

Batı Nil Virüs Enfeksiyonu

Eda Dinç, Yakup Yıldırım

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Burdur

Geliş Tarihi / Received: 15.08.2016, Kabul Tarihi / Accepted: 28.10.2016

Özet: Batı Nil Virüsü (BNV) kanatlılar, atlar, insanlar ve diğer memeli hayvanlarda nöropatik hastalıklara neden olan, eklem bacaklılarla (arthropotlarla) nakledildiği için arbovirus olarak tanımlanan *Arthropod Borne* virus sınıfındadır. Doğal yaşam döngüsü *Culex* cinsi sivrisinekler ile evcil ve yabani kuşlar arasında olan etkenin, atlar başta olmak üzere insanlar ve diğer memeliler düşük viremi seviyesi ile rastlantısal konaklarıdır. Özellikle son yıllarda baraj göllerinin artması ve sulu tarım yapılan alanların yaygınlaşması sonucu, sokucu sinek popülasyonlarındaki artışa bağlı olarak bunlar aracılığı ile aktarılan çeşitli insan ve hayvan enfeksiyonlarındaki artış dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır. Yapılan bu derlemede insan ve hayvan sağlığı açısından önemli olan BNV enfeksiyonu ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Batı Nil Virüsü(BNV), arbovirus

West Nile Virus Infection

Abstract: West Nile Virus (WNV), poultry, horses, humans and other mammals causing neuropathic diseases, by arthropods (with robot that arhat) as defined for arbovirus transmitted is class Arthropod Borne Virus. Flavivirus is located in the Flaviviridae family. Factor between domestic and wild birds, the natural life cycle of the *Culex* species of mosquitoes, people, especially horses and other mammals are incidental hosts with a low level of viremia. The WNV infection and many arbovirus infections, symptoms and medical history information while helping to diagnosis, laboratory tests should be done with a certain diagnosis. Particularly the increase in recent years in the reservoir as a result of the expansion of the area under irrigation due to the increase in biting fly populations, the increase in human and animal infection transmitted through them reached remarkable sizes. Due to the lack of a safe and effective WNV vaccine, precautions should be taken in the social and individual levels to be kept under control and to prevent the disease. Information about this study that are important for human and animal health WNV infection is provided.

Key words: West Nile Virus (WNV), arbovirus

Giriş

Batı Nil virüsü ilk kez 1937 yılında Uganda'nın kuzeyindeki Batı Nil bölgesinde 37 yaşında ateşli hastalık geçiren bir kadının serumunda tespit edilmiştir [77]. Batı Nil Virüsü (BNV) kanatlılar, atlar, insanlar ve diğer memeli hayvanlarda nöropatik hastalıklara neden olan, eklem bacaklılarla (arthropotlarla) nakledildiği için arbovirus olarak tanımlanan *Arthropod Borne* virus sınıfındadır. Arboviruslar arasında *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Reoviridae* ve *Rhabdoviridae* virus ailesinde yer alan 500'ün üstünde virus bulunmaktadır. BNV günümüzde yeniden güncellik kazanmış olan, doğal yaşam döngüsü kanatlılar ve sivrisinekler arasında süregelen bir RNA virusudur [57,59].

Batı Nil Virüsü 300'ün üstünde kuş türü ve enfekte kuşları ısırarak sivrisinekler tarafından doğada taşınır. Virusun doğal geçişi, arthropod-enfekte kuşlar-arthropod döngüsüyle meydana gelmektedir.

Kuşlar etkenin replike olduğu birincil konaklardır. Özellikle kırlangıç, güvercin, tavuk ve kazlar da yüksek prevalans söz konusudur [27]. BNV doğada özellikle *Culex* cinsi sivrisinekler ile evcil ve yabani kuşlar arasında sirküle olmaktadır [25,26]. Virusun doğal rezervuarı kuşlardır. Bundan dolayı virusun bir bölgeye ilk kez veya tekrarlayan girişlerinde özellikle göçmen kuşların önemli rolü vardır. Enfekte sivrisineğin ısırıldığı kuşlarda yüksek ve uzun süreli viremi oluşur. Gelişecek insan epidemileri ani kuş ölümlerine bakılarak öngörülebilir [31,59]. İnsan ve atlar, dokularında yeterli seviyede virus üremesi olmadığından ve virüsü diğer konaklara aktaramadıklarından dolayı son konaklırlar [57,59,60]. Atlarda ve insanlarda kısa viremi döneminin aksine, yabani veya evcil kuş türlerinde yüksek ve uzun süreli viremi düzeyi oluşur [14,41]. Bu derlemenin amacı, insan ve hayvan sağlığı açısından önemli olan BNV enfeksiyonu ile ilgili bilgiler vermektir.

Dünya ve Türkiye’de BNV Enfeksiyonunun Durumu

Literatürde kayıtlı ilk epidemi 1951 yılında İsrail’den bildirilmiş olup, ardından 1954 ve 1957 yılları arasında salgınlar görülmüştür. 1957’deki İsrail salgınında yaşlı hastalarda meningoensefalit etkeni olarak BNV gösterilmiş. Sonraki yıllarda Fransa’da, 1974 yılında Güney Afrika’dan salgınlar bildirilmiştir. İspanya’da, Rusya’da, Güney Afrika’da ve Hindistan’da takip eden yıllarda nadiren de olsa benzer salgınlar görülmüştür [68].

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından yapılan çalışmalarla, bu suşun 1998 yılında İsrail’de dolaşan virus ile homolog olduğu belirlenmiş ve etken Batı Nil virusu olarak tanımlanmıştır [36].

1999 yılına kadar BNV’nin coğrafi dağılımı Afrika ülkeleri, Hindistan, Ortadoğu, Batı ve Orta Avrupa ile sınırlı olmasına karşın; virus 1999’da Amerika Birleşik Devletleri’nde New York şehrinde ilk kez saptanmış ve geçen zaman içinde tüm kıtaya hızla yayılarak önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir [33].

2002 yılında Amerika’daki BNV vakalarında çarpıcı ve beklenmedik bir artış olmuş 4156 insan enfeksiyonu vakası ile 284 kişinin ölümüne sebep olmuştur [62]. 2003 yılında bildirilen sayı ise 9122 olup, 223 olgu ölümle sonlanmıştır [79]. ABD’de gerçekleşen bu epidemi, batı yarımkürede bugüne kadar bildirilmiş en büyük arboviral meningoensefalit epidemisi olmasının yanı sıra en büyük BNV meningoensefalit epidemisidir [68].

Ülkemiz, virusun çok çeşitli ekosistemlerde var olabilme yeteneği sayesinde yeni coğrafi alanlara yayılma potansiyeli ve endemik bölgelerle komşuluğu göz önüne alındığında birçok arboviral enfeksiyonun görülme olasılığı yüksek riskli bölgeler arasında yer alır [84].

