

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**MANİSA İLİ'NDE BATI NİL VİRÜSÜ  
SEROPREVALANSI**

**DR. ABDURRAHMAN GÜLMEZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2020**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**MANİSA İLİ'NDE BATI NİL VİRÜSÜ  
SEROPREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Abdurrahman GÜLMEZ**

**Danışman: Doç.Dr. Özgen Alpay ÖZBEK**

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından 2018/225 başvuru ve  
2019.KB.SAG.012 proje numarası ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
TEŞEKKÜR	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tarihçe	7
2.2. Batı Nil Virüsünün Sınıflandırması	9
2.3. Yapısı ve Genomu	10
2.4. Viral Proteinler ve Genomik Yapı	11
2.5. Tutunma ve Hücreye Giriş	13
2.6. Replikasyon Döngüsü	14
2.7. Moleküler Epidemiyoloji	15
2.8. Doğadaki Yaşam Döngüsü	17
2.9. Vektör Virüs İlişkisi	18
2.10. Konak Virüs İlişkisi	19
2.11. Bulaş Yolları	21
2.11.1. Vektör Aracılı Bulaş	21
2.11.2. Kan Transfüzyonu ile Bulaş	22
2.11.3. Organ Nakli ile Bulaş	22
2.11.4. Anne Sütü ile Bulaş	23
2.11.5. Transplasental Bulaş	23
2.11.6. Laboratuvar Bulaşı	23
2.12. BNV Patogenezi	23
2.13. İmmün Yanıt	27
2.14. Klinik	29
2.15. Risk Faktörleri	31

2.16. Tanı	33
2.17. Tedavi	38
2.18. Korunma	39
2.19. Aşı Çalışmaları	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırmanın Türü	41
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	41
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	41
3.3.1. Araştırma Evreni	41
3.3.2. Araştırma Örneklemi	42
3.4. Etik Kurul Onayı	42
3.5. Araştırmanın Bütçesi	42
3.6. Veri Toplama	42
3.6.1. Sahadan Veri Toplama	42
3.6.2. Laboratuvar Çalışması	43
3.7. Değişkenler	47
3.7.1. Bağımsız Değişkenler ve Tanımlamaları	47
3.7.2. Bağımlı Değişkenler	49
3.8. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	50
4.2. Serum Örneklerinde ELISA yöntemi ile Batı Nil Virüsüne karşı IgM ve IgG antikor bulguları	52
4.3. Çözümleyici Bulgular	53
4.3.1. Sosyodemografik ve Sosyoekonomik Değişkenlerle BNV Seroprevalansı Arasındaki İlişki	53
4.3.2. Manisa İli İlçelerindeki BNV Seroprevalansı	57
4.3.3. Rakım ve Nüfus Yoğunluğuna Göre BNV IgG seroprevalansı	60
4.3.4. Bağımsız Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Analizle İncelenmesi	61
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	71

7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER	85
Ek 1. BNV IgM Antikor Pozitifliği Saptanan Katılımcıların Detaylı Demografik Verileri	85
Ek 2. BNV IgG Antikor Pozitifliği Saptanan Katılımcıların Detaylı Demografik Verileri	86
Ek 3. Etik Kurul Onay Formu	88
Ek 4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	90
Ek 5. Veri Toplama Formu	94



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> BNV kökenleri ve görülme alanları	16
<b>Tablo 4.1.</b> Araştırma grubunun cinsiyet, yaş ve yerleşim yerlerine ait sosyodemografik verileri	50
<b>Tablo 4.2.</b> Araştırma grubunun öğrenim durumu, meslek, yıllık kişi başı eşdeğer gelir ve hanedeki tuvaletin konumuna ait sosyodemografik verileri	51
<b>Tablo 4.3.</b> Araştırma grubunun özgeçmişlerinde hastalık varlığı	52
<b>Tablo 4.4.</b> BNV IgM ve IgG antikor sonuçları	53
<b>Tablo 4.5.</b> Araştırma grubunun cinsiyet, yaş grubu, yerleşim yeri ile antikor sonuçları arasındaki ilişki	54
<b>Tablo 4.6.</b> Araştırma grubunun öğrenim durumu, meslek, yıllık kişi başı eşdeğer gelir ve hanedeki tuvaletin konumu ile antikor sonuçları arasındaki ilişki	56
<b>Tablo 4.7.</b> Katılımcıların özgeçmişleri ve antikor sonuçları arasındaki ilişki	57
<b>Tablo 4.8.</b> İlçelere göre BNV IgM ve IgG seroprevalansı (%)	58
<b>Tablo 4.9.</b> Rakım ve nüfus yoğunluğuna göre seroprevalans (%)	60
<b>Tablo 4.10.</b> BNV IgG seroprevalansını etkileyen faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi	62

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> Akdeniz havzasında bildirilen başlıca salgınlar: 1950-2000	8
<b>Şekil 2.2.</b> Flaviviridea ailesine ait filogenetik ağaç	10
<b>Şekil 2.3.</b> Cryo-EM ile belirlenmiş Batı Nil Virüsünün yapısı	10
<b>Şekil 2.4.</b> Batı Nil Virüsünün genomik yapısı	12
<b>Şekil 2.5.</b> Batı Nil Virüsünün replikasyon döngüsü	14
<b>Şekil 2.6.</b> BNV Kökenleri ve görülme bölgeleri	17
<b>Şekil 2.7.</b> BNV'nin doğadaki döngüsü	18
<b>Şekil 2.8.</b> Ülkemiz üzerinden geçen kuş göç yolları	20
<b>Şekil 2.9.</b> Vektör aracılı bulaşta etkili faktörler	22
<b>Şekil 2.10.</b> BNV'nin patogenezi şeması	24
<b>Şekil 2.11.</b> BNV'nin MSS invazyonundaki potansiyel mekanizmalar	25
<b>Şekil 2.12.</b> BNV'ye bağlı MSS'de tutulum bölgeleri	26
<b>Şekil 2.13.</b> BNV nöroinvaziv hastalığı gelişiminin yaş gruplarına göre insidansı	30
<b>Şekil 2.14.</b> BNV laboratuvar tanı süreleri	35
<b>Şekil 3.1.</b> Örneklerin hazırlanması ve pipetleme protokolü	45
<b>Şekil 3.2.</b> Örneklerin işleme basamakları	45
<b>Şekil 3.3.</b> BNV IgM ve IgG antikor sonuçlarının hesaplanması, IgM ratio değeri ve IgG standart eğrisi örneği	46
<b>Şekil 4.1.</b> Manisa İli ilçelerindeki BNV IgM seroprevalans haritası (%)	59
<b>Şekil 4.2.</b> Manisa İli ilçelerindeki BNV IgG seroprevalans haritası (%)	59
<b>Şekil 4.3.</b> Manisa İli coğrafi haritası	60

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 4.1.</b> Yaş Gruplarında BNV IgG Seroprevalansı (%)	54
<b>Grafik 4.2.</b> BNV IgG antikor düzeyinin (RU/mL) yaş gruplarındaki ortalama değerleri	55
<b>Grafik 4.3.</b> İlçelere göre BNV IgG ve IgM seroprevalansı	58





## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AHBS</b>	: Aile Hekimliği Bilgi Sistemi
<b>ASM</b>	: Aile Sağlığı Merkezi
<b>BAP</b>	: Bilimsel Araştırma Projeleri
<b>BGD-3</b>	: Biyogüvenlik Düzeyi- 3
<b>BNV</b>	: Batı Nil Virüsü
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>C</b>	: Kapsid (Capsid)
<b>CCR-5</b>	: Kemokin reseptörü 5
<b>CD8</b>	: Cluster of Differentiation 8
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>DC-SIGN</b>	: Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
<b>DEET</b>	: N,N-dietyl-m-toluamid
<b>DENV</b>	: Dengue virüsü
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DEÜ</b>	: Dokuz Eylül Üniversitesi
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>E</b>	: Zarf (Envelope)
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>GA</b>	: Güven Aralığı
<b>Hİ</b>	: Hemaglutinasyon İnhibisyon
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IFA</b>	: İndirekt immünofloresan antikor
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IFN-<math>\lambda</math></b>	: İnterferon Lamda
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	: İnterferon Alfa
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	: İnterferon Beta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama

<b>IRF</b>	: Interferon regulatory factor
<b>JEV</b>	: Japon Ensefaliti Virüsü
<b>Kb</b>	: Kilobaz
<b>KH</b>	: Kronik Hastalık
<b>KKEV</b>	: Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü
<b>Km<sup>2</sup></b>	: Kilometrekare
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>M</b>	: Molar
<b>m</b>	: Metre
<b>MAC-ELISA</b>	: IgM-Antibody Captured-ELISA
<b>MAK</b>	: Membran Atak Kompleksi
<b>MDA-5</b>	: Melanoma differentiation-associated protein-5 (Melanom farklılaşması ile ilişkili protein-5)
<b>MNTA</b>	: Mikronötralizasyon Testi
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NAT</b>	: Nükleik Asit Testleri
<b>NK</b>	: Natural Killer (Doğal Öldürücü)
<b>OAS</b>	: 2'5'-Oligoadenilatsentetaz
<b>OD</b>	: Optik Dansite
<b>OECD</b>	: Organisation for Economic Co-operation and Development
<b>OR</b>	: Olasılıklar Oranı (Odds Ratio)
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame (Açık okuma alanı)
<b>PCR</b>	: Polimerase chain reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PRNT</b>	: Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi
<b>RIG-1</b>	: Retinoic acid-inducible gene I protein (Retinoik asit İndüklenebilir Gen I proteini)
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction (Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>RU/mL</b>	: Relatif Ünite/mililitre

<b>SLEV</b>	: Saint Louis Ansefaliti Virüsü
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>TLR</b>	: Toll Like Reseptor
<b>TMB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
<b>YFV</b>	: Sarı Humma Virüsü



## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında değerli katkı ve önerilerde bulunan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana çok şey öğreten tez danışmanım Doç. Dr. Özgen Alpay ÖZBEK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman araştırmaya ve öğrenmeye teşvik eden ve iyi bir hekim olmak adına öğrendiğim her şey için tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Halk Sağlığı Anabilim dalında geçirdiğim keyifli iki yıl içerisinde bana farklı bir bakış açısı kazandıran, üzerimde büyük emekleri olan değerli Halk Sağlığı Anabilim Dalı hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Berber çalışmaktan ve öğrenmekten mutluluk duyduğum başta Dr. Özgür APPAK, Dr. Emre ÖZKARATAŞ, Dr. Seval ÖĞÜT, Dr. Sebile HARMANKAYA, Dr. Müge ÖZKARATAŞ, Dr. Mert MANYASLI ve Dr. Irmak GÜZEL olmak üzere tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman aile ortamındaymış gibi hissettiğim, her biri ile çalışmaktan keyif aldığım tüm Merkez Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma,

Tezime bilgi ve katkılarıyla destek olan Dr. Yasin SAĞLAM, Dr. Mehmet Gürkan GÜZEL'e,

Tüm eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan canım aileme,

Hayatımın her anında olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında da sevgisini ve koşulsuz desteğini yanımda hissettiğim canım eşim Dr. Meltem Demirtaş GÜLMEZ'e sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### Manisa İli'nde Batı Nil Virüsü Seroprevalansı

**Giriş ve Amaç:** Dünyanın farklı bölgelerinde geniş çaplı salgınlara yol açan Batı Nil Virüsü'nün (BNV) ülkemizde de görülmesi toplum sağlığı için bir risk oluşturmaktadır. Olası salgınlara karşı alınacak önlemlerin belirlenmesi için toplum tabanlı tasarlanmış çalışma verilerine gereksinim vardır. Bu araştırmada, Manisa İli'nde toplum tabanlı BNV seroprevalansının belirlenmesi, sosyodemografik ve sosyoekonomik değişkenlerin seroprevalansla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırma evrenini Ekim 2013 tarihinde Manisa İli Aile Hekimliği Bilgi Sistemi'ne kayıtlı iki yaş üstü tüm bireyler (N=1.317.917) oluşturdu. Beklenen seroprevalans değeri %2.5 alınarak en düşük örnek büyüklüğü %95 güven aralığında, %1 sapma ile 753 olarak hesaplandı. Araştırma 1233 kişi üzerinden yürütüldü. Seçilen kişiler basit rastgele örnekleme yöntemi ile belirlendi. Bu kişiler bağlı oldukları Aile Sağlığı Merkezi'ne davet edilerek anket formları dolduruldu ve kanları alındı. Örnekler çalışma tarihine kadar -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde BNV IgG ve IgM özgül antikor varlıkları ticari bir ELISA yöntemi kullanılarak araştırıldı ve bu parametreler araştırmanın bağımlı değişkenlerini oluşturdu. Sonuçlar üretici firmanın talimatları doğrultusunda yorumlandı. Belirsiz saptanan sonuçlar negatif olarak kabul edildi. Yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, öğrenim ve gelir durumu, meslek, nüfus yoğunluğu, rakım, tuvaletin hanedeki konumu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık varlığı bağımsız değişkenleri ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişki ki-kare, Fisher'in kesin testi ve t testi ile incelendi. Potansiyel riskleri açıklayabilmek için herbir değişkene ait düzeltilmiş Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları lojistik regresyon yöntemiyle hesaplandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulları'ndan 13.08.2018 tarihinde onay alındı.

**Bulgular:** Araştırmada ELISA yöntemiyle 17 serumda (%1.4) BNV IgM, 47 serumda ise (%3.8) BNV IgG antikor pozitifliği belirlendi. Risk faktörleri ve BNV IgM seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. BNV IgG seