustralya ve Kuzey Amerika'da endemik olduğu belirtilmektedir. BNV enfeksiyonu ABD'de New York'ta ilk kez 1999 yılında bir salgın şeklinde ortaya çıkmış, ensefalit olguları ve ölümler ile sonuçlanmış ve bu salgından sonra dünyanın bu hastalığa karşı ilgisi daha da artmıştır (Nash ve ark., 2001). Benzer salgınların daha sonra başka ülkelerde de görülmesi ve ciddi nörolojik tablolara/ölüme yol açması üzerine sağlık otoriteleri bu hastalık üzerinde durmaya başlamışlardır (Murgue ve ark., 2000; Marfin ve Gubler, 2001).

Yakın bir geçmiş olarak 2010 yılı yaz sezonunda Yunanistan, Romanya, Türkiye, İsrail ve Rusya'daki olguların yanısıra Macaristan'da 19 teyit edilmiş olgu, İspanya'da atlarda BNV salgınına takiben İtalya'da iki insan olgusu saptanmıştır. Yunanistan'da 2010 yılında gözlenen salgın sırasında hem insanda (kan donörlerinde) hem de sivrisinek vektörde Avrupa bölgesinde ilk kez olarak BNV köken 2 saptanmıştır (ECDC, 2011). Sonuç olarak 2010 yılındaki salgınlarda Yunanistan'da 262 muhtemel veya teyit edilmiş olgu; Romanya'da 49 doğrulanmış olgu; Türkiye'de 35 muhtemel, 12 konfirme olmak üzere toplam 47 olgu ve Rusya'da ise toplam 413 doğrulanmış olgu saptanmıştır. Bu ülkelerin tümünde de olgular temmuz-ekim ayları arasında pik yapmıştır. Bu ülkelerdeki hayvanlarla ilgili veriler ise şu şekildedir: Yunanistan'da salgın süresinde atlarda BNV IgM antikorları araştırılmış ve %19,5 olarak bulunmuştur. Türkiye'de (İzmir'de) iki atta BNV enfeksiyonu saptanmış ve doğrulanmıştır. Rusya'da Ağustos 2010'da Culex cinsi sivrisineklerin sayısında yıllık ortalamaya göre artış olduğu belirlenmiştir (ECDC, 2011). Batı Nil virüsü ile ilgili olarak 15 Eylül 2011 yılı itibarı ile Avrupa'da sekiz ülkeden toplam 202 doğrulanmış vaka bildirilmiştir. Bu olgular arasında ülkemizden de üç konfirme olgu yer almaktadır (Episouth, 2011).

#### Doğada Batı Nil virüsünün dolaşımı

Doğada BNV'nün kalışı, 300'den fazla konak kuş türleri ile kuşlardan kan emen birçok sinek vektörleri vasıtası ile olmaktadır. Kuşlar, virüsün doğal olarak çoğaldığı birincil konaklarıdır. Özellikle kaz, tavuk, kırlangıç ve güvercinlerde yüksek prevalanstan söz edilmektedir (Erdem ve Pahsa,

2003). İnsanlar, diğer memeliler ve özellikle atlar düşük viremi seviyesi ile rastlantısal konaklardır ve taşınma siklusunu devam ettiremedikleri için son konak olarak kabul edilmektedirler (CDC, 1999; Gyure, 2009; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Murray ve ark., 2011). Culex türü sinekler taşınma siklusunda en önemli vektörlerdir. Kuşlar, özellikle göçmen kuşlar virüsün doğal rezervuarıdır ve bu nedenle virüsün herhangi bir bölgeye ilk kez veya tekrarlayan defalarda girişinde önemli rol oynarlar. Enfekte sivrisinekler tarafından ısırılan kuşlarda yüksek ve uzun süreli viremi oluşturur. Ani kuş ölümleri, gelecekte insan epidemilerinin göstergesi olabilmektedir (Petersen ve Roehring, 2001; Erdem ve Pahsa, 2003; Gyure, 2009; Murray ve ark., 2010). Özellikle ABD ve Kanada'da kuş ölümleri o bölgedeki BNV dolaşımı açısından önemli göstergelerden biridir (Petersen ve Roehring, 2001; Erdem ve Pahsa, 2003; Murray ve ark., 2010). Hasta atlar ve insanlardan virüsün diğer insanlara bulaştığına ilişkin kanıt yoktur. Çünkü virüs at ve insanların kanlarında yeterli seviyede çoğalamaz ve enfekte olan at ve insanları ısırarak sivrisinekler virüsü başkalarına taşıyamazlar.

BNV, enfekte kan ile sineğe girmekte, midesine tutunduktan sonra dokularında replike olmaktadır ve sitopatik etki yapmadan sineğin yaşamı boyunca persiste kalmaktadır. Virüsün, kış mevsimi boyunca, yıllık yeni enfeksiyon siklusunun başlangıcına kadar hayatta kalması gerekmektedir (Reisen ve Brault, 2007; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Murray ve ark., 2011). Atlardaki BNV enfeksiyonu klinik olarak depresyon, iştah kaybı, ateş, sarsak şekilde koşma, paralizi ve bazen koma gibi ensefalomyelit düşündürülen bulgularla ortaya çıkar. Atlar da son konak olduğundan atlardaki BNV enfeksiyonunu düşündürülen klinik bulgular, insan olgularıyla paralel olarak kısa süre önce veya aynı zamanda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle de atlarda BNV enfeksiyonu olgularının görülmesi insan nöroinvasiv enfeksiyonu ile ilgili sürveyansı genişletmek için erken bir uyarı olarak kabul edilmektedir (Erdem ve Pahsa, 2003).

#### Batı Nil virüsünün virolojisi ve genomik yapısı

BNV, Flaviviridae ailesinde Flavivirus genusunun nörotropik bir üyesi olan arbovirüstür. Flavivirüsler pozitif polariteli, tek-zincirli RNA virüsleridir ve geleneksel olarak 10 serolojik alt gruba ayrılmaktadır. BNV, flavivirüslerin Japanese encephalitis virus (JEV) serogrubunun bir üyesidir (Briese ve ark., 2002; Bondre ve ark., 2007; Gyure, 2009; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010; Murray ve ark., 2011; Ulbert, 2011).

BNV virionları sferik, zarflı, yaklaşık 50 nm çapında ve ikozahedral simetriye sahiptir; tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomu içermektedir (Murray ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010). Viral serin protezlar ve çeşitli hücrel protezlar tarafından tek bir poliprotein proteolitik olarak ayrışması ile 10 olgun viral protein üretilmektedir. Bunlardan üçü yapısal (kapsid [C], premembran [prM]/membran [M] ve zarf [E]), yedisi viral replikasyona katılan yapısal olmayan (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b ve NS5) proteinlerdir (Gyure, 2009; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010). Yapısal olmayan proteinlerin (NS), primer olarak hücre içi viral RNA replikasyonuna katıldığı kabul edilmektedir. Enfekte memeli hücrelerinde BNV NS1 proteini yüksek seviyede sekrete edilmektedir. Yapılan son çalışmalarda da NS1 proteininin BNV'e karşı primer immün yanıtta yer alan sinyal

yalaklarının düzenlenmesinde rol oynadığı ortaya konulmuştur. Yine NS1 olarak adlandırılan NS1 ile ilişkili büyük bir proteinin de JEV serogrubu üyelerinin nöroinvazifliklerinde önemli rol oynadığı gözlenmiştir. Viral RNA-bağımlı RNA polimeraz NS5 geninin bir ürünüdür ve viral genom replikasyonundan sorumludur. Küçük membranla ilişkili NS2a, 2b, 4a ve 4b proteinlerinin fonksiyonları halen bilinmemektedir. E glikoprotein en önemli yapısal ve immünolojik proteindir ve virüsün hemagglütinasyonunu ve konak hücreye yapışmasını sağlayan en önemli virülans faktörüdür (Petersen ve Roehring, 2001; Gyure, 2009; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010).

