

BATI NİL VİRUSU ENFEKSİYONUİlker Bilgili¹, Nuri Mamak²¹ Isparta İl Gıda, Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü, Eğirdir Su Ürünleri Araştırma Enstitüsü,
32500, ISPARTA² Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları AD, 15030, BURDUR

Geliş Tarihi: 09.11.2016 Kabul Tarihi: 05.12.2016

Makale Kodu: 5000206999

ÖZET

Batı Nil Virusü (BNV), flavivirusun neden olduğu sporadik bir hastalıktır. Hastalık; at, insan, çeşitli memeli ve kuş türleri ile bazı kemirgenlerde görülür. West Nile virusun nakli ve yaşam döngüsü sivrisinek gibi kan emici insektler tarafından oluşturulur. Bir çok kuş türü, vektörler tarafından, kan emme esnasında enfekte edilirler. Enfekte olmuş kuşlar, virusun uzun mesafelere yayılmasında büyük rol oynarlar. İnsan ve atlar BNV enfeksiyonuna yüksek düzeyde duyarlıdır ve enfeksiyonun ilerlemesiyle ateş, nörolojik enfeksiyon ve fatal meningoensefalit gelişir. Hastalık, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde endemiktir, fakat son zamanlarda Avrupa ve Batı yarımkürede de karşılaşılmaktadır. Hastalığın önlenmesinde sivrisineklerle mücadele çok önemlidir. Aşı uygulaması için at ve kuşlarda genetik olarak modifiye edilmiş virüs suşları veya inaktive edilmiş virusları içeren aşılar kullanılabilir. Bu derlemede, Batı Nil Virusü Enfeksiyonu'nun; etiyojisi, epidemiyolojisi, epizootiyolojisi, patogenezi, klinik, laboratuvar ve nekropsi bulguları, tanı ve ayırıcı tanısı, tedavisi, koruma ve kontrol yöntemleri detaylı olarak ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Batı Nil Virusü (BNV), arbovirus, flavivirus, meningoensefalit

West Nile Virus Infection**ABSTRACT**

West Nile Virus infection is a sporadic disease caused by flavivirus. It is seen in horse, human, different mammalian and bird species and some rodents. West Nile Virus is transmitted and maintained by blood-sucking insects like mosquitoes. Many of bird species are infected by vectors by blood sucking. Infected birds play role in transmitting the virus over long distances. Human and horses are high level susceptible to infection, and fever, neurological infection and meningoencephalitis can occur with the progress of the infection. The disease is endemic in Africa and some of Asia countries, but in recent years it is also encountered in Europe and in the Western hemisphere. Eliminating of mosquitoes is important in the prevention of disease. For vaccination, vaccine containing genetically modified virus strains or inactivated viruses can be used for horses and birds. In this review, the West Nile Virus infection is discussed in terms of etiology and epidemiology, epizootiology, pathogenesis and pathology, clinical, laboratory and necropsy findings, diagnosis and differential diagnosis, treatment, protection and control individually.

Keywords: West Nile Virus (WNV), arbovirus, flavivirus, meningoencephalitis



İletişim / Correspondence

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, TR 15030
BURDUR TÜRKİYE

+90 248 213 22 03



nurimamak@hotmail.com

GİRİŞ

İklimsel değişiklikler, özellikle artopodlarla taşınan arboviral hastalıkların, günden güne dünyada yayılmasına neden olmaktadır. Bu hastalıklardan biri olan Batı Nil Virusu (BNV) enfeksiyonu, uluslararası sağlık kuruluşlarını kaygılandıran, sivrisinek kaynaklı bir patojen olup son yıllarda önemli ve hızlı bir coğrafi yayılım göstermiş, dünyanın birçok yerinde insan ve hayvan sağlığını tehdit eder boyuta ulaşmıştır. Etken, başta atlarda olmak üzere insan ve birçok memeli hayvan ile kuşlarda enfeksiyona neden olan, arbovirüs grubu içerisinde yer alan nörotropik özelliğe sahip flavivirustur. Virus, hastalarda özellikle sentral sinir sistemini etkileyerek menenjit, ensefalit, depresyon, ataksi gibi nörolojik bulgu ve ölüme neden olmaktadır. Hastalık ayrıca, at çiftliklerinde oluşturduğu enfeksiyonlara bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (1-4)