BNV Türkiye’de insan salgınlarında bildirim zorunlu hastalıklar arasında yer alır [13]. BNV yüksek riskli bir patojen olduğundan dolayı tanı genellikle referans laboratuvar ile sınırlı olsa da virusun üretilmesini gerektirmeyen testlerin yapılmasında klinik mikrobiyoloji laboratuvarları da rol üstlenebilir.

Ülkemizde değişik yıllarda BNV ile ilgili yapılmış çalışmalarda [27,34,50,61,63,73] enfeksiyonun seroprevalansı insanlarda %0.9 ile %47.8 oranları arasında, hayvanlarda ise %1 ile %37.7 oranları arasında tespit edilmiştir.

Etiyolojisi

Batı Nil Virusunun Sınıflandırılması

Batı Nil Virusu, *Flaviviridae* familyasından Flavivirus genusunda yer alan nöropatik bir arbovirustur. 10 serolojik alt gruba ayrılan genus tek zincirli ve pozitif polariteli RNA taşır. Etken aynı zaman Japon ensefalit virusu (JEV), Saint Louis encephalitis virusu (SLEV), Murray Valley encephalitis virus (MVEV), Koutango virus (KOUV), Cacipacore virus (CPCV), Alfuy virus (ALFV), Yaounde virus (YAOV), Usutu virus (USUV) ve Kunjin virus ve BNV içeren JEserokompleksi içinde yer almaktadır [13,57,59,60]. Özellikle Kunjin virus antijenik ve genetik benzerlik yönünden BNV’nin alt tipi olarak tanımlanmaktadır [55].

Batı Nil Virusu izolatlarının zarf proteinlerindeki aminoasit dizilim değişiklikleri ile filogenetik analizler ve meydana gelen delesyonlara göre 5 farklı genetik kökeni tespit edilmiştir.

İnsanlarda önemli hastalıklara köken 1’e ait BNV izolatları neden olmaktadır. 2 alt grubu (clade 1a, clade 1b) tesbit edilen köken 1; Asya, Avrupa, Amerika, Avustralya ve Afrikadan izole edilmiştir [31,57,69].

Madagaskar, Güney Afrika ve 2010 yılından sonra Avrupa’da tespit edilen BNV izolatlarında köken 2’ye ait olduğu belirlenmiştir. Birinci kökene ait suşların diğer kökenlerdeki izolatlara göre daha virulent olduğu tespit edilmiştir [17,69].

Son yıllarda Avustralya’dan köken 3 izolatları, Rusya’da farklı türlerden köken 4 ve Hindistan’dan köken 5, BNV virus izolatları tespit edilmiştir [9].

İzolatlar arasındaki patojenite farklılıklarının virusun E, prM ve yapısal olmayan proteinlerdeki nükleotid dizilimindeki farklılıklardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir [59,69,81]

Batı Nil Virusun Yapısı ve Genomu

BNV virionları sferik ikozahedral simetriye sahip ve 45-50 nm çapındadır. Pozitif polariteli, tek zin-

cirli RNA kapsayan virus yaklaşık 12000 nükleotite sahiptir. Virion zarflı olduğu için dış ortamlara dayanıklı değildir. Isı, lipid çözücülerle veya deterjan içeren dezenfektanlar içinde süratle inaktive olur [69]. Virusun yapısında üçü yapısal (kapsid [C], zarf [E] ve premembran [prM]/membran [M]), yedisi yapısal olmayan (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b ve NS5) ve viral replikasyona katılan toplam 10 protein vardır [57,59,69]. Viral poliproteinler çoklu transmembran alanları içerdiğinden, uygun viral proteinlerin poliproteinlerden kesilme işleminden sonra C, NS3 ve NS5 proteinleri sitoplazmik alanda, PrM, E ve NS1 proteinleri lümeninde, NS2A, NS2B, NS4A ve NS4B proteinleri ise endoplazmik retikulumun çift zarlı membranı içerisinde lokalize olur [46,47].

Hücre içi viral RNA çoğalmasında yapısal olmayan proteinlerin görev aldığı belirlenmiştir. BNV ile enfekte memeli hücrelerinde çok miktarda sentezlenen yapısal olmayan NS1 proteininin, bu virusa karşı oluşan immün yanıtın sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynadığı belirlenmiştir. NS5 geninin ürünü olan viral RNA-bağımlı RNA polimeraz viral genomun replikasyonundan sorumludur. Virusun immunolojik görevi yapısal en önemli proteini olan E, aynı zamanda etkenin hemagglütinasyon ve hücreye tutunmasını sağlayan en önemli virulans faktörüdür [57,59,69,82].

Virus Replikasyonu

Batı Nil Virusunun hücre yüzey reseptörlerine adsorbsiyonu ile başlayan replikasyon siklusu invitro şartlarda karmaşıktır. Virusun DC-SIGN, DC-SIGNR ve integrin $\alpha\beta 3$ gibi hücre adezyon molekülleri olduğu belirlenmiştir [10]. Hücre yüzeyine tutunan etken klattrin endositoz yoluyla hücre içerisine girer. Virusun yapısal E proteininin değişimi ile hücre ve virus zarfları birleşir bunu müteakiben nükleokapsit sitoplazmaya girer. mRNA görevi gören virusun, pozitif polariteli RNA'sı öncül proteinlerin sentezinde görev alır. Bunu takiben viral ve hücresele proteazların birlikte çalışması ile virusun yapısal (C, prM, E) ve yapısal olmayan proteinleri sentezlenir. Protein sentezinde konak hücrenin endoplazmik retikulumundaki (ER) sinyal peptidaz enzimi ile etkenin NS3 proteazı görev alır. Virus nükleik asit replikasyonu; NS5 'in kodlandığı RNA polimeraz enzimi vasıtasıyla pozitif sarmaldan yeni viral

nükleik asitlerin sentezinde kalıp görevi görecektir negatif polariteli RNA sentezlenir. Virusun yapılarının sentezini takiben indüklenen endoplazmik retikulum kaynaklı membran içinde virus toparlanması olur. İmmatür virionlar tomurcuklanarak hücre sitoplazmasına geçerler [12,47].

İmmatür vironda E ve prM proteinleri bulunur. Hücre lümenine bırakılan E proteinleri ER sekresyonları ile düzleşerek dimerik yapı şeklinde virusun yüzeyinde yer alırlar. Virusun yüzeyinde bulunan prM proteinleri konak serin proteazları tarafından kesilerek virusun olgunlaşma süreci tamamlanır ve ekzositoz ile hücreden dışarı bırakılır. Protein sentezinin (E, prM, vs.) yeteri miktarda yapılmadığı durumlarda viron olgunlaşması şekillenmez [66].