BNV izolatlarının, filogenetik analizler ile zarf (envelop, E) proteinlerindeki aminoasit değişiklikleri ve delesyonlara göre iki genetik kökene sahip olduğu belirlenmiştir. Birinci kökene ait BNV izolatları ciddi insan hastalıklarına sebep olmaktadır ve dört alt gruba (Indian, Kunjin, A ve B) ayrılmaktadır (Bondre ve ark., 2007; Gyure, 2009; Monini ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010). B alt grubu Hindistan izolatını içermekte olup, ABD'den de izole edildiği bildirilmiştir. Bu köken Kuzey Amerika, Avrupa, Afrika, Orta Asya, Hindistan ve Avustralya'dan izole edilen antijenik olarak farklı izolat gruplarını içermektedir. İkinci köken ise, sadece Sahra altı (Güney) Afrika ve Madagaskar'dan izole edilen suşları içermektedir (Rossi ve ark., 2010). Ancak köken iki, 2010 yılında ilk kez Avrupa ülkelerinde de (Yunanistan başta olmak üzere) izole edilmiştir (ECDC, 2011). İkinci köken suşların, birinci kökene göre daha az virülen özellikte olduğu kabul edilmektedir ancak son yıllarda Güney Afrika suşlarının ciddi ensefalit olguları ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir. Birinci köken suşlarının genellikle ciddi ve nöroinvaziv hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte, son çalışmalarda her iki kökende de yüksek ve düşük nöroinvazivite ile ilişkili fenotiplerin olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda başka genetik kökenlerin varlığı da bildirilmiştir. Her iki köken de virülen ve attenüe suşları içermekte olup, patojenitelerindeki farklılığın, virüsün prM, E veya yapısal olmayan proteinlerindeki spesifik bölgeleri kodlayan nükleotidler ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Murray ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010).

## 2. Patogenez

BNV türleri arasındaki virülans farklılığı, olguların büyük çoğunluğunun asemptomatik veya subklinik seyretmesi ve laboratuvar tarafından konfirme insan olgu sayısının azlığı nedeniyle insanlardaki BNV patogenezini tam olarak anlamak zordur. Bu konuyla ilgili güncel bilgilerin büyük çoğunluğu hayvan modellerine (rodent) bilinen bir miktarda virüsün iğne ile inokule edilmesi ve belli koşullarda hayvanların izlenmesi esasına dayanmaktadır. Ancak bu gözlemler yine de virüsün insan vücudunda oluşturduğu doğal enfeksiyonu ve seyrini tam olarak gösterememektedir. BNV ısırma sonucu vücuda girip lenf nodlarına drene olduktan kısa süre sonra virüs bu dokularda çoğalır ve geçici, düşük düzeyli bir viremi oluşur ve birkaç günde sona erer; bu durum tipik olarak BNV IgM antikorlarının oluşmasıyla sonuçlanır (Gyure, 2009; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010). Viremiyi takiben virüs vücuttaki karaciğer, dalak, böbrek gibi çok sayıda organı enfekte eder. Virüsün beyne girişi viremik fazdadır, ancak doğal enfeksiyon sürecinde virüsün kan-beyin bariyerini nasıl geçtiği net olarak bilinmemektedir (Serter, 1980; Reisen ve Brault, 2007; Hızal ve ark.,

2010; Kalaycıoğlu, 2010; Monini ve ark., 2010; Murray ve ark., 2010). Nöroinvazivitenin immün yanıt devreye girmeden önce SSS'ne geçen ilk virüs partiküllerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar ise bozulmuş kan-beyin bariyerinin bir giriş yolu olduğunu ileri sürmektedir. Diğer yandan, endositoz yolu ile vasküler endotelden, SSS'e geçişin gözlemlendiği belirtilmektedir. Kesin olmamakla birlikte hayvan çalışmalarına göre virüsün olfaktor sinir boyunca aksonal taşınımı veya endotel replikasyonu ile kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine ulaştığı düşünülmektedir. SSS'ne giren ensefalitik flavivirus, nöronları enfekte etmekte, ciddi immunopatoloji ve apoptozise sebep olmaktadır. Oldukça nörovirülen olan flaviviruslar, IFN sinyal iletimine karışan genlerinin, T hücre göçü, MHC sınıf I ve II antijen sunumu ve apoptozisin regülasyonunu bozmaktadırlar.

Hipertansiyon, yaşlılık, kan beyin bariyerinin herhangi bir hastalıkla zarar görmüş olması veya immün sistemin zayıflaması gibi nedenlerle viremi düzeyi ve süresi daha fazla olabilmektedir. Bu nedenle de yaşlılarda SSS enfeksiyonu daha sık karşımıza çıkmaktadır. Benzer nedenle yaşlılarda şiddetli nöroinvaziv hastalık daha fazla olup çocuklarda daha nadir görülmektedir. Ölen olguların postmortem patolojik incelemesinde beyin ve medulla spinaliste aşırı nöron hasarı, küçük kanama odakları, diffüz inflamasyon odakları ve perivasküler daralma görülmektedir. Bu bulgular, enfekte nöron hücrelerinde sitotoksik immün cevap ve inflamasyon sonucu hasar oluştuğunu düşündürmektedir. İyileşme genellikle hızlı ve tam olmakla birlikte iyileşmeden haftalar/aylar sonra tekrar nöks görülebileceği de hatırd tutulmalıdır (Kılıç ve Doğancı, 2003; Yazıcı, 2005).

## Dünyada ve ülkemizdeki durum

Seropozitiflik endemik bölgelerde %6-40'lara ulaşmaktadır. Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde 1994 ile 2001 yılları arasında çıkan çeşitli salgınlarda 1474 kişinin hastalandığı belirlenmiştir (Zeller ve ark., 2004). Ülkemizde insan arbovirüs enfeksiyonlarına ilişkin ilk çalışma, 1964 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsünden Heperkan ve Arı ile John Hopkins üniversitesinin ortaklaşa olarak yaptığı çalışmadır. İzmir, Erzurum, Adana ve Diyarbakır illerinde alınan toplam 559 serum örneğinde hemagglütinasyon inhibisyon yöntemiyle antikor araştırılmış ve sonuçta Batı Nil virüsü veya buna yakın bir virüsle meydana gelen bir hastalığın ülkemizde de olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca yaşın ilerlemesiyle seropozitifliğin arttığı ve olguların tanımlanmasının yapılabilmesi için bildirim zorunlu hastalıklar arasına alınmasının uygun olacağı da vurgulanmıştır (Heperkan ve Arı, 1964). Daha sonra 1966 yılında Serter F. tarafından İzmir ve civarından Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine menengial bulgularla getirilen hastaların 1/3'ünün viral olduğu ve bunların çoğunluğunun da Arboviruslar tarafından oluşturulduğu klinik ve laboratuvar kanıtlarıyla bildirmiştir (Serter, 1966). Hayvan kaynaklı bir çalışmada Viyana üniversitesinden bir araştırmacı tarafından Orta ve Doğu Anadolu illerinden 200'den fazla evcil hayvanın serum örnekleri incelenmiş ve Ankara ve çevresinde BNV veya ona yakın bir etkenin aktif olduğu, Hatay çevresinde de muhtemelen BNV'nin aktif olduğu bildirilmiştir (Radda, 1971).

Yine 1971 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsünden Arı A. ile Ege Üniversitesinin Orta ve Batı Anadolu illerinde yürüttükleri koyun ve insanları kapsayan ortaklaşa

çalışmada da İzmir, İstanbul, Ankara ve Konya'da BNV seropozitiflikleri saptanmıştır (Arı,1972). Meço ve arkadaşları (1977) 1970'li yıllarda Güneydoğu Anadolu bölgesinde 937 kişinin serum örneklerinde BNV seropozitifliğini hemaglutinasyon inhibisyon yöntemiyle çalışmış ve Güneydoğu Anadolu bölgesindeki değişik illerde %38 ile %47,8 arasında değişen oldukça yüksek oranlarda seropozitiflik bulmuşlar ve ayrıca seropozitifliğin yaşla birlikte arttığını vurgulamışlardır. Ancak bu ve benzeri çalışmalarda elde edilen sonuçların, Flavivirüsler arasında izlenen ve hemaglutinasyon inhibisyon yöntemi gibi gruba özgül testlerde ortaya çıkan antijenik çapraz reaksiyonlara bağlı olması kuvvetle muhtemeldir (Allwinn ve ark., 2002).

Serter, tarafından 1980 yılında yapılan Ege bölgesi kaynaklı bir başka çalışmada yine hemaglutinasyon inhibisyon yöntemiyle 1074 kişinin %29,1'inde BNV antikorları saptanmış, bunun %74'lük bir bölümü de nötralizasyon testiyle doğrulanmıştır (Serter, 1980).

Özkul ve arkadaşları 2006 yılında Türkiye'nin 10 değişik bölgesinden çeşitli hayvanlar ve insanları kapsayan bir sero-epidemiolojik çalışma gerçekleştirmiş ve BNV'e karşı gelişen nötralizan antikorların varlığını araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda BNV seropozitiflikleri hayvanlarda %1-37,7, insanlarda ise %20,4 olarak bildirilmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinde Şanlıurfa ve Siverek'de 2007 yılında yapılan bir başka çalışmada, 181 sağlıklı kişiden alınan serum örnekleri indirekt immunfloresan yöntemi ile BNV'ye karşı oluşan IgG sınıfı antikorlar yönünden araştırılmıştır. Çalışma sonucunda seropozitiflik %16 olarak bulunmuş ve bu seropozitifliklerin %9,5'i plak redüksiyon nötralizasyon testi ile doğrulanmıştır. Bu çalışma sonucunda ülkemizde vektör aktivitesi ile doğru orantılı olarak insanlarda olası BNV enfeksiyonlarının varlığı gösterilmiştir (Ergünay ve ark., 2007).

Orta Anadolu'da 2516 kan donörlerinde yapılan bir diğer çalışmada, BNV'e karşı oluşan IgG sınıfı antikorlar ELISA tekniği ile araştırılmıştır. Çalışmada %0,99 (25/2516) oranında IgG pozitifliği saptanmış olup, örneklerin %0,56 (14/2516)'sı plak redüksiyon nötralizasyon testi ile doğrulanmıştır. Bu çalışma ile Orta Anadolu'da viral aktivitenin varlığı ortaya konmuş bulunmaktadır (Ergünay ve ark., 2010). Hızel K. ve ark. 2821 donör kanında BNV EIA IgG varlığını araştırmış ve 28'inde (%0,9) kesin, 41'inde (%1,4) sınırdaki pozitiflik saptamışlardır. Bu örnekler ve 60 negatif örnek olmak üzere toplam 129 kişinin kan örneğinde ayrıca BNV RNA bakılmış ve hepsinde negatif bulunmuştur (Hızel ve ark., 2010). Sonuç olarak ülkemizin değişik bölgelerinde BNV aktivitesinin varlığı çeşitli seroepidemiolojik çalışmalarla doğrulanmıştır (Kalaycıoğlu, 2010). Ancak ülkemizde semptomatik BNV enfeksiyonlarına ait bildirimler çok azdır. Bunlardan ilki, Arpacı ve arkadaşları tarafından rapor edilmiş olan kemik iliği transplantasyonu sonrasında nedeni açıklanamayan yüksek ateş ve nörolojik bulguların ortaya çıkması sonucu değerlendirilerek kanda BNV RT-PCR pozitif olarak saptanan bir olgudur (Arpacı ve ark., 2009).

Bir başka çalışmada nedeni bilinmeyen 87 santral sinir sistemi enfeksiyonu olgusundan alınmış olan serum ve BOS örneklerinde retrospektif olarak, ELISA ve IFA yöntemleri ile BNV'ye karşı IgG ve IgM sınıfı antikor varlıkları araştırılmıştır. BNV pozitif örnekler real-time PCR ile tekrar değerlendirilmiştir. IgM antikorları hastaların %9,2'sinde, IgG

antikorları ise %3,4'sinde tespit edilmiştir. Antikor pozitifliği gözlenen bütün serum örnekleri ve bunlara ait BOS örnekleri RT-PCR ile viral RNA yönünden negatif bulunmuşlardır. Ancak antikor pozitifliği saptanan bazı örneklerde Dengue ve Sandfly fever virusuna karşı antikor tespit edildiği için Türkiye'de flaviviral virusların ve bunların vektörlerinin epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konulmasına ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (Ergünay ve ark., 2010).

Ülkemizde klinik olarak ilk BNV olgu bildirimleri Manisa Devlet Hastanesi'nden yapılmış olup 2010 yılı Ağustos ayında Manisa Devlet Hastanesi'ne yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, konfüzyon yakınmalarıyla getirilen, başka bir nedenle açıklanamayan ve ensefaliti düşündürülen bulguları olan olgular Hıfzısıhha Başkanlığına bildirilmiş ve ileri tetkiklerle birlikte saha araştırmalarına başlanmıştır. Şüpheli olgulardan hastaneye yatışın ilk gününde ve daha sonra 8-14 veya 21. günlerde serum örnekleri alınarak ELISA ve IFA ile BNV'ye karşı oluşan IgM ve IgG yapısındaki antikorlarının varlığı araştırılmış; ayrıca Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi ile (PRNT) spesifik nötralizan antikorlar araştırılmıştır. Klinik bulguları ve epidemiyolojik hikaye ile birlikte ELISA ve IFA yöntemleriyle ve PRNT ile pozitiflik saptanan olgular "teyid edilmiş olgu"; PRNT ile doğrulanamayan olgular ise "olası olgu" olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre bazı olguların BNV tanısı kesinleşmiştir (Tosun, 2010; Tosun, 2011).

Bunu takiben oluşturulan algoritm ve değişik illerden gönderilen şüpheli olguların örneklerinin incelenmesi sonucu 2010 yılında ülke genelinde toplam 47 olguya BNV tanısı konmuş, bu vakalardan 12'si Avrupa Birliği vaka tanımına göre kesin, diğerleri olası vaka olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak ülkemizde 2010 yılında ilk kez kümelenmiş insan BNV olguları saptanmış ve uluslararası bildirim yapılmıştır (Kalaycıoğlu, 2010; Tosun, 2010; Tosun, 2011).

### 3. Klinik belirti ve bulgular

BNV ile enfekte hastaların yaklaşık %80'inde hastalık asemptomatik seyreder; virüsle enfekte olan kişilerin yaklaşık %20'sinde ise 3-7 günlük bir inkübasyon dönemini takiben hastalık belirtileri ortaya çıkar. Başlıca yakınmalar ateş, halsizlik, kırıklık, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, retroorbital ağrı, titreme, bulantı, kusma, ishal şeklindedir. Hastaların büyük çoğunluğunda lenfadenopati saptanır. Olguların %1'inde de menenjit, ensefalit ve akut flask paralizi ile seyreden, ölüme neden olabilen nöroinvaziv hastalık gelişmektedir. Nöroinvaziv tutulum genellikle yüksek mortalite göstergesidir. Nöroinvaziv olguların ise %55-60'ının ensefalit ile sonuçlandığı, bununda %20'sinin ölüm ile seyrettiği tahmin edilmektedir. Ayrıca insanlardaki mortalitenin %10-50'sinin akut flask paraliziye bağlandığı belirtilmektedir. Ölümcül BNV enfeksiyonunun patolojik bulguları beyinde yaygın bir enflamasyon ve spinal kordda küçük hemorajilerle karakterize bir nöral dejenerasyondur (CDC, 1999; CDC, 2000; CDC, 2001; Serter, 2006; Khabbaz ve ark., 2010; Monini ve ark., 2010; Tosun, 2010; Debiasi, 2011; Murray ve ark., 2011).

Daha şiddetli olgularda baş ağrısı ile birlikte görülen yüksek ateş, vücut kaslarında zayıflık, boynu dik tutamama, uyuşukluk, zihinsel karışıklık, koma, kas titremeleri, konvülsiyonlar ve paralizi gelişebilir. Baş ağrısı BNV enfeksiyonu için çoğu zaman önde gelen bulgu olabilir. BNV menenjiti genellikle ateş, baş ağrısı ve ense sertliğine yol açar. Bilinç değişikliği fazla görülmez, olduğunda da ılımlıdır; bazen le-

tarjiyle, nadiren de konfüzyon veya komayla sonuçlanabilir. Kişilerin %60-75'inde mental durum değişikliği veya fokal nörolojik bulgularla karakterize olan ensefalit veya meningoensefalit bildirilmektedir. Ensefalit daha çok yaşlılarda ve bu virüsle yeni tanışan toplumlarda görülür.