Bu derlemede, Batı Nil Virusu Enfeksiyonu'nun; etiyolojisi, epidemiyolojisi, epizootiyolojisi, patogenezi, klinik, laboratuvar ve nekropsi bulguları, tedavisi, koruma ve kontrol yöntemleri detaylı olarak ele alınmıştır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Batı Nil Virusu enfeksiyonu, flaviviridae ailesi, flavivirus genusunda yer alan nörotropik özellikteki bir arbovirus tarafından oluşturulur (5). Virus, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli, ikozahedral simetrik, yaklaşık 50 nm çapında bir RNA virusudur (6). Virus ilk olarak 1937 yılında Uganda'nın Batı Nil eyaletinde ateşli bir hastadan izole edilmiştir (5). Batı Nil Virusu'nun filogenetik çalışmaları sonucunda 8 farklı genetik kökeninin varlığı tespit edilmiş olup, bunlardan en yaygın olanlarının Köken-1 ve Köken-2 olduğu ve birçok vakada tespit edildiği bildirilmiştir (7, 8). BNV Köken-1'in; Kuzey Afrika, Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da görüldüğü, BNV Köken-2'nin ise son zamanlarda Madagaskar ve Güney Afrika dışında başka ülkelerde de yayılım

gösterdiği bildirilmiştir (9).

Enfeksiyon, sivrisinekler tarafından, özellikle de Culex cinsi sivrisinekler tarafından nakledilir (10). Kuzey Yarım kürenin ılıman kesimlerinde sivrisinek hareketlerinin en yoğun olduğu Ağustos-Ekim ayları arasında 3 aylık periyotta görülmesine rağmen, subtropik bölgelerde ise bu periyot daha uzun olmakta hatta yıl boyu salgınlar meydana gelebilmektedir. Kurak ve sıcak aylarda atlarda ve insanlarda enfeksiyon artmaktadır (11).

Atlarda, hastalığın dünyadaki seroprevalansı değişken olup, İtalya'da %38 (12), Fransa'da %28 (13), Yunanistan'da %19.5 (14) ve Brezilya'da %2.9 (15) seropozitiflik bildirilmiştir. Almanya'da non-suppuratif meningoensefalitis tespit edilmiş 33 kediden 4'ünde (%12) BNV seropozitif bulunmuştur (16). ABD'nin Louisiana bölgesinde kedilerde seropozitiflik %9 olarak saptanmış ve seropozitifliğin sokak kedilerinde ev kedilerine göre 3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (17). Çin'in Şangay bölgesinde kedilerde %14.9, köpeklerde % 4.9 (18), Dominik Cumhuriyeti'nde kuşlarda %15 (19), Trinidad'da atlarda %3, kuşlarda %5 (20), El Salvador'da ise atlarda %25'lik seropozitiflik bildirilmiştir (21).

Türkiye'de ise Özkul ve ark. (22) 10 ilde yaptıkları BNV'nin serolojik taramasında; eşek ve katırlarda %2.5, sığırlarda %4, koyunlarda %1, atlarda %13.5, insanlarda %20.4, köpeklerde %37.7 seropozitiflik tespit etmişlerdir. Türkiye'nin kuzey kesimlerinde manda, koyun, keçi, at ve sığırlarda yapılan diğer bir çalışmada; sadece keçilerde %2.85 oranında BNV seropozitif bildirilmiştir (23). Ayrıca, Konya bölgesindeki tavuk işletmelerinde yapılan bir çalışmada, tavuklarda BNV seronegatif olarak rapor edilmiştir (24).

Epizootiyoloji

Enfeksiyon başta insanlar olmak üzere, at, eşek, köpek, kaz, Kınalı keklik, İmpeyan sülünü, bazı papağan türleri, yırtıcı kuşlar

gibi evcil ve yabani kanatlılar, yılan, timsah, kutup ayıları, sığ su fokları ve Hindistan gergedanlarında yaygın olmamakla birlikte alpaka, koyun, deve, beyaz kuyruklu geyikler ve ren geyiklerinde de rapor edilmiştir (10, 25). Tilki sincabı, al yanaklı maymunlar, hamster, fare ve domuzlarda deneysel enfeksiyonların meydana geldiği bildirilmiştir (10).