Epidemiyoloji

Mısır'da keşfedilen virus yalnızca sivrisineklerden izole edilmiştir. Diğer artropodlardan izole edilmemiş olması nedeniyle sivrisineklerin birincil vektör oldukları görüşü ileri sürülmüştür. Bu görüş, konaktan beslenmeyle başlayan enfeksiyonun vektör döngüsünü yalnızca sivrisineklerin sürdürdüğü ve virus bulaşımının sivrisineklerin ısırmasıyla aktarılmaya devam ettiğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Birincil vektörün *Culex* cinsi sivrisinekler olduğu ortaya konulmuştur [58,79]. Sonra ki yıllarda birçok ülkede (İsrail, ABD, Rusya, Fas, Güney Afrika, Sudan, Cezayir, Romanya, Çek Cumhuriyeti, Tunus, Kongo, Fransa, Kanada ve İtalya) teşhisi yapılan hastalığın yayılmasında ayrıca yabani kuş göçlerinin de sorumlu olduğu kabul edilmektedir [51].

Kuş türleri Batı Nil Virusunun çoğaldığı birincil ana konak olarak kabul edilir. Endemik bölgede, virusun yaşam döngüsü sivrisinekler ve kuşlar arasında gerçekleşir. İnsanlar, diğer memeliler ve özellikle atlar BNV için alternatif konak olabilirler; bunlara enfeksiyonun asıl geçiş yolu enfekte sivrisineklerin ısırmasıyla olur. Ayrıca virusun; intrauterin yolla veya emzirme yoluyla anneden yavruya ve kan transfüzyonu veya organ nakli ile bireyler arasında yayılabileceği birkaç çalışmada gösterilmiştir [1,20].

Çoğu insanda enfeksiyon asemptomatik seyrederken vakaların %20- 30'unda Batı Nil ateşi bu vakaların da yaklaşık %1'inde BNV ile karakterize

ensefalit, menenjit, akut flask paralizi ve hatta uzun vadeli nörolojik sekeller şekillenir [45].

BNV suşları en az 5 genetik soy içine gruplandırılmıştır [50]. Köken 1 Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika ve Avustralya'da izole edilen antijenik olarak farklı izolat gruplarını içermektedir. Bu nesil en az iki farklı dala ayrılır; Batı Nil Virüsü-1a Afrika, Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da esas olarak bulunur [52]. BNV 1-b ise Avustralya'da yer alır. Hindistan izolatlarını içeren üçüncü bir dal (1c) köken 5 olarak sınıflandırılmıştır [11]. Sahra altı Afrika ve Madagaskar'da izole edilen suşlarda köken 2'de yer alır. Bu suşlar son zamanlarda Avrupa ülkelerinde de görülmüştür. Son yıllarda Macaristanda yırtıcı kuşlarda bu suşlar tespit edilmiştir [6]. Macaristan ve Güney Afrika suşlarına göre, 2007 yılında tespit edilen Rus soyundan farklı köken 2 suşları tespit edildi [3,74]. Köken 3 memelilerde patojenik olan ve Güney Moravia ile Çek Cumhuriyeti'nde belli *Culex* ve *Aedes* türü sivrisineklerle dolaşan "Rabensburg virusunu" içerirken [5], köken 4 *Derma-centormarginatus* kene türü ile taşınan Kafkasya'da izole edilen suşları içerir [49].

Patogenez

BNV türleri arasındaki virulans farklılığı, laboratuvar bulguları ile doğrulanmış insan vakalarının azlığı ve klinik semptomların hafif seyri nedeni ile BNV'nin patogenezini ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. BNV yaygınlaşması ve patogenezini ile ilgili bilgilerimizin çoğu kemirgenlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir [18]. Ancak bu gözlemler yine de virusun insan vücudunda oluşturduğu doğal enfeksiyon seyrini tam olarak gösterememektedir. Virus taşıyan sinek tarafından ısırılma sonucunda organizmaya giren BNV lenf nodüllerine yerleşir ve primer replikasyonunu burada gerçekleştirir [16,18,44]. Birkaç gün süren düşük düzeyli viremi ile birlikte IgM'ler oluşur [31,57,59,69]. Karaciğer, böbrek ve dalak gibi organlara viremi sonucu ulaşan virus bu organlara yerleşir. Viremi aşamasında beyne ulaşan virusun kan-beyin bariyerini ne şekilde geçtiği tam olarak bilinmemekle birlikte aksonal taşınma ile veya endotel replikasyon ile bu bariyeri geçtiği düşünülmektedir. MSS'ye ulaşan virus ciddi immun patolojik bozukluklar ile apoptozise neden olur. Nörovirulan olan BNV virusu interferon üretimine karışan genleri, MHC sınıf I ve II antijen

sunumunu, T hücre transferini ve apoptozis mekanizmasını bozar. Enfeksiyonun viremi düzeyi ve süresini bireyin yaşı, kronik hastalıkları ve immun durumu belirler [35,39,57,59].

Enfeksiyona bağlı ölüm vakalarına yapılan postmortem patolojik muayenelerde beyin ve medulla spinaliste nöron dejenerasyonu ile peteşiler görülür. Prognozun iyi olduğu durumlarda iyileşme görülebilir ama aylar /haftalar sonra hastalığın tekrarlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [40].

Tanı

BNV enfeksiyonu ve birçok arbovirus enfeksiyonunda, anamnez bilgileri ve semptomlar teşhise yardımcı olur. Kesin tanının laboratuvar testleri ile yapılması gerekir. Çünkü BNV benzeri klinik semptomlar gösteren, ensefalit, aseptik menenjit ve ateşli hastalık etkeni birçok patojen bulunmaktadır. Bu durum ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır [28,69].

BNV enfeksiyonunda şüphelenilen durumlarda; beyin omurilik sıvısı (BOS), serum ve diğer vücut sıvılarından alınan marazi maddeler hastalığın teşhisi için laboratuvara gönderilebilir. Enfeksiyonun serolojik teşhisinde JE kompleksi ile çapraz reaksiyon verebileceği unutmamalıdır. Bu amaçla BNV enfeksiyonunun laboratuvar teşhisinde virus izolasyonu, virus nükleik asidinin veya viral antijenlerin saptanması ve etkene karşı oluşan immun yanıtın belirlenmesine yönelik hemaglutinasyon inhibisyon (HI), komplement fikzasyon (KF), IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA), plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ve PCR gibi spesifik teknikler kullanılmaktadır [33].

BNV hastalığının teşhisinde kullanılan başlıca metotlar

Virus İzolasyonu

Virus izolasyonu virusun tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. BNV izolasyonu için hem memeli hem de sivrisinek dokularından türetilmiş hücre hatları kullanılmaktadır [22,23].