Kol ve bacak paralizisi gibi fokal nörolojik defisitler, optik nörit, ataksi ve ekstrapiramidal belirtiler, konvülsiyon, poliradikülit, myelit, bazen flask paraliziler, mental durum değişikliği, kranial sinir felçleri görülebilir. Ayrıca tremor ve hareket bozuklukları da bildirilmiştir. BNV'e bağlı myelit tablosu, BNV'e eşlik eden flask paralizisi sendromu olarak gözlenebilir ama menenjit ya da ensefalitten daha az sıklıktadır. Bu sendrom genellikle akut gelişir, duyu kaybı olmaksızın asimetrik şekilde kol ve bacaklarda güçsüzlük veya paralizisi ile seyredir. Duyu muayenesi normal olmasına rağmen akut asimetrik flask paralizisi gözlemlenen hastalarda BNV ensefalit ve menenjiti akılda tutulmalıdır. Ayrıca elektrofizyolojik çalışmalar ve nörogörüntüleme tanıya yardımcı olur (CDC, 1999; CDC, 2000; CDC, 2001; Sampathkumar, 2003; Serter, 2006; Tosun, 2010; Khabbaz ve ark., 2010; Debiasi, 2011; Tosun, 2011).

Flask paralizisi görülen hastaların çoğunda kranial sinirler tamamen sağlamdır. Duyu muayenesi normaldir ya da minimal etkilenmiştir. Hastalara yanlılıkla Guillain-Barré sendromu tanısı konulabilmesine rağmen, yapılan detaylı elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda herhangi bir demyelinizan nöropati tespit edilememiştir (Nosal ve Pellizzari, 2003; Kramer ve ark., 2007). Hastaların yaklaşık %10'unda akut asimetrik flask paralizisi gözlemlendiği bildirilmiştir. Özellikle spinal kord ön boynuz nöronlarını tutarak bu tabloya neden olmaktadır. Hastada kas güçsüzlüğü gelişmeden 1-2 hafta önce baş ağrısı, ateş, cilt döküntüleri ve gastrointestinal sistem irritasyonu gibi semptomlar gözlenir, ancak hastaların yarısında bu prodromal dönem görülmemektedir. Ateş, baş ağrısı veya diğer semptomlar olmaksızın da paralizisi görülebilir. Bazen, solunum kaslarının tutulması sonucu akut solunum yetmezliği görülebilir. Az sayıda hastada ense, gövde, kollar veya bacaklarda görülen makülopapüler veya morbiliform döküntüler olabilir. Döküntüler bir hafta kadar devam eder ve çoğunlukla kaşıntısızdır.

Hepatomegali %20, splenomegali %10 civarında gözlenir. Çok yaygın olmamakla birlikte hepatit, pankreatit, miyokardit, orşit ve üveit gibi klinik tablolar da gözlemlenebilir. Akut fazda diğer menenjit ve ensefalit etkenlerinden ayırıcı tanısı zordur. Ensefalit gelişmeyen hastalarda günler ya da aylar içinde tam iyileşme görülürken, Batı Nil ensefaliti ya da menenjiti gelişen hastalarda sonuç daha kötüdür, hayatta kalan hastalarda ise sekel olarak motor defisit görülebilir (Serter, 1980; Petersen ve Roehring, 2001; Kılıç ve Doğanç, 2003; Yazıcı, 2005; Özkul ve ark., 2006; Murray ve ark., 2011; Ulbert, 2011). Ülkemizde 2010 yılında ülke genelinde tanı konan olgu sayısı toplam 47 olup %66'sı erkek, %34'ü kadındır. Bu olgularda saptanan semptomların dağılımı ise şu şekildedir: ateş %95,2, baş ağrısı %78,6, bulantı-kusma %71,4, bilinç değişikliği %52,4, kişilik değişikliği %14,3, konvülsiyon %14,3, deri döküntüsü %7,3 (Kalaycıoğlu, 2010).

BNV enfeksiyonu en sık yaşlılarda görülür, çocuklar ve genç erişkinlerde nadirdir. Genel olarak yaz sonu-sonbahar başı dönemde açıklanamayan ensefalit veya menenjit olguları görülen 50 yaş üzeri erişkin olgular varsa BNV ve diğer ar-

bovirüs enfeksiyonlarından şüphelenilebilir. Mortalite oranı %3-15 arasında değişmektedir. Yüksek mortalite genellikle yaşlı insanlarda (50 yaş ve üzeri) görülmektedir (CDC, 2001; Erdem ve Pahsa, 2003; Yazıcı, 2005; Kalaycıoğlu, 2010; Tosun, 2010).

### **Kan transfüzyonu açısından Batı Nil virüsü'nün önemi**

BNV'nün de son yıllarda kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile taşınan patojenlerden biri olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. BNV'nin kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile insanlara taşınabildiği ilk defa 2002 yılında ABD'de gösterilmiştir (Grinev ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2009).

BNV enfeksiyonlu asemptomatik donörlerin transfüzyon kanlarında ve transplante edilecek dokularında sıklıkla çok düşük seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2009). Hastada antikor yanıtının meydana gelmesi ile birlikte viremi ortadan kalkmaktadır. BNV antikorlarının yokluğunda, viremili asemptomatik donörler enfeksiyözduerler ve kan transfüzyonu veya organ transplantasyonu ile alıcılara virüsün taşınmasında yüksek riske sahiptirler (CDC, 2008). Ayrıca 1-6°C arasında saklanan kan örneklerinde virüsün 42 güne kadar enfeksiyözitesini koruduğu bildirilmiştir (Mather ve ark., 2003). Bu nedenle özellikle hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerde kan vericilerinin serumlarında moleküler yöntemlerle araştırma yapılması önerilmektedir. Günümüzde ABD ve Kanada'da kan donör havuzlarında nükleik asit testi (NAT) tarama testi şeklinde universal olarak uygulanmaktadır ve BNV açısından NAT pozitif havuzdaki tüm bireyler ayrı ayrı test edilmektedir (Epstein, 2005).

### **Laboratuvar tanı**

BNV enfeksiyonundan hastanın hikayesi ve klinik belirtileri ile şüphelenilebilir. Tanının doğrulanması için laboratuvar testleri gereklidir. BNV enfeksiyonlarının tanısında virüsün izolasyonu, viral antijenler ya da nükleik asidin saptanması ve virüse karşı oluşan özgül immün yanıtın gösterilmesi yöntemlerinden yararlanılmaktadır (CDC, 2001; Sampathkumar, 2003; Ergünay, 2010; Khabbaz ve ark., 2010; Rossi ve ark., 2010). Tanıda altın standart virüsün izolasyonu olmakla birlikte, yüksek viremi izlenen vektörler ve kuşlar dışında, insanlarda ortaya çıkan viremi düşük düzeyde olduğundan virüs izolasyon çalışmaları genellikle başarılı olmamaktadır (Kapoor ve ark., 2004; Hayes ve ark., 2005). Bu nedenle virüs izolasyonu otopsi materyalleri (genellikle beyin ve diğer solid organlar) hariç nadiren mümkün olmaktadır.

BNV antikorlarının saptanması için IgM-antikor yakalama enzim immünoassay (MAC-ELISA), indirekt IgG ELISA, indirekt fluoresan antikor testi (IFAT), plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca hemaglutinasyon inhibisyon, kompleman birleşmesi reaksiyonu gibi testler de kullanılabilir, ancak bu testlerin gruba özgül ve total antikorları saptamaları, ayrıca duyarlılıklarının daha düşük olması nedeniyle kullanımları yaygın değildir.

En etkili tanı yöntemi hastalığın 8-14. günlerinde alınan serumda veya hastalığın başlangıcından itibaren ilk sekiz gün içinde alınan beyin omurilik sıvısında (BOS) IgM antibody-capture, enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA) yöntemi ile BNV'ye karşı IgM yapısında antikorların saptanmasıdır. Klinik olarak BNV düşünülen olgulardan alınan

serum ve BOS örneklerinde MAC-ELISA yöntemi ile IgM antikorlarının saptanması durumunda bu sonuçlar, akut BNV enfeksiyonunu gösteren önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Serter, 2006; Serter, 2007; Ergünay, 2010). Virüs, immün sisteminde sorun olmayan kişilerin kanından 10. güne kadar, immünsüpresif kişilerin kanında ise 28. güne kadar izole edilebilir. IgM yapısındaki antikorlar kan beyin bariyerini geçemediğinden BOS'ta IgM antikor varlığı kuvvetle SSS enfeksiyonunu düşündürür. Ancak yakın bir süre önce yellow fever, Japon ensefaliti, Deng ateşi gibi flaviviridae ailesindeki virüslerle enfekte olmuş veya bu virüslerden korunmak için aşılanmış olan kişilerde EIA sonuçları pozitif çıkabilir. Ancak aşılanma ile veya SSS dışı enfeksiyonlarla BOS'ta IgM oluşmadığı, ayrıca örneğin Japon ensefaliti aşısında olduğu gibi ölü aşıların IgM oluşturmadığı hatırlanmalıdır. Semptomatik olan BNV enfeksiyonlarının büyük bir kısmında sekizinci gün ve sonrasında IgM antikorları pozitif olarak saptanır (Tardei ve ark., 2000; Hayes ve ark., 2005). IgG türü antikorlar ise IgM'nin ardından yaklaşık dördüncü günde pozitifleşmektedir (Nosal ve ark., 2003). IgA antikorları da IgM ile benzer zamanlarda ortaya çıkar. BOS'ta IgM antikorlarının saptanması genellikle enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır. Ayrıca PCR yöntemiyle virüs RNA'sı da taranabilir. BOS'ta artmış lenfosit sayısı (>%50) ve protein konsantrasyonu tanıyı destekler (Hayes ve ark., 2005; Busch ve ark., 2008).

Viral RNA'nın Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) yöntemiyle saptanması insanlardaki BNV enfeksiyonu tanısında ve tarama amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, özellikle insanlarda gelişen BNV enfeksiyonlarında vireminin erken dönemde ve kısa süreli olması; immün yanıtın ortaya çıkmasıyla birlikte azalarak ortadan kalkması nedeniyle nükleik asit testlerinin tanı etkinliği virüse maruziyetin genellikle ilk yedi günüyle sınırlı olmaktadır. PCR ile BNV genetik materyali akut BNV menenjitli hastaların %50'sinde BOS'ta saptanabilir. Duyarlılığı çok iyi olmadığından testin negatifliği BNV enfeksiyonunu dışlatmaz. Bu hastalarda seroloji bakılmalıdır (Niedrig ve ark., 2007; Busch ve ark., 2008; Ergünay, 2010). BNV enfeksiyonlarının serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesindeki güçlükler arasında en önemlisi, genel olarak Flavivirüsler, ayrıca aynı serogrup üyeleri arasında izlenen antijenik benzerliğe bağlı serolojik çapraz reaksiyonlardır (Allwinn ve ark., 2002; Hayes ve ark., 2005; Khabbaz ve ark., 2010).

IgG antikorları için daha sık olarak izlenen çapraz reaksiyonların ekarte edilerek antikor spesifitesinin doğrulanması, virüse karşı nötralizan antikorların PRNT yöntemi ile gösterilmesi ile mümkündür (Kapoor ve ark., 2004). Plak reduksiyon nötralizasyon testi (PRNT) yöntemi, virüsün hücre kültürlerinde oluşturduğu sitopatik etkinin önlenmesi esasına dayalı bir doğrulama testidir ve antikor özgüllüğünün belirlenmesinde kullanılmaktadır. Artropod kaynaklı flavivirüsler için en spesifik testtir. Bu yöntemle ELISA yöntemi, indirekt immunfloresan test ve hemagglütinasyon inhibisyon testlerindeki yalancı pozitiflikler ayırt edilmektedir. Ayrıca PRNT testi diğer flavivirüslerle çapraz reaksiyonu da ayırt etmeye yardımcıdır. Çoğu enfekte hasta asemptomatik olduğu için ve IgM antikorları altı ay veya daha uzun süre kalabildiği için özellikle endemik bölgelerde kişide önceki enfeksiyona bağlı IgM pozitifliği devam ediyor olabilir ve saptanan IgM pozitifliği o sıradaki mevcut hastalığı ile ilişkili olmayabilir. Diğer enfeksiyon hastalıklarında da olduğu gibi akut ve konvelasan

dönem serum örnekleri arasında BNV'e karşı spesifik antikorlarda anlamlı artış akut enfeksiyonu doğrular. Serum veya BOS örneklerinin referans laboratuara gönderilmek üzere beklemesi gerekiyorsa buzdolabında veya dondurularak saklanabilir (Wong ve ark., 2004; Niedrig ve ark., 2007; Busch ve ark., 2008; Ergünay, 2010).

Bir diğer sorun ise, BNV'ye karşı sentezlenen antikorların enfeksiyon sonrasındaki uzun süreli persistansıdır. Enfekte kişilerde serumda IgM ve IgA antikorlarının ve BOS'ta IgM antikorlarının uzun süreler varlığını devam ettirerek tanısız testlerde reaktif sonuç verdikleri ortaya konulmuştur (Kapoor ve ark., 2004; Serter, 2007). Sonuç olarak; BNV'de serolojik testlerin doğru olarak yorumlanabilmesi için, enfeksiyonun bölgesel epidemiyolojisi, kişinin önceden geçirdiği flaviviral enfeksiyonlar ve aşılama, endemik bölgelere seyahat öyküsü gibi çeşitli faktörler test sonuçları ile birlikte değerlendirilmeli; tanı klinik bulgular ve doğrulama testleri ile desteklenmelidir (Hayes ve ark., 2005; Ergünay, 2010; Khabbaz ve ark., 2010).

Olguların diğer laboratuvar bulguları belirgin bir özellik göstermemektedir. Periferik kandaki total lökosit sayısı genellikle normaldir veya lenfositopeni olabilir, ayrıca anemi görülebilir. Bazen hiponatremi olabilir (özellikle ensefalitli hastalarda). BOS bulguları pleositos gösterir ve genellikle lenfosit hakimiyeti vardır. Protein genellikle yükselmiştir. Kan şekeri normaldir. BT genellikle yararlı değildir, bununla birlikte diğer akut meningoensefalit etiyolojilerini dışlamak açısından yararlıdır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çoğu hastada normal olmasına rağmen, beyaz cevherde, talamusta, ponsta T2 ağırlıklı sekanslarda artmış sinyal dansiteleri önemli görüntüleme bulgularıdır, bazen leptomeningeal enhancement veya sinyal değişiklikleri görülebilir. Flask paralizi gözlemlenen hastalarda spinal kordun MRG ile yapılan görüntülenmesinde T2 ağırlıklı sekanslarda ön boynuzda dansite artışları tespit edilmektedir. Ayırıcı tanıda Guillain Barre sendromunun yanı sıra, miyopati, nöromusküler bileşke bozuklukları ve diğer virüslere bağlı motor nöron hastalıklar akıldan bulundurulmalıdır (CDC, 2001; Sampathkumar, 2003; Serter, 2006; Khabbaz ve ark., 2010).

### Tedavi

Batı Nil virüsü enfeksiyonunun bilinen standart bir tedavisi yoktur. Bu nedenle enfeksiyonun tedavisi öncelikle destek tedavisi şeklinde olmalıdır. Şiddetli olgularda sıklıkla hastaneye yatmayı gerektiren destek tedavi, IV sıvı verilmesi, solunum desteği ve sekonder enfeksiyon gelişmesinin önlenmesi temel yapılacak uygulamalardır (Leysen ve ark., 2000; Nash ve ark., 2001; Erdem ve Pahsa, 2003; Huhn ve ark., 2003; Kılıç ve Doğanç, 2003; Yazıcı, 2005; Gyure, 2009; Ergünay, 2010; Tosun, 2010; Ulbert, 2011).

Batı Nil virüsü ensefaliti olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve tedavi edilebilir santral sistemi lezyonları ortadan kaldırılmalıdır. Olgular, nörolog, enfeksiyon hastalıkları hekimi, yoğun bakım hekimi ve gerektiğinde Psikiyatrist ile birlikte izlenmelidir. Hastaneye yatırılan hastalarda öneriler; sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması için IV sıvı verilmesi, solunum yetersizliği varsa ventilatör desteği yapılması, serebral ödem takibi, gerekirse tedavisi, konvülsiyonlar açısından takip ve gerekirse tedavi ile duyu kaybı ile birlikte olan ve olmayan motor paralizi açısından değerlendirme yapılması şeklindedir.

Analjezikler ve antipiretikler hastalığın ılımlı seyrettiği durumlarda yararlı olabilir. BNV ensefalitinde en sık ölüm nedeni nöron ölümü ve dejenerasyonu sonucu beyin ödemi oluşmasıdır. Steroid ve osmotik solüsyonlar bazı olgularda beyin ödemi azalttığı için beyin ödemi ve herniasyona karşı kısa süreli kullanımları önerilmektedir. BNV tedavisinde bilinen etkinliği kanıtlanmış bir antiviral yoktur. Bununla birlikte interferon alfa 2b ve ribavirinle değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar genellikle hayvan deneyleri şeklinde olup, kanıtlanmış bir etkinlik gösterilememiştir (Jordan ve ark., 2000; Anderson ve Rahal, 2002; Chan-Tack ve Forrest, 2005; Loginova ve ark., 2009). Farklı bir çalışmada BNV enfeksiyonunun endemik olduğu İsrail’de donörlerden elde edilen BNV immun globulini ile yapılan fare deneylerinde oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir (Ben-Nathan ve ark., 2009). Sonuç olarak BNV olgularının tedavisinde temel amaç destek tedavi olup halen bilinen etkili ve spesifik bir tedavi bulunmamaktadır.

#### **Batı Nil virüs enfeksiyonundan korunmak için alınacak önlemler**

Hastalığın kontrolü için öncelikle bölgedeki ve çevredeki olguların izlenmesi, sivrisinek larva haritasının bilinmesi ve güncellenmesi, yetişkin sivrisinek kontrolü, atlardaki enfeksiyonun ve kuşlardaki ölümlerin izlenmesi ve bireysel risklerin azaltılması gerekmektedir.

Culex türü sivrisineklerin yumurta dönemi, larva dönemi, pupa formu ve yetişkin dönemi olmak üzere toplam dört dönemleri vardır. Yetişkinler kış uykusuna yatar ve yaklaşık olarak Mayıs ayında ortaya çıkarlar. Bu sivrisinekler bir yıl boyunca birkaç nesil üretebilirler. Sivrisinek popülasyonu Ağustos ayında en yüksek seviyeye ulaşır ve Eylül ayına kadar kan emmeye devam ederler. Dişiler yumurtalarını oluşturmak için besin olarak kana ihtiyaç duyarlar ve kan emebilmek için yaklaşık 1 millik bir alanı uçabilirler. Sivrisineklerin yumurta, larva ve pupa dönemleri durgun sularda oluşur, bu nedenle de bu dönemleri engellemek için durgun sular, su birikintileri ortadan kaldırılmalıdır. Larva formunda beslenme alanları ortadan kaldırılamazsa larvaların bulunduğu alanlara larvasid kullanılmalıdır. Yetişkin dönemdeki sivrisineklerin ise ısırmasının engellenmesi gereklidir (Erdem ve Pahsa, 2003; Kılıç ve Doğanç, 2003; Yazıcı, 2005; Tosun, 2010; Khabbaz ve ark., 2010; Ertürk, 2010). Dış ortamlara dayanıklı olmayan BNV ısı, lipid çözücüler veya deterjan içeren dezenfektanlar içinde süratle inaktive olur. BNV enfeksiyonundan korunmak için öncelikle sivrisineklerden korunmak ve çevrede sivrisinek barınma olasılığını en az hale getirmek önemlidir.

#### **Sivrisineklerden korunmak için yapılması önerilenler şunlardır;**

\*İçine sivrisineklerin yumurtlayabileceği, içinde su birikebilecek tüm eşyalar ve malzemeler (saksı, plastik kaplar, kuş kapları, seyyar havuz vb) ortadan kaldırılmalıdır.

\*Süs havuzlarında sivrisinek yiyen balıklar bulundurulmalıdır.

\* Açılan kapı ve pencerelere sineklik yapılmalıdır.

\*Bu uygulama ahırlarda da yapılmalı ve pencerelerle kapılara sineklik takılmalıdır.

\*Hem kene hem de sivrisineği aynı anda kovan repellent kullanılmalıdır. Bu amaçla insan sağlığı için zararsız olduğu

bildirilen DEET(N,N-diethyl-m-toluamide) içeren repellentler önerilmektedir.

\*Sivrisineklerin aktif olduğu saatlerde (şafak vakti ve gün batımında) dışarı çıkılmamalıdır.

\*Sivrisinek popülasyonunun yoğun olduğu zamanlarda (gece ve kuşluk vakti) atlar gezdirilmemeli veya çalışma yaptırılmamalıdır (Ertürk, 2010).

Bunların yanısıra bir bölgede dikkat çekecek şekilde kuş ölümleri ya da at ölümleri gözlemlendiğinde hemen en yakındaki veteriner hekimler ve ilgili sağlık kuruluşları durumdan haberdar edilmelidir. Sivrisinek kovucular yetişkinler için %35’den fazla, çocuklar için ise %10’dan fazla DEET konsantrasyonu içermemelidir ve giysi altına kullanılmamalıdır. Sivrisinek kovucular günlük olarak ciltten yıkanmalı ve gerek duyulduğunda tekrar kullanılmalıdır. Ayrıca alkol alımının sivrisinek kovucuların deriden emilimini arttırdığı da hatırlanmalıdır.

#### **Aşı**

Henüz insanda kullanılmak üzere FDA onaylı aşı bulunmamasına rağmen atlar için etkili ve lisanslı aşılardan bulunmaktadırlar. Deneysel DNA aşılı ile ilgili çalışmalar sürmektedir ve hayvanlarla insanlarda başarıyla denenmiştir. Benzer şekilde yapılan aşı çalışmalarında farelerde ve primatlarda olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir. İnaktive virus aşılı humoral yanıtı kuvvetle uyarmaktadır ancak bazı uygulama kısıtlılıkları bulunmaktadır ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Attenue aşılardan daha fazla antikor yanıtı oluşturmakta ve daha ekonomik olmaktadır ancak bu aşılardan da immünsüpreye kişilere uygulanması mümkün değildir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan aşılardan ilgili klinik çalışmalar halen devam etmektedir (Lieberman ve ark., 2007; Lieberman ve ark., 2009; Beasley, 2011).

#### **4. Sonuç**

BNV enfeksiyonunun günümüzde ülkemiz için önem taşıyan enfeksiyon hastalıklarından biri olduğu artık kesinleşmiştir. Ülkemizde uzun yıllardır yapılan değişik çalışmalarda gerek hayvanlarda gerekse insanlarda seropozitifliğin olduğu tartışılmaz bir gerçek olup 2010 yılında ilk kez saptanmış olan insan olgularının bundan sonra da görüleceği aşıkardır. Bu nedenle ülkemizde Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi ve Sağlık Bakanlığı Başkanlığında organize edilmiş olan geniş kapsamlı dört ayrı çalışmaya 2011 yılında başlanmıştır ve önümüzdeki günlerde sürdürülecek olan bu çalışmalarla ülkemizdeki BNV seropozitifliği, donörlerdeki durum, şüpheli olgulardaki seroprevalans ve sivrisinek popülasyonundaki durum belirlenecektir.