Doğal olarak şekillenen enfeksiyonlarda virusun replike olduğu konak, kuşlardır. Diğer memeliler (özellikle atlar) ve insanlar döngüyü devam ettiremediğinden son konak olarak tanımlanırlar. Kuşlarda viremi dönemi çok uzun olup 100 günü geçebilmektedir. İnsanlarda ve diğer memelilerde (özellikle atlarda) viremi düşük seviyede gelişir. Enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan kuş ölümleri, insanlarda şekillenebilecek salgınlar için tahmin ve öngörü sebebi olabilmektedir. Sivrisinek, midesinde replike olan virüsü, kan emme esnasında, kan emme işini kolaylaştıran salgılarıyla birlikte diğer hayvanlara enjekte eder (26, 27).

Patogenez

Etkeni taşıyan enfekte sivrisinek, kan emme sırasında virusu hayvanın derisine enjekte eder. Virus, oradan langerhans, dentritik ve keratinosit hücrelerine yayılım göstermektedir. Virus girdiği bölgedeki doku ve lenf yumrularında replike olur ve lenfatik kanallarla dolaşıma dahil olur. Dolaşıma dahil olan virus, makrofajlar, dalak, böbrek gibi iç organlara ve epitel hücrelere yayılır ve oradan da vireminin şiddetine bağlı olarak kan-beyin bariyerini aşarak meningoensefalitis şekillendirir (27, 28).

Klinik Bulgular

Atlarda inkubasyon süresi, 3-15 gün arasında değişmektedir. Diğer memeli hayvanlarda hastalık çok yaygın değildir ve inkubasyon süreleri bilinmemektedir (10). Atlarda hastalık semptomu olarak; halsizlik, kısmi paraliz, ekstremitelerde zayıflama, yatma, yürümede bozukluk, kaslarda titreme, tremor, depresyon ve ataksi görülür (2, 13). Enfeksiyona maruz kalan atlarda ötenazi dahil

%35-40 oranında ölüm meydana gelmekte, yaşayanlarda ise kalıcı nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır (1). Monaco ve ark. (9), Bursa Karacabey harasında yaptıkları çalışmada; yüksek beden ısısına sahip, arka bacaklarda inkoordinasyonu olan, iştahı azalmış ve depresyon semptomları gösteren 9 yaşındaki bir kısrakta Köken-2'nin neden olduğu Batı Nil Virusu enfeksiyonunu tespit etmişlerdir.

Hastalıktan etkilenen rengineyiği, koyun, beyaz kuyruklu geyik ve alpaka gibi hayvanlarda ilk olarak sinirsel belirtiler ortaya çıkmaktadır (10). Rimoldi ve ark. (29) sinirsel bulgular gözlenen ve ensefalitis tespit edilen 6 koyunda Batı Nil Virusu'nu izole etmişlerdir. Koyunlarda deneysel oluşturulan enfeksiyonlarda, sistemik belirtiler meydana gelmemesine rağmen bazı gebe koyunlarda yavru atma, doğar doğmaz kuzuların ölmesi veya ölü doğum gibi bulgular şekillenmektedir (10).

Hastalıklı köpeklerde ilk klinik bulgular; kriz şeklinde kontrol edilemeyen yuvarlanma hareketi ve ataksidir. Hastalığın ilerlemesiyle genaralize tremor, aralıklı ateş, parezis, zihinsel aktivitede azalma, iştahsızlık, miyokarditis, abdominal ağrı, ishal, poliartritis, aşırı salivasyon, solunum güçlüğü, konjunktivitis, kaslarda atrofi, burun ve göz yaşı akıntısı görülür. Bu bulgulara ek olarak bilinçli propriyosepsiyon duyusunda azalma, boyun ağrısı ve boynun bir yöne yatık vaziyette tutuluşu, sert ve gergin yürüyüş bildirilen diğer semptomlardır (10).

Kedilerde viremi dönemi 3.5-4.5 gün arasında değişmektedir (16). Deneysel enfeksiyonlarda dalgalı ateş ve geçici uyuşukluk görülmüştür, fakat nörolojik hiçbir bulguya rastlanılmamıştır (10).

Enfekte kaz yavrularında; opistotonus, ritmik bir şekilde kafayı sağa sola sallama ve tortikolis gibi sinirsel bulguların yanında aktivitelere azalma, kilo kaybı ve depresyon görülür. Ayrıca kazlarda uyuşukluk, iştahsızlık, halsizlik, tüylerde kabarma, hızlı kilo kaybı,

inkoordinasyon, paraliz veya parezis, ataksi, yönünü şaşırma, kendi etrafında dönme, görme bozukluğu veya körlük, nistagmus, kasılmalar, miyokarditis ve ölüm rapor edilmiştir (10).