Antijen Testleri

Tarama çalışmalarında kullanılmak üzere kanatlılarda ve sivrisineklerde viral antijenlerin saptanma-

si amacıyla geliştirilen farklı yöntem ve duyarlılıklara sahip ticari test sistemleri vardır [23].

Serolojik Testler

İnsanlarda BNV tanısında “spesifik antikor tespitine dayalı yöntemler” yaygın olarak kullanılmaktadır. Flaviviruslar arasında görülen antijenik çapraz reaksiyonların varlığı, serolojik yöntemlerin klinik önemini sınırlandırmaktadır. Oldukça özgül zarf proteinine (E) karşı oluşan nötralizan antikor yanıtına dayalı yöntem, sıklıkla daha az özgül olan membran proteinine ve yapısal olmayan proteinlere karşı oluşan antikor yanıtına dayalı test ile birleştirilir. [23,71]. Bu bağlamda BNV enfeksiyonunun serolojik teşhisinde başlıca; indirekt-immunofluoresan (IF), hemaglutinasyon-inhibisyon (HI), komplement fikzasyon (KF) ve altın standart yöntem olarak kabul edilen plak redüksiyon nötralizasyon testi kullanılmaktadır [36,71].

İnsanlarda BNV enfeksiyonlarının teşhisinde serolojik testler uygulaması durumunda; bireyin daha önce geçirdiği arboviral enfeksiyonlar, bunlarla ilgili aşılansmalar, BNV'nin bölgesel epidemiyolojisi ve hastalığın endemik seyrettiği bölgelere yapılan seyahat bilgileri bir bütün olarak değerlendirilmelidir [29,82].

Moleküler Testler

BNV genomu arthropod, memeli ve kanatlıların serum, doku ve plazmalarında enfeksiyon sonrası 2-3 ile 14-18 günler arasında saptanabilir. Moleküler yöntemlerin analitik duyarlılığı yüksektir. BNV enfeksiyonunun tanısında tarama amacıyla sıklıkla kullanılan yöntem viral RNA sekanslarının kullanıldığı reverse transcription-polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) yöntemidir.[75].

Laboratuvar Bulguları

BNV enfeksiyonunun laboratuvar bulgularında spesifik bir özellik yoktur. Ancak periferik kan tablosundaki toplam lökosit sayısı normal yada lenfositopeni şekillenmiş veya anemik bir tablo gelişmiş olabilir. Periferik kan tablosunda sola kayma ve monositoza rastlanabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı çoğu zaman normaldir. Eozinofili genellikle görülmezken, trombosit sayısı normal sınırlardadır. Karaciğer tutulumu sık olmamakla birlikte na-

dirende olsa transaminazlar yükselebilir, bilirübin yüksekliği çok nadirdir, alkalen fosfataz düzeyleri normal sınırlardadır. BNV enfeksiyonunda özellikle ensefalit klinik tablosu gösteren vakalarda hiponatremi oluşabilir ve bu durum çoğu zaman Lejyoner enfeksiyonu ile karışmasına sebep olur [65]. Hastalığın MSS formunda diffüz bilateral anormallikler elektroensefalografide (EEG) belirlenebilir. BOS berraktır, pleositos gösterir ve genellikle BOS'taki hücre sayısı 45-1720 hücre/mm³civarında olur ve BNV enfeksiyonlarının erken dönemlerinde bu hücrelerin içinde de lenfositlerin belirgin bir hakimiyeti vardır [65].

BOS protein düzeyi yüksek seviyelere (1000 mg/dL) ulaşabilir. BOS'dan tespit edilen lenfosit sayısı artışı (>%50) ve protein konsantrasyonundaki artış tanıya yardımcı olur [15,33]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çoğu hastada normal olmasına rağmen, talamusta, ponsta T2 ağırlıklı sekanslarda, beyaz madde sinyal dansitelerindeki artış görüntülemeye önemli bulgudur.

Ayrırcı Tanı

BNV enfeksiyonunun semptomları MSS tutulumu ile seyreden birçok viral hastalık ile aynıdır. Ayrıca arbovirus enfeksiyonlarının serolojik teşhisinde çapraz reaksiyonlar görülme ihtimalinden dolayı ayrırcı teşhis önem kazanmıştır. Arbovirusların neden oldukları enfeksiyonların ayrırcı teşhisinde coğrafi dağılım, hastanın yaşı, bölgedeki endemik durum vs. göz önünde bulundurulmalıdır. BNV enfeksiyonu insanlarda genellikle yetişkinlerde veya yaşlılarda görülmesi oluşan vakaların yaklaşık %10'unun ölümle sonuçlanması bakımından diğer flavivirus enfeksiyonlarından farklılık gösterir. Etiyolojisi belirlenemeyen aseptik menenjitli hastaların gövdelerinde makülo papüler döküntülerin görülmesi, ensefalit veya hepatit semptomlarının belirlenmesi halinde hasta BNV yönünden araştırılmalıdır [53,54].

BNV özellikle epidemik olmadığı bölgelerde St. Louis virus ensefaliti vakaları ile karışabilir. Ayrıca insanlarda görülen aseptik menenjit vakalarına neden olan enterovirus enfeksiyonlarından ve ensefalite neden olan diğer viral enfeksiyonlardan (herpes simpleks virus vs.) ayırımına dikkat edilmesi gerekir [65].

Klinik

BNV enfeksiyonu insanlarda, subklinik enfeksiyondan ölüme kadar değişik klinik tablolara sebep olmaktadır. Nörolojik bulguların gelişmediği olgular Batı Nil ateşi olarak adlandırılırken, meningoensefalit gibi nörolojik bulguların geliştiği olgular ise Batı Nil meningoensefaliti olarak adlandırılmaktadır.

Batı Nil Virusunun neden olduğu hastalık vakalarının yaklaşık %80'i asemptomatik seyrederken; %20'si ise inkübasyon periyodu 2-15 gün arasında olan grip benzeri hastalık şeklinde ortaya çıkar [4]. Olguların %1'inde ise ensefalit, menenjit ve akut flask paralizi ile seyreden ve ölüme sonuçlanan nöroinvaziv enfeksiyon gelişebilir [24,57,60,81].

En önemli klinik belirtiler baş ağrısı, ateş, titreme, kırgınlık, halsizlik, kas ve eklem ağrısı, retroorbital ağrı, bulantı, kusma, ishal, genellikle çocuklarda makülopapüler veya roseolar döküntü şeklindedir [80,82]. Lenfadenopati hastaların büyük çoğunluğunda saptanır. Çok şiddetli vakalarda genel durum bozuklukları ile birlikte olgularda, uyuşukluk, optik nörit, vücut kaslarında zayıflık, myelit, boynu dik tutamama, zihinsel karışıklık, mental durum değişikliği, kas titremeleri, hareket bozuklukları, koma, konvülsiyonlar ve paralizi gelişebilir [24,81,82].

BNV enfeksiyonuna bağlı ensefalit vakaları; diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar, hepatit C virüs enfeksiyonları ve immünsupresyon gibi hastalıklarla birleşirse ölüm riski artar [48,72]. Genç ve çocuklarda yaşlılara (50 yaş ve üzeri) oranla daha az görülen BNV hastalığında mortalite oranı %3-15 civarındadır [38,81].

İnsanlarda olduğu gibi hayvanlarda da enfeksiyon genellikle subklinik seyretmekte ve vakaların sadece %10'unda klinik semptomlar gelişmektedir [14].

Kedilerde köpeklere nazaran Batı Nil virüsü hastalığının klinik bulguları daha belirgin görülür. Klinik hasta hayvanlarda yüksek ateş, letarji ve nörolojik bulgular tespit edilebilir. Ayrıca kedilerin BNV enfeksiyonunun epidemiyolojisinde önemli rolleri vardır [83].

Klinik semptom gösteren atlarda ateş, ayaklarda zayıflık, ataksi, diş gıcırdatma, tremor, körlük ve kaslarda seğirme gibi belirtiler bildirilmiştir. Ayrıca ensefalit tablosuda gelişebilir. BNV enfeksiyonunun

dan etkilenen atlarda ölüm oranı %25 ile %45 arasındadır [82,84].

Kuşlarda klinik bulgular kalp kası yangısı, depresyon, uyuşukluk, tüylerde dökülme, kilo kaybı, ataksi ve felçtir. BNV çoklu organ hasarına da sebep olabilir. Beyin, kalp, akciğerler, böbrek, karaciğer, dalak, deri, gonadlar ve yemek borusu başlıca etkilenen organlardır [41]. Nörolojik semptom göstermeyen hasta hayvanlar tamamen iyileşirken, MSS semptomları gösterenlerde enfeksiyon uzun seyir gösterir ve bu durumlarda mortalite %10'u aşar [71].

Tedavi

İnsanlarda standart bir tedavisi olmayan BNV enfeksiyonunda semptomatik tedavi uygulanır [4]. Bu sebeple, insanlarda hafif vakalarda ateşin düşürülmesi, baş/kas ağrısının giderilmesi ve bulantı/kusmanın önlenmesi için antipiretik, analjezik ve antiemetik ilaçlar kullanılabilir [36,71].

Hastaneye yatırmayı gerektiren şiddetli vakalarda ise aşırı kusma durumunda intra venöz (İV) sıvı verilmesi, ileri derece kas zayıflaması durumunda entübasyon ve mekanik ventilasyon, sekonder enfeksiyon gelişmesinin önlenmesine yönelik tedavi, beyin ödeminin tedavisi/önlenmesi, gerekli ise antikonvülsan verilmesi ayrıca paraliz açısından değerlendirilmeler yapılmalıdır [29,64].

Beyin ödemi ve herniasyona karşı kısa süreli steroid ve osmotik solüsyonlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ribavirin, alfa-interferon (IFN- α) ve pirazidin nükleozidleri gibi antiviral ajanların BNV'ye karşı in vitro aktiviteleri gösterilmiştir [2,37]. Yapılan bir çalışmada [37] yüksek doz ribavirinin in-vitro olarak insan oligodendroglial hücrelerine verilmesi sonucunda BNV replikasyonunun ve sitopatojenitesinin inhibe olduğu belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada ribavirin invitro olarak koruyucu bulunmuş ama tedavi edici etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

İnterferon alfa-2b (IFN- α 2b) hücreye BNV ile enfekte olmadan önce veya sonra uygulandığında düşük dozda viral sitotoksititeyi inhibe etmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda alfa ve beta interferonlarının BNV'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar IFN- α 2b ile meningoensefalitli olguların başarıyla tedavi edildiğini bildirmektedirler [19,43]. İnterferon alfa-2b, in-vitro olarak riba-

virinden daha fazla tedavi edici aktiviteye sahiptir. Fakat hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun tedavisinde olduğu gibi kombine kullanım için ileri çalışmalara gerek olduğu vurgulanmaktadır [2]. Çünkü bu ajanların in-vivo kullanımı ile ilgili destekleyici/kontrollü klinik veriler mevcut değildir.

Batı Nil virusunun ABD’nde yüksek oranda nöroinvazif hastalık oluşturmasından dolayı son yıllarda yeni ve özgül antiviral ilaçların geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır [48]. 2004 yılından itibaren, özellikle virusun yapısal zarf proteinleri (prM ve E) ile NS3 (helikaz ve proteaz) ve NS5 (metiltransferaz ve RNA polimeraz) gibi yapısal olmayan proteinleri, hedef alınarak tedavi ve koruma amaçlı çalışmalara yoğunlaşmıştır [70]. 2005 yılında plazmid tamanlı DNA aşısı geliştirilmiş ve aşının hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar alınmıştır [21].

BNV’ye spesifik antikörleri içeren yüksek doz intravenöz immünoglobulin uygulamasının, profilaktik ve terapötik etkinliği olduğu belirlenmiştir [7]. Yapılan deneylerdeki etkinliğine dayanarak salgınlar sırasında insanlarda hiperimmüngamaglobulin uygulaması da bu sonuçları doğrulamıştır [4,7,76].

Hayvanlardaki tedavide insanlarda olduğu gibi semptomatiktir, analjezik ve antipiretik ilaç kullanılır. Özellikle MSS semptomları gösteren atların çok sıkı tedavi ve takibi yapılmalıdır [8,18].

Aşı

Günümüzde insanlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş FDA onaylı ticari bir BNV aşısı henüz mevcut değildir. Fakat rekombinant canlı virus, alt ünite, DNA aşıları ve inaktive virus aşıları üzerinde çalışılmaktadır [23,32].

Atlar için etkili ve lisanslı aşılar bulunmaktadır. Özellikle 6. ayın üstündeki atlarda kullanılan 4 adet lisanslı aşı vardır. Bunlar canlı attenüe aşılar, genetiği değiştirilmiş canlı virus aşıları, inaktif aşılar ve DNA aşılarıdır [4,23,32]. Atlarda kullanılan bu aşılarından birincisi, 2003 yılında lisans almış formalin ile inaktive tüm virus aşısı; diğeri ise 2004 yılında lisans almış rekombinant canlı canarypox virus aşısıdır [23]. Bu iki aşının da atlarda viremiye karşı koruyuculuğu %95-100 oranları arasında olduğu bildirilmiştir.

İnsanlarda kullanılmak amacıyla üzerinde çalışılan Rekombinant aşılarda primer hedef prM ve E yapısal proteinlerini kodlayan genlerdir. Ayrıca yine prM ve E alt ünitelerinden oluşan ve enfeksiyöz olmayan virus benzeri partiküllerin (Virus Like Particles, VLP) kullanımı ile ilgili aşı çalışmaları da yapılmaktadır. Fakat VLP alt ünite aşılarının koruyucu immün yanıt oluşturmak için çok yüksek miktarlarda kullanılması büyük bir dezavantajdır [4,78]. Diğer taraftan humoral yanıtı iyi bir şekilde uyaran inaktif aşılarda rutin uygulamalarında bazı olumsuzluklar vardır. Ekonomik olan ve humoral immunitiyi iyi şekilde uyaran attenüe aşılarda ise immünsüprese kişilere uygulanması mümkün değildir [23,42].

Canlı attenüe aşılarda olduğu gibi, in vivo olarak replike olabilen, viremiyi önleyebilen, kuvvetli nötralizan antikor yanıtı oluşturabilen ve tek bir immünizasyon ile etkin korumayı sağlayabilen değişik genetik kökenli kimerik aşılarda umut verici sonuçlar doğurmuştur [23].

Günümüzde iki kimerik BNV aşısı üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan birincisi, uzun yıllar uygulanan güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmış sarı humma virusu (YFV) 17D aşısının vektör olarak kullanıldığı aşılardır [56]. Bu teknolojiye, BNV yapısal protein genleri (WN-prM/E), YFV 17D aşısı suşuna karşılık gelen genlerinin (YF-prM/E) yerine yerleştirilmektedir. Bununla ilgili Amerika’daki çalışmalar şu anda faz I ve faz II aşamasında olup başarılı sonuçların alındığı belirtilmektedir [56]. Bir diğer canlı attenüe kimerik aşı ise, WN-prM/E genlerinin Dengue tip 4 virusuna entegrasyonu ile elde edilen aşı olup, faz I insan çalışmaları devam etmektedir [67].

Korunma ve Kontrol

Güvenilir ve etkili bir BNV aşısının eksikliği nedeniyle, hastalığın kontrol altında tutulabilmesi ve önlenmesi için dört önemli noktaya dikkat edilmelidir. Bunlar toplumsal düzeyde;

- Atlardaki enfeksiyonun ve kuşlardaki ölümlerin izlenmesi,
- Vektör sivrisineklerin larva haritalarının belirlenmesi ve sürekli bu bilgilerin güncel tutulması,
- Ergin sivrisineklerin kontrolünün sağlanması,
- Bireysel düzeyde korunma önlemlerinin alınması [40].

Kuşlarda yapılacak sürveyans çalışmaları, enfeksiyon durumunda diğer hayvanlar ve insanların korunmasında faydalı bilgiler sağlayabilir. Bu amaçla diğer kuşlara göre kargalar hastalığa çok duyarlı olduğu için sıklıkla ölü kargaların test edilebilmesi için insanlar tarafından karga ölümlerinin hemen en yakındaki veteriner hekimler ve ilgili sağlık kuruluşlarına bildirilmesi sağlanmalıdır [30].

Sivrisineklerin yumurtlayabileceği, içerisinde su birikebilecek bütün eşyaların ve kullanılmayan malzemelerin (teneke kutu, şişe, plastik kaplar, otomobil lastikleri, seyyar havuz vb) uygun şekilde imhası sağlanmalıdır. Ayrıca sivrisinek üreme alanlarında larvasitler ile ilaçlamalar yapılmalıdır.

Çatı veya teraslarda biriken suların boşaltılmasını sağlayan boruların ve yağmur oluklarının temizliği yapılmalı, tıkanıklığı kontrol edilerek, suların buralarda birikmesi engellenmelidir.

Sivrisinek yiyen balıklar süs havuzlarında bulundurulmalıdır.

Çöp kutuları, sarnıç, fosseptik çukuru, lağım çukuru ve variller bir kapakla sıkıca kapatılmalıdır.

Kapalı alanların pencere ve kapılarına sineklik takılmalı, bu uygulama ahırlarda da yapılmalıdır.

İnsan sağlığı için zararsız olduğu bildirilen sivrisinek ve kene kovucu DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) içeren repellentler kullanılmalıdır.

Şafak vakti ve gün batımı gibi sivrisineklerin aktif olduğu saatlerde dışarı çıkılmamalı; çıkılacaksa da uzun kollu ve pantolon gibi kapalı kıyafetler giyilmelidir. Aynı şekilde atlar da bu zaman dilimlerinde mümkünse dışarıda bırakılmamalıdır.

Enfeksiyonun epidemiyolojisi hakkında veteriner hekimlerin ayrıntılı bilgilendirilmesi ve sinir sisteminde enfeksiyon görülen at, köpek, kanatlı vs. hayvanların ihbar edilmelidirler.

Konuyla ilgili kamuoyunda farkındalık oluşturularak, vatandaşlara eğitimler verilmelidir [30,71,81,84].

Kaynaklar

- Alpert SG, Ferguson J, Noel LP, (2003). *Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings*. Am J Ophthalmol. 136, 733-735.
- Anderson JF, Rahal JJ, (2002). *Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro*. Emerging infectious diseases. 8(1), 107-108.
- Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monachetti A, Tavio M, Del Gobbo R, Capobianchi MR, Menzo S, Nicoletti L, Magurano F, Varaldo PE, (2011). *Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011*. Euro Surveill. 16(43), 1-4.
- Bakır E, (2015). *Batı Nil Virüsü Varlığının Marmara Bölgesi Kan Donörlerinde Serolojik Ve Moleküler Yöntemler İle Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul.
- Bakonyi T, Hubalek Z, Rudolf I, Nowotny N, (2005). *Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe*. Emerg. Infect. Dis. 11(2), 225-231.
- Bakonyi T, Ivanics E, Erdelyi K, Ursu K, Ferenczi E, Weissenböck H, Nowotny N, (2006). *Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe*. Emerg. Infect. Dis. 12(4), 618-623.
- Ben-Nathan D, Gershoni-Yahalom O, Samina I, Khinich Y, Nur I, Laub O, Gottreich A, Simanov M, Porgador A, Zisman BR, Orr N, (2009). *Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection*. BMC infectious diseases. 9, 18.
- Biendenbender R, Bevilacqua J, Gregg AM, Watson M, Dayan G, (2011). *Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to investigate the immunogenicity and safety of a West Nile virus vaccine in healthy adults*. J Infect Dis. 203, 75-84.
- Blut A, (2013). *West Nile Virus*. Transfus Med Hemother. 40, 265-284.
- Bogachek MV, Zaitsev BN, Sekatskii SK, Protopopova EV, Ternovoi VA, Ivanova AV, Kachko AV, Ivanisenko VA, Dietler G, Loktev VB, (2010). *Characterization of glycoprotein E C-end of West Nile virus and evaluation of its interaction force with alphaVbeta3 integrin asputative cellular receptor*. Biochemistry. 75, 472-480.
- Bondre VP, Jadi RS, Mishra AC, Yergolkar PN, Arankalle VA, (2007). *West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage*. J. Gen. Virol. 88, 875-884.
- Brington MA, (2014). *Replication Cycle and Molecular Biology of the West Nile Virus*, Viruses. 6, 13-53.
- Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete; 02.04.2011 - 27893. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm> Erişim tarihi: 23.05.2016.
- Bunning LM, Bowen AR, Cropp B, Sullivan GK, David SB, Komar N, Godsey SM, Baker D, Hettler LD, Holmes AD, Biggerstaff JB, Mitchell JC, (2002). *Experimental infection of horses with west nile virus*. Emerg Inf Dis. 8(4), 380-386.
- Busch MR, Kleinman SH, Tobler LH, Kamel HT, Norris PJ, Walsh I, Matud JL, Prince HE, Lanciotti RS, Wright DJ, Linnen JM, Caglioti S, (2008). *Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection*. J. Infect. Dis. 198, 984-993.
- Byrne SN, Halliday GM, Johnston LJ, King NJC, (2001). *Interleukin-1beta but not tumornecrosis factor is involved in West Nile virus-induced Langerhans cell migration from the skin in C57BL/6 mice*. 117(3), 702-709.
- CDC, (2011). *Expert consultation on West Nile virus infection*. Thessaloniki, ECDC, 25-26 January