Özellikle yaz aylarında havaların ısınmasıyla birlikte komşu ülkelerle birlikte bizim ülkemizde de hastalığın aktivite kazanacağı öngörüsüyle hazırlıklı olunmalı; klinik ve epidemiyolojik olarak olgu tanımına uyan şüpheli olgulardan BNV enfeksiyonu da düşünülerek örnek alınmalıdır. Ülkemizde 2010 yılındaki gelişmeler sonrasında BNV enfeksiyonu olguları “Bildirimi zorunlu hastalıklar” kapsamına alınmış olup olası ve/veya kesin olguların bildirimini ihmal edilmemesi gerekmektedir.

**Not:** Bu yazı, ülkemizde ilk kez klinik olarak tanı konan BNV olgularını takiben sırasıyla Ankara’da 2010 yılında yapılan Uluslararası katılımlı III. Zoonotik Hastalıklar Sempozyumunda yer alan “Batı Nil Ensefaliti Oturumu”nda, “Batı Nil Ensefalitinde Klinik ve

Tedavi” başlıklı konferans metni olarak (Tosun S. Batı Nil virüsü enfeksiyonunda klinik ve tedavi. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, s161-165); 2011 yılında İstanbul’da düzenlenen 3. EKMUD Bilimsel Platform’unda “Sorun Enfeksiyonlarda Yaklaşım ve Tedavi” başlıklı panelde “Batı Nil virüsü” başlıklı konuşma metni olarak (Tosun S. Sorun enfeksiyonlarda yaklaşım ve tedavi. Batı Nil Virüsü. 3. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu. 1-5 Mart 2011, İstanbul, s.203-212) ve 2011 yılında Antalya’da düzenlenen 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İn-

feksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Kongresi’nde “Viral İnfeksiyonlar: Yeni Yine Yeniden“ başlıklı panelde “Batı Nil virüsü enfeksiyonu” başlıklı konuşma metni olarak (Tosun S. Viral İnfeksiyonlar:Yeni Yine Yeniden “Batı Nil virüsü enfeksiyonu” 15. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Kongresi 23-27 Mart 2011, Antalya, s.50-57) sunulmuş ve ilgili kongre kitaplarında basılı olarak yer almış, bunu takiben daha genişletilerek makale haline getirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Allwinn, R., Doerr, H.W., Emmerich, P., Schmitz, H., Preiser, W., 2002. Cross-reactivity in flavivirus serology: New implications of an old finding? *Med. Microbiol. Immunol.* 190, 199-202.
- Anderson, J.F., Rahal, J.J., 2002. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 107-108.
- Arı, A., 1972. Türkiye’de Arbovirüslerin faaliyeti ve ekolojisi üzerine incelemeler. *Türk Hij. Tecr. Biyol. Derg.* 32, 134-143.
- Arpacı, F., Çetin, T., Kubar, A., Öztürk, M., 2009. West Nile Virus infection in a patient with acute graft-versus-host disease. *Haematologica.* 94, 687-689.
- Autorino, L.G., Battisti, A., Deubel, V., Ferrari, G., Forletta, R., Giovannini, A., Lelli, R., Murri, S., Scicluna, M.T., 2002. West Nile virus epidemic in horses, Tuscany Region, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 1372-1378.
- Beasley, D.W., 2011. Vaccines and immunotherapeutics for the prevention and treatment of infections with West Nile virus. *Immunotherapy.* 3, 269-285.
- Ben-Nathan, D., Gershoni-Yahalom, O., Samina, I., Itzhak Samina, Khinich Y., Nur, I., Orgad Laub, O., Gottreich, A., Simanov, M., Porgador, A., Rager-Zisman, B., Orr, N., 2009. Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. *BMC Infect. Dis.* 17, 9-18.
- Blair, C.D., Adelman, N.Z., Olson, E.K., Molecular strategies for interrupting arthropod-borne virus transmission by mosquitoes. *Clin. Microbiol. Rev.* 13, 651-661.
- Bondre, V.P., Jadi, R.S., Mishra, A.C., Yergolkar, P.N., Arankalle, V.A., 2007. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J. Gen. Virol.* 88, 875-884.
- Briese, T., Rambaut, A., Pathmajeyan, M., Bishara, J., Weinberger, M., Pitlik, S., Lipkin W.I., 2002. Phylogenetic analysis of a human isolate from the 2000 Israel West Nile virus epidemic. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 528-531.
- Busch, M.R., Kleinman S.H., Tobler, L.H., Kamel, H.T., Norris P.J., Walsh, I., Matud, J.L., Prince, H.E., Lanciotti, R.S., Wright, D.J., Linnen, J.M., Caglioti, S., 2008. Virüs and antibody dynamics in acute West Nile virüs infection. *J. Infect. Dis.* 198, 984-993.
- Chan-Tack, K.M., Forrest, G., 2005. Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scand. J. Infect. Dis.* 37, 944-946.
- CDC, 1999. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis-1999, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 48, 845-849.
- CDC, 2000. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for surveillance, prevention, and control of West Nile Virus infection United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 49, 25-28.
- CDC, 2001. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemic/Epizootic West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/resources/wnv-guidelines-apr-2001.pdf>
- CDC, 2008. Centers for Disease Control and Prevention. Detection of West Nile virus in blood donations-Puerto Rico, 2007. *MMWR.* 57, 577-580.
- Debiasi, R.L., 2011. West Nile virus neuroinvasive disease. *Curr. Infect. Dis. Rep.* (Epub ahead of print).
- ECDC, 2011. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on West Nile virus infection. Thessaloniki, ECDC; 25-26 January 2011. Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=691](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=691).
- Epstein, J.S., 2005. Insights on donor screening for West Nile virus, *Transfusion.* 45, 460-462.
- Erdem, H., Pahsa, A., 2003. Yeni bir pandemi mi ? Batı Nil virüs enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi.* 17, 245-249.
- Ergunay, K., Ozer, N., Us, D., Ozkul, A., Simsek, F., Kaynas, S., Ustacelebi, S., 2007. Seroprevalence of West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in southeastern Turkey: First evidence for tick-borne encephalitis virus infections. *Vector -Borne Zoonot.* 7, 157-161.
- Ergunay, K., Saygan, M.B., Aydoğan, S., Turan, H.M., Özkul, A., Us, D., 2010. West Nile virus seroprevalence in blood donors from Central Anatolia, Turkey. *Vector- Borne Zoonot.* 10, 771-775.
- Ergünay, K., 2010. Batı Nil virüsü: Viroloji, epidemiyoloji ve mikrobiyolojik tanı. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 142-160.
- Ergünay, K., Aydoğan, S., Menemenlioğlu, D., 2010. Ankara Bölgesinde Nedeni Bilinmeyen Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Batı Nil Virüsünün Araştırılması. *Mikrobiyol. Bul.* 44, 255-262.
- Ertürk, A., 2010. Batı Nil virüsü enfeksiyonunda korunma ve kontrol. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 166-173.
- Hayes, E.B., Sejvar, J.J., Zaki, S.R., Lanciotti, R.S., Bode, A.V., Campbell, G.L., 2005. Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1174-1179.
- Hepkan, Y., Arı, A., 1964. Türkiye’de ARBOR virüsleri üzerinde bir çalışma. *Türk Hij. Tec. Biyol. Derg.* 24, 113-117.
- Hizel, K., Yenicesu, İ., Erdal, B., Yeşilyurt, E., Fidan, I., Kalkancı, A., Dilsiz, G., 2010. Investigation of West Nile virus seroprevalence in healthy blood donors. *Mikrobiyol. Bul.* 44, 425-430.
- Huhn, G.D., Sejvar, J.J., Montgomery, S.P., Dworkin, S.M., 2003. West Nile virus in the United States: An update on an emerging infectious disease. *Am. Fam. Physician.* 68, 653-660.
- Grinev, A., Daniel, S., Stramer, S., Rossmann, S., Caglioti, S., Rios, M., 2008. Rios M. Genetic variability of West Nile virus in US blood donors, 2002-2005. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 436-444.
- Gyure, K.A., 2009. West Nile virus infections. *J. Neuropath. Exp. Neur.* 68, 1053-1060.