İnsanlarda ise İsrail'de 2000 yılında BNV enfeksiyonu teşhisi konulan 417 vakada %98.3 oranında yüksek ateş, %57.9 oranında baş ağrısı, %18.5 oranında gastro-intestinal semptomlar, %16.7 oranında koma ve %9.4 oranında nörolojik bulgular gözlenmiştir. Mortalite oranı %14.1'dir ve ölenlerin %87.9'unun 70 yaş üstü olduğu belirlenmiştir (30). Türkiye'de, anamnez bilgilerine göre ateşli bir rahatsızlık geçirmiş 87 yaşındaki bir kadında, klinik muayenede hafif ateş, uyuşukluk ve sol üst kolda parezi, ekstremiteler ve yüzde miyoklonik kasılmalar ve bilinç bulanıklığı belirlenen hastanın, yapılan laboratuvar muayeneleri sonucunda BNV Köken-1 kaynaklı bir ensefalit olgusu olduğu tespit edilmiştir (31).

Laboratuvar Bulguları

Hastalıktan etkilenen atlarda, hiperbilirubinemi, hafif lenfopeni ve bazen azotemi şekillenmektedir (32). Serebrospinal sıvıda, total protein konsantrasyonunda artış ve mononükleer pleositozis görülür (33).

Nekropsi Bulguları

Enfeksiyon durumunda; spinal kord, medulla oblongata ve mezensefalon'da multifokal hemorajiler ve konjesyonlar şekillenir. Multifokal glial nodüllerin ve nörofaji'nin de dahil olduğu nonsuppuratif poliomeningoensefalomyelitis histopatolojik olarak meydana gelen değişikliklerdendir. Viral yayılma ve yangısal değişiklikler beyin, spinal kord ve rombensefalon'da meydana gelmekte ancak bu değişiklikler spinal kord ve rombensefalon'da yoğunlaşmaktadır, beyinde ise bu değişiklikler ve hasarlar nispeten azdır (34). Bazı atlarda; dağınık renal medullar hemorajiler, hafif nonsuppuratif miyokarditis ve dalakta lenfoid deplesyon gözlenmiştir (10).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi (PRNT), BNV enfeksiyonu tanısında altın değerinde standart olarak kullanılan bir testtir, ancak C-ELISA %99.4 özgüllük ve %84.9 duyarlılığa sahip olması nedeniyle tanıda en sık başvurulan testtir (35). Nested RT-PCR, Real Time RT-PCR, doku kültüründe izolasyon, IgM Capture ELISA, Plak Redüksiyon Nötralizasyon (PRNT), Serum Nötralizasyon (SN) ve İmmuno-histokimyasal Test (IHCT) klinik vakalarda kullanılabilecek test teknikleridir (36).

Ayırıcı tanıda, BNV'nun neden olduğu ensefalitleri; enterovirus kaynaklı meninjitlerden, atlarda togaviridae kökenli at ensefaliti viruslarından, atların herpesvirus 1 ve 4'ünden ve kuduzdan ayırt etmek önemlidir (1, 37)

Tedavi

BNV enfeksiyonlarına karşı semptomatik tedavi dışında etkin bir tedavi yoktur. Ancak hasta hayvanlara sıvı sağaltımı yapılabilir ve anti-enflamatuvar ilaçlar verilebilir (38).

Beşeri hekimlikte, hastalığın tedavisinde yüksek dozda Ribavirin, İntravenöz immünooglobulin ve interferon- α 'nın kullanımını içeren çalışmalar bulunmaktadır (4).