18. CDC, (2013). *West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control*, 4th Revision June 14.
19. Chan-Tack KM, 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, 944-6.
20. Charatan F, (2002). *Organ transplants and blood transfusions may transmit West Nile virus*. BMJ. 14, 325(7364)- 566.
21. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E, (2012). *West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection*. Clin Microbiol Rev. 25, 635-648.
22. Cunha BA, (1999). *West Nile Encephalitis*. Infectious Disease Practice for Clinicians. 23(10), 85-89.
23. Dauphin G, Zientara S, (2007). *West Nile virus: Recent trends in diagnosis and vaccine development*. Vaccine. 25, 5563-5576.
24. Debiasi RL, (2011). *West Nile virus neuroinvasive disease*. Curr Infect Dis Rep. 13(4), 350-359.
25. Diamond SM, (2003). *Evasion of innate and adaptive immunity by flavivirus*. Immunol and Cell Biol. 81, 196-206.
26. Duran B, Chevalier V, Pouillot R, Labie J, Marendat I, Murgue B, Zeller H, Zientara S, (2002). *West Nile virus outbreak in horses, Southern France, 2000: Results of serosurvey*. Emerg Infect Dis. 8(8), 777-782.
27. Erdem H, Pahsa A, (2003). *Yeni bir pandemi mi ? Batı Nil virüs enfeksiyonu*. İnfeksiyon Dergisi. 17, 245-249.
28. Ergünay K, (2010). *Batı Nil Virüsü: Viroloji, Epidemiyoloji ve Mikrobiyolojik Tanı*. III Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu; Ankara.
29. Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D, (2010). *Ankara Bölgesinde Nedeni Bilinmeyen Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Batı Nil Virüsünün Araştırılması*. Mikrobiyol Bul. 44, 255-262.
30. Ertürk A, (2010). *Batı Nil virüsü enfeksiyonunda korunma ve kontrol*. III Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu. 166-173.
31. Gyure KA, (2009). *West Nile virus infections*. J. Neuropath. Exp. Neur. 68, 1053-1060.
32. Hall RA, Khromykh AA, (2004). *West Nile virus vaccines*. Expert Opin Biol Ther. 4, 1295-1305.
33. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL, (2005). *Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease*. Emerg. Infect. Dis. 11, 1174-1179.
34. Heinz FX, Collett MS, Purcell RH, Gould EA, Howard CR, Houghton M, Moormann RJM, Rice CM, Thiel HJ, (2000). *Family: Flaviviridae*. Ed(s) Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al. eds. *Virustaxonomy: classification and nomenclature of viruses*. 7th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, Academic Press, p. 859-878.
35. Hızel 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.
36. Huhn GD, Sejvar JJ, Montgomery SP, Dworkin MS, (2003). *West Nile virus in the United States: an update on an emerging infectious disease*. Am Fam Physician. 68, 653-660.
37. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI, (2000). *Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells*. The Journal of infectious diseases. 182(4), 1214-1217.
38. Kalaycıoğlu H, (2010). *Türkiye’de görülen West Nile vakalarının epidemiyolojisi*. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 174-183.
39. Kalaycıoğlu H, Korukluoğlu G, Ozkul A, Oncul O, Tosun S, Karabay O, Gozalan A, Uyar Y, Çağlayık DY, Atasoylu G, Altas AB, Yolbakan S, Özden TN, Bayraktar F, Sezak N, Pelitli TS, Kurtcebe ZO, Aydın E, Ertek M, (2012). *Emergence of West Nile virus infection in humans in Turkey, 2010 to 2011*. Eurosurveillance. 17, p. 20182.
40. Kılıç A, Doğanç L, (2003). *Batı Nil Virüsü*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 33, 284-290.
41. Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler DL, Davis BS, Bowen RA, Bunning ML, (2003). *Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus*. Emerg. Infect. Dis. 9(3), 311-322.
42. Lanciotti SR, Kerst JA, Nasci SR, Godsey MS, Mitchell CJ, Savage HM, Komar N, Panella NA, Allen BC, Volpe KE, Davis BS, Roehrig JT, (2000). *Rapid detection of West Nile Virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay*. J Clin Microbiol. 38, 4066-4071.
43. Lewis M, Amsden JR, (2007). *Successful treatment of West Nile virus infection after approximately 3 weeks into the disease course*. Pharmacotherapy. 27, 455-458.
44. Lim P-Y, Behr MJ, Chadwick CM, Shi P-Y, Bernard KA, (2011). *Keratinocytes are cell targets of West Nile virus in vivo*. J. Virol. 85(10), 5197-5201.
45. Lim SM, Koraka P, Osterhaus AD, Martina BE, (2011). *West Nile virus: immunity and pathogenesis*. Viruses. 3(6), 811-828.
46. Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM, (2007). *Flaviviridae*. In *Fields virology*, vol 1, 5th ed. In Knipe DM, Howley PM, eds. (Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia). p. 1101-1113.
47. Lindenbach BD, Murray CI, Thiel HJ, Rice CM, (2013). *Flaviviridae. Fields Virology*, 6th Ed. In Knipe DM, Howley PM, eds. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia). p. 712-746.
48. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M, (2010). *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008*. MMWR Surveill Summ. 59, 1-17.
49. Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL, Kovtunov AI, Prilipov AG, Kinney R, Aristova VA, Dzharfenov AF, Samokhvalov EI, Savage HM, Shchelkanov MY, Galkina IV, Deryabin PG, Gubler DJ, Kulikova LN, Alkhovsky SK, Moskvina TM, Zlobina LV, Sadykova GK, Shatalov AG, Lvov DN, Usachev VE, Voronina AG, (2004). *West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging and re-emerging situations*. Arch Virol Suppl. 18, 85-96.
50. Mackenzie JS, Williams DT, (2009). *The zoonotic flaviviruses of southern, south-eastern and eastern Asia, and Australasia: the potential for emergent viruses*. Zoonoses Public Health. 56(6-7), 338-356.

51. Marfin AA, Gubler DJ, (2001). *West Nile encephalitis: an emerging disease in the United States*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 33(10), 1713-1719.
52. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett ADT, (2011). *Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas*. J Virol. 85(6), 2964-2974.
53. Meço O, (1975). *Güney Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgeleri Halkında Arbovirus Hemaglutinasyon-Inhibisyon Antikorlarının Araştırılması*. Doçentlik Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
54. Meço O, (1977). *Güneydoğu Anadolu halkında Batı Nil ateşi hemaglutinasyon önlenim antikorlarının araştırılması*. Mikrobiyol. Bul. 11, 3-17.
55. Monath PT, Heinz XF, (1996). *Flaviviruses*. In: Fields NB, Knipe DM, Howley MP, Chanock RM, Melnick LJ, Monath PT, Poizman B, Strauss ES. *Field's Virology*, 3rd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven. p. 961-1034.
56. Monath TP, Liu J, Kanesa-Thanan N, Myers GA, Nichols R, Deary A, McCarthy K, Johnson C, Ermak T, Shin S, Arroyo J, Guirakhoo F, Kennedy JS, Ennis FA, Green S, Bedford P, (2006). *A live, attenuated recombinant West Nile virus vaccine*. Proc Natl Acad Sci USA. 103, 6694-6699.
57. Monini M, Falcone E, Busani L, Romi R, Ruggeri FM, (2010). *West Nile virus: Characteristics of an African virus adapting to the third millennium world*. Open Virol. J. 22, 42-51.
58. Murgue B, Murri S, Triki H, (2001). *West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000*. Ann NY Acad Sci. 951, 117-126.
59. Murray KO, Mertens E, Despres P, (2010). *West Nile virus and its emergence in the United States of America*. Vet Res. 41, 67.
60. Murray KO, 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.
61. Nosal B, Pellizzari R, (2003). *West Nile Virus*. CMAJ. 168, 1443-1444.
62. O'Leary DR, Marfin AA, Montgomery SP, Kipp AM, Lehman JA, Biggerstaff BJ, Elko VL, Collins PD, Jones JE, Campbell GL, (2004). *The epidemic of West Nile virus in the United States*. Vector Borne Zoonotic Dis. 4, 61-70.
63. Ozkul Aykut, Ergunay Koray, Koysuren Aydan, Alkan Feray, Arsava Ethem M., Tezcan Seda, Emekdas Gurol, Hacıoğlu Sabri, Turan Mahur, Us Durdal, (2013). *Concurrent occurrence of human and equine West Nile virus infections in Central Anatolia, Turkey: the first evidence for circulation of lineage 1 viruses*. International Journal of Infectious Diseases 17, 546-551
64. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS, (2013). *West Nile Virus: Review of the Literature*. JAMA. 310(3), 308-315.
65. Petersen LR, Marfin AA, (2002). *West Nile Virus: A primer for the clinician*. Ann Intern Med. 137, 173-179.
66. Pierson TC, Diamond MS, (2012). *Degrees of maturity : the complex structure and biology of flaviviruses*. Curr Opin Virol. 2, 168-175.
67. Pletnev AG, Claire MS, Elkins R, Speicher J, Murphy BR, Chanock RM, (2003). *Molecularly engineered live-attenuated chimeric West Nile/dengue virus vaccines protect rhesus monkeys from West Nile virus*. Virology. 314, 190-195.
68. Reiter P, (2010). *West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future*. Euro Surveill. 15, 19508.
69. Rossi S, Ross TM, Evans JD, (2010). *West Nile virus*. Clin. Lab. Med. 30, 47-65.
70. Sampath A, Padmanabhan R, (2009). *Molecular targets for flavivirus drug discovery*. Antiviral Res. 81, 6-15.
71. Sampathkumar P, (2003). *West Nile Virus: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and prevention*. Mayo Clin. Proc. 78, 1137-1144.
72. Samuel MA, Diamond MS, (2006). *Pathogenesis of West Nile virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion*. J Virol. 80, 9349-9360.
73. Sanchez MD, Pierson TC, McAllister D, Hanna SL, Puffer BA, Valentine LE, Murtadha MM, Hoxie JA, Doms RW, (2005). *Characterization of neutralizing antibodies to West Nile virus*. Virology. 336(1), 70-82.
74. Savini G, Capelli G, Monaco F, Polci A, Russo F, Di Gennaro A, Marini V, Teodori L, Montarsi F, Pinoni C, Pisciella M, Terregino C, Marangon S, Capua I, Lelli R, (2012). *Evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in northern Italy*. Vet. Microbiol. Aug 17. 158(3-4), 267-273.
75. Shi PY, Kramer LD, (2003). *Molecular detection of West Nile virus RNA*. Expert Review of Molecular Diagnostics. n3, 357-366.
76. Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, Bulvik S, (2001). *Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin*. Emerging infectious diseases. 7(4), 759.
77. Smithburn K, Hughes T, Burke AA, (1940). *neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda*. Am J Trop Med. 20, 471-492.
78. Spohn G, Jennings GT, Martina BE, Keller I, Beck M, Pumpens P, Osterhaus AD, Bachmann MF, (2010). *A VLP-based vaccine targeting domain III of the West Nile virus E protein protects from lethal infection in mice*. Virol J. 7, 146.
79. Taylor RM, Work TH, Hurlbut HS, (1956). *A study of the ecology of West Nile virus in Egypt*. Am J Trop Med. 5, 579-62013.
80. Tezcan S, Ülger M, Emekdas G, (2011). *Batı Nil Virüsü ve enfeksiyonu*. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg. 4(3), 9-17
81. Tosun S, (2010). *Batı Nil virüsü enfeksiyonunda klinik ve tedavi*. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 161-165.
82. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz E, Layton M, and West Nile Virus Outbreak Response Working Group (2001). *Clinical findings of West Nile Virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey 2000*. Emerg Infect. Dis. 7, 654-659.
83. www.cvma.net/publications/press-releases/west-nile-virus-in-dogs-cats/ Erişim Tarihi: 25.10.2016.
84. Yazıcı Z, (2005). *Batı Nil Virüsü enfeksiyonu*. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 19 (1), 139-143.