- Jordan, I., Briese, T., Fischer, N., Lau, J.Y., Lipkin, W.I., 2000. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J. Infect. Dis.* 182, 1214-1217.
- Kalaycıoğlu, H., 2010. Türkiye’de görülen West Nile vakalarının epidemiyolojisi. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 174-183.
- Kalaycıoğlu, H., Korukluoğlu, G., Ozkul, A., Oncul, O., Tosun, S., Karabay, O., Gozalan, A., Uyar, Y., Caglayık, D.Y., Atasoylu, G., Altas, A.B., Yolbakan, S., Ozden, T.N., Bayraktar, F., Sezak, N., Pelitli, T.S., Kurtcebe, Z.O., Aydın, E., Ertek, M., 2012. Emergence of West Nile virus infection in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Eurosurveillance.* 17, pp. 20182.
- Kapoor, H., Signs, K., Somsel, P., Downes, F.P., Clark, P.A., Massey, J.P., 2004. Persistence of West Nile Virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease. *J. Clin. Virol.* 31, 289-291.
- Khabbaz, R.F., Ostroff, S.M., Leduc, J.W., Moseley, R., Hughes, J.M., 2010. Emerging and reemerging infectious disease threats. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (eds.) *Principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. pp. 199-219.
- Kılıç, A., Doğanç, L., 2003. Batı Nil Virus. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 33, 284-290.
- Kramer, L.D., Li, J., Shi, P.Y., 2007. West Nile Virus. *Lancet Neurol.* 6, 171-181.
- Leyssen, P., De Clercq, E., Neyts, J., 2000. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. *Clin. Microbiol. Rev.* 13, 67-82.
- Lieberman, M.M., Clements, D.E., Ogata, S., Wang, G., Corpuz, G., Wong, T., Martyak, T., Gilson, L., Collier, B.A., Leung, J., Watts, D.M., Tesh, R.B., Siirin, M., da Rosa, A.T., Humphreys, T., Weeks-Levy, C., 2007. Preparation and immunogenic properties of a recombinant West Nile subunit vaccine. *Vaccine.* 25, 414-423.
- Lieberman, M.M., Nerurkar, V.R., Luo, H., Cropp, B., Carrion, Jr. R., de la Garza, M., Collier, B.A., Clements, D., Ogata, S., Wong, T., Martyak, T., Weeks-Levy C., 2009. Immunogenicity and protective efficacy of a recombinant subunit West Nile virus vaccine in rhesus monkeys. *Clin. Vaccine Immunol.* 16, 1332-1337.
- Loginova, S.I., Borisevich, S.V., Pashchenko, I.A., Bondarev, V.P., 2009. Ribavirin prophylaxis and therapy of experimental West Nile fever. *Antibiot. Khimioter.* 54, 17-20.
- Loroño-Pino, M.A., Blitvich, B.J., Farfán-Ale, J.A., Puerto, F.I., Blanco, J.M., Marlenee, N.L., Rosado-Paredes, E.P., García-Rejón, J.E., Gubler, D.J., Calisher, C.H., Beaty, B.J., 2003. Serologic Evidence of West Nile virus infection in horses, Yucatan State, Mexico. *Emerg. Infect. Dis.* 9, 857-859.
- Marfin, A.A., Gubler, D.J., 2001. West Nile encephalitis: An emerging disease in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 33, 1713-1719.
- Mather, T., Takeda, T., Tassello, J., Ohagen, A., Serebryanik, D., Kramer, E., Brown, F., Tesh, R., Alford, B., Chapman, J., Lazo, A., 2003. West Nile virus in blood: Stability, distribution, and susceptibility to PEN 110 inactivation. *Transfusion.* 43, 1029-1037.
- Meço, O., 1977. Güneydoğu Anadolu halkında Batı Nil ateşi hemaglutinasyon önlenim antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol. Bul.* 11 3-17.
- Monini, M., Falcone, E., Busani, L., Romi, R., Ruggeri, F.M., 2010. West Nile virus : Characteristics of an African virus adapting to the third millennium world. *Open Virol. J.* 22, 42-51.
- Murgue, B., Murri, S., Zientara, S., Durand, B., Durand, J.P., Zeller, H., 2001. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: The return after 35 years. *Emerg Infect Dis.* 7, 692-696.
- Murray, K.O., Mertens, E., Despres, P., 2010. West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet. Res.* 41, 67.
- Murray, K.O., Walker, C., Gould, E., 2011. The virology, epidemiology, and clinical impact of West Nile virus: A decade of advancements in research since its introduction into Western Hemisphere. *Epidemiol. Infect.* 139, 807-817.
- Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., Miller, J., O’Leary, D., Murray, K., Huang, A., Rosenberg, A., Greenberg, A., Sherman, M., Wong, S., Layton, M., 1999. West Nile Outbreak Response Working Group., 2001. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New Engl. J. Med.* 344, 1807-1814.
- Niedrig, M., Sonnenberg, K., Steinhagen, K., Pavveska, J.T., 2007. Comparison of ELISA and immunoassays for measurement of IgG and IgM antibody to West Nile virus in human sera against virus neutralisation. *J. Virol. Methods.* 139, 103-105.
- Nosal, B., Pellizzari, R., 2003. West Nile Virus. *CMAJ.* 168, 1443-1444.
- Özkul, A., Yıldırım, Y., Pınar, D., Akçalı, A., Yılmaz, V., Çolak, D., 2006. Serological evidence of West Nile virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol. Infect.* 134, 826-829.
- Petersen, L.R., Roehring, J.T., 2001. West Nile Virus: A reemerging global pathogen. *Emerg. Infect. Dis.* 7, 611-614.
- Radda, A., 1971. Antibodies against group A and group B arboviruses in domestic animals from Turkey. *Ege Üni. Tıp Fak. Mec.* 10, 227.
- Reisen, W., Brault, A.C., 2007. West Nile virus in North America: Perspectives on epidemiology and intervention, *Pest Manag. Sci.* 63, 641-646.
- Rossi, S., Ross, T.M., Evans, J.D., 2010. West Nile virus. *Clin. Lab. Med.* 30, 47-65.
- Sampathkumar, P., 2003. West Nile Virus: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and prevention. *Mayo Clin. Proc.* 78, 1137-1144.
- Serter, F., 1966. Arthropodlarla bulaşan virus hastalıklarının (Arbovirus enfeksiyonları) memleketimizdeki durumu. XII. Türk Mikrobiyoloji Kongre raporu, 104.
- Serter, D., 1980. Present status of arbovirus seroepidemiology in the Aegean region of Turkey. In: Vesenjak-Hirjan J, Calisher C (eds), *Arboviruses in the Mediterranean Countries.* Suppl 9, 1980, Stuttgart Gustav Fisher Verlag, Germany. pp. 155-161.
- Serter, D., 2006. Arbovirüs Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.* 2, 25-41.
- Serter, D., 2007. Arbovirüs enfeksiyonlarında tanı ilkeleri. In: Yapar, N., Yıldırım, T., eds. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı. pp. 106-108.
- Tardei, G., Ruta, S., Chitu, V., Rossi, C., Tsai, T.F., Cernescu, C., 2000. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serological diagnosis of West Nile infection. *J. Clin. Microbiol.* 38, 2232-2239.
- Tosun, S., 2010. Batı Nil virüsü enfeksiyonunda klinik ve tedavi. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 161-165.
- Tosun, S., 2011. Sorun enfeksiyonlarda yaklaşım ve tedavi. Batı Nil Virüsü. 3. Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu. 1-5 Mart 2011, İstanbul, 203-212.
- Ulbert, S., 2011. West Nile virus: The complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology.* 54, 171-184.
- Wong, S.J., Demarest, V.L., Boyle, R.H., Wang, T., Ledizet, M., Kar, K., Kramer, L.D., Fikrig, E., Raymond A. Koski, A.R., 2004. Detection of human anti-flavivirus antibodies with a West Nile virus recombinant antigen microsphere immunoassay. *J. Clin. Microbiol.* 42, 65-72.
- Yazıcı, Z., 2005. Batı Nil Virus enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection).* 19, 139-143.

- Zeller, H.G., Schuffenecker, I., 2004. West Nile virus: An overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 23, 147-156.
- Zhang, W., Wu, J., Li, Y., Li, F., Njoo, H., 2009. Rapid and accurate in vitro assays for detection of West Nile virus in blood and tissues. *Transfus. Med. Rev.* 23, 146-154.