Koruma ve Kontrol

Batı Nil Virusu enfeksiyonundan korunmak için sivrisinek ısırılmalarını engellemek çoğu zaman yeterlidir. Sivrisinek hareketlerinin üst düzeyde olduğu şafak ve alaca karanlık zamanlarında, dış ortamda aktiviteler sınırlandırılmalıdır. İnsanların uzun kollu ve sık dokuma giyisiler, pantolonlar, ceketler ve baş örtüleri kullanmaları sivrisinek ısırılmalarını engellemede fayda sağlar. Sivrisinek ve larvalarına etkili ilaçlar ile sivrisinek kaçırcıların kullanımı ve etraftaki su birikintilerin drene edilmesi hastalığı önlemede önemlidir. Vahşi yaşamı rehabilite eden kişiler, laboratuvar çalışanları, veteriner hekimler ve vahşi yaşam biyologları gibi meslek grubu çalışanlarının hijyen ve biyogüvenlik önlemlerine özenle uymaları

gerekir. Ölen veya hasta olan kuşların yetkili birimlere zamanında rapor edilmesi ve ölen hayvanlara eldivensiz veya önlem almadan dokunulmaması hastalığın yayılmaması açısından önemlidir. At ve kuş gibi belli hayvan türlerinde, serolojik test ve aşılama ların uygulanması korunmada gereklidir (10).

At ve kuşlarda genetik olarak modifiye edilmiş virüs suşları veya inaktive edilmiş virüsleri içeren aşılar üretilmiştir (39)

Kedilerde, rekombinant canarypox-vector aşısı denemelerinde, nötralizan antikoların geliştiği ve kedilerde enfeksiyona karşı, koruma potansiyelinin olduğu bildirilmiştir (16).

Atlar için lisanslı aşılar mevcut olmasına rağmen, insanlar için FDA (Food and Drug

Administration) tarafından onaylı bir aşısı mevcut değildir (3). Veteriner hekimlikte kullanılan Batı Nil Virusu aşıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo1).

SONUÇ

İklim değişikliğiyle birlikte, sıcaklığın ve yağış miktarının dünyanın birçok bölgesinde artışı, Batı Nil Virusu'nun birçok ülkede yaygın hale gelmesine neden olmuştur. Son yıllarda Avrupa ve Kuzey Amerika'da, insan ve hayvanlarda Batı Nil Virusu'na bağlı salgınlar görülmekte, bununla birlikte Orta Doğu, Afrika ve Asya'da varolan enfeksiyon hızla yayılmaya devam etmektedir. Bu durum insan ve hayvan sağlığı kuruluşlarını hastalık üzerinde ciddi araştırmalar ve

Tablo1. Veteriner hekimlikte kullanılan BNV aşılarının özellikleri ve kullanım şekli

Aşı İsmi	Aşı Türü	Kullanım Şekli	Bileşimi
Vetera-WNV	Ölü	At, Yaş≥4 ay, Gebelikte(+) 1 ml (I.M), 3-4 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu
Vetera VEWT+WNV	Ölü Toksoid	At, Yaş≥4 ay, Gebelikte (+), 1 ml (I.M), 3-4 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu Doğu At Ensefalomyelitisi Batı At Ensefalomyelitisi Venezuela At Ensefalomyelitisi Tetanoz
Vetera EWT+WNV	Ölü Toksoid	At, 1 ml (I.M), Yaş≥4 ay, Gebelikte(+) 3-4 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu Doğu At Ensefalomyelitisi Batı At Ensefalomyelitisi Tetanoz
Recombitek® Equine r-WNV	Rekombinant Canarypox	At, Yaş≥2-4 ay, 1 ml (I.M), 4-6 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu
Recombitek® Equine rWNV-EWT	Rekombinant Canarypox Ölü Toksoid	At, Yaş≥4 ay, 2 ml (I.M), 4-6 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu Doğu At Ensefalomyelitisi Batı At Ensefalomyelitisi Tetanoz
Encevac® + WNV With Havlogen®	Ölü Kimerik Toksoid	At, Yaş≥6 ay, 1 ml (I.M), 3-4 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu, Tetanoz Doğu At Ensefalomyelitisi Batı At Ensefalomyelitisi
Prestige® V + WNV with Havlogen®	Ölü Kimerik Toksoid	At, Yaş≥6 ay 1 ml (I.M), 3-4 hafta sonra Rapel doz (Yılda 1 kez tekrar)	Batı Nil Virusu, Tetanoz Doğu At Ensefalomyelitisi Batı At Ensefalomyelitisi Equine Herpes Virus 1- 4 Equine İnfluenza Virus

önlemler almaya yönelmiştir. Ülkemizin de bulunduğu iklim kuşağı dikkate alındığında birçok arboviral enfeksiyon gibi BNV için de uygun iklim ve vektör potansiyeline sahip olduğu ortadadır. Buna istinaden ülkemizde yapılan araştırmalarda, BNV'nun insan ve hayvanlarda seropozitifliğinin belirlenmiş olması, enfeksiyonun varlığının ortaya konmasının yanında enfeksiyonun yayılabile ihtimalinin de gözardı edilmemesinin önemli bir göstergesidir. Bu nedenle BNV'na karşı koruma ve kontrol programları uygulanması insan ve hayvan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. BNV enfeksiyonunun tedavisinde çok etkili bir antiviral tedavi uygulaması şu an için yoktur, hastalara sadece destekleyici amaçlı tedaviler yapılabilir. Bu nedenle, Batı Nil Virüsü enfeksiyonunu önlemenin en iyi yolu sivrisineklerle mücadeledir. Özellikle sıcak mevsimlerde vektör aktivitelerinin artmasıyla birlikte enfeksiyonun da artış göstereceği tahmin edilerek zamanında gerekli önlemler alınmalıdır. Batı Nil Virüsü'na karşı at, kuş ve kedilerde kullanılabilen aşılar üretilmiştir. İnsanlar için ise aşı geliştirme çalışmaları hala devam etmektedir. At çiftliklerinde görülen BNV enfeksiyonu kaynaklı ciddi ekonomik kayıplar, zamanında uygulanacak serolojik testler ve aşı uygulamaları ile minimum düzeye indirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Yazıcı Z. Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2005; 19 (1): 139-43
2. Ward MP, Schuermann JA, Highfield LD, Murray KO. Characteristics of an outbreak of West Nile virus encephalomyelitis in a previously uninfected population of horses. *Vet Microbiol*. 2006; 118: 255-9.
3. Tosun S. Batı Nil virüs enfeksiyonu. *J Exp Clin Med*. 2012; 29: 183-92.
4. Timothy JG, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *International Journal of General Medicine*. 2014; 7: 193-203. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S59902>

dx.doi.org/10.2147/IJGM.S59902

5. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 1940; 20: 471-2.

6. Grinev A, Daniel S, Stramer S, Rossmann S, Caglioti S, Rios M: Genetic Variability of West Nile Virus in US Blood Donors, 2002-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008, 14: 436-44. DOI:10.3201/eid1403.070463.

7. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J Virol*. 2011; 85(6): 2964-74. DOI: 10.1128/JVI.01963-10

8. Pachler K, Lebl K, Berer D, Rudolf I, Hubalek Z, Nowotny N. Putative new West Nile virus lineage in *Uranotaenia unguiculata* mosquitoes, Austria, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 2119-22.

9. Monaco F, Çizmeçi Ş, Polci A, Portanti O, Barut F, Deniz A, Cosseddu GM, Pişkin Ç, Savini G. First evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Turkey. *Veterinaria Italiana*. 2016; 51 (2): 77-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.12834/VetIt.838.4169.1>

10. Iowa State University Center for Food Safety and Public Health. West Nile Virus Infection. Iowa State University. Ames, IA; 2013.

URL: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/west_nile_fever.pdf

11. Sebastian MM, Stewart I, Williams NM, Poonacha KB, Sells SF, Vickers ML, Harrison LR. Pathological, entomological, avian and meteorological investigation of a West Nile virus epidemic in a horse farm. *Transbound Emerg Dis*. 2008; 55: 134-9.

12. Autorino GL, Battisti A, Deubel V, Ferrari G, Forletta R, Giovannini A et al. West Nile virüs epidemic in horses, Tuscany region, Italy. *Emerging Infectious Diseases*. 2002; 8(12): 1372-8.

13. Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand RJ, Zeller H,. West Nile Outbreak in horses in Southern France, 2000: The return

after 35 years: *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(4): 692-6.

14. ECDC, 2011. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on West Nile virus infection. Thessaloniki, ECDC; 25-26 January 2011. URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=691.

15. Pauvolid-Correa A, Morales MA, Levis S, Figueiredo LT, Couto-Lima D, Campos Z et al. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2011; 106(4): 467-74.

16. Egberink H, Addie DD, Boucraut-Baralon C, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K et al. West Nile Infection in cat ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2015; 17: 617-9.

17. Kile JC, Panella NA, Komar N, Chow CC, MacNeil A, Robbins B et al. Serologic survey of cats and dogs during an epidemic of West Nile virus infection in humans. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 226: 1349-53.

18. Lan D, Ji W, Yu D, Chu J, Wang C, Yang Z et al. Serological evidence of West Nile virus in dogs and cats in China. *Arch Virol.* 2011; 156:893-5. DOI:10.1007/s00705-010-0913-8.

19. Komar O, Robbins MB, Klenk K, Blitvich BJ, Marlenee NL, Burkhalter KL et al. West Nile virüs transmission in resident birds, Dominican Republic. *Emerging Infectious Diseases.* 2003; 9(10): 1299-302.

20. Komar N, Clark GG. West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Publica.* 2006; 19(2): 112-7.

21. Cruz L, Cardenas VM, Abarca M, Rodriguez T, Reyna RF, Serpas MV et al. Short report: serological evidence of West Nile virus activity in El Salvador. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2005; 72(5): 612-5.

22. Özkul A, Yıldırım Y, Pınar D, Akçalı A,

Yılmaz V, Çolak D. Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 826-9.

23. Albayrak H, Ozan E. Seroepidemiological Study of West Nile Virus and Rift Valley Fever Virus in Some of Mammalian Species (Herbivores) in Northern Turkey *J. Arthropod Borna Dis.* 2013; 7(1): 90-3.

24. Yapıcı O, Kale M, Gur S, Mamak N, Yavru S, Hasircioglu et al. Serologic Investigation for West Nile Virus Infection in Commercial Domestic Chickens (*Gallus gallus domesticus*). *Journal of Animal and Veterinary Advances.* 2012; 11(13): 2211-4. DOI: 10.3923/javaa.2012.2211.2214.

25. McMinn, CR,. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses. *J Gen Virol.* 1997; 78:2711-22.

26. Diamond MS. West Nile Ensefalitis Virus Infection: Viral pathogenesis and the host immun response. 1rd. ed. p: 428-35. Newyork: Springer; 2009.

27. Tezcan S, Ülger M, Emekdaş G. Batı Nil Virusu ve İnfeksiyonu. 2011; 4(3): 9-17

28. Lim SM, Koraka P, Osterhaus AD, Martina BE. West Nile Virus immunity and pathogenezis. *Viruses.* 2011; 3(6): 811-28.

29. Rimoldi G, Mete A, Adaska JM, Anderson ML, Symmesa KP, Diab S. West Nile Virus Infection in Sheep. *Vet Pathol.* 2016; 16: pii: 0300985816653796.

DOI: 10.1177/0300985816653796

30. Giladi M, Cotter ME, Martin AD, Siegman-Igra Y, Korczyn AD, Rosso R et al. West Nile encephalitis in Israel 1999: The New York connection. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 659-61.

31. Öcal M, Önder H, Arsava EM, Alp Ş, Özkul A, Ergünay K. Ankara İlinde Batı Nil Virusu Köken-1 Kaynaklı Bir Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonu Olgusu. *Mikrobiyol Bul.* 2013; 47(1): 164-72.

32. Porter MB, Long MT, Getman LM, Giguere S, MacKay RJ, Lester GD et al. West Nile virus encephalomyelitis in horses:

46 cases (2001). *J Am Vet Med Assoc.* 2003; 222: 1241-7.

33. Wamsley HL, Alleman AR, Porter MB, Long MT. Findings in cerebrospinal fluids of horses infected with West Nile virus: 30 cases (2001). *J Am Vet Med Assoc.* 2002; 221(9): 1303-5.

34. Radositist OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. *Veterinary Medicine, A Textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats.* 10rd ed. p.. 1378-80. Philadelphia: Saunders ltd; 2006.

35. Padilla JA, Rubio EL, Romero EE, Cordoba L, Cuevas S, Mejia F et al. The continous spread of west nile virus (WNV): seroprevalance in asymptomatic horses. *Epidemiol Infect.* 2009; 137: 1163-8.

36. OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2016. Chapter 2.1.24- West Nile Fever. URL: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.24_WEST_NILE.pdf

37. Sampathkumar P. West Nile Virus: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and prevention. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1137-44.

38. Angenwoort J, Brault AC, Bowen RA, Groschup MH. West Nile viral infection of equids. *Vet Microbiol.* 2013; 167: 168-80. DOI:10.1016/j.vetmic.2013.08.013.

39. Varga J; Fodor L. West Nile fever. Review article. *Magyar Allatorvosok Lapja.* 2003; 125(8): 451-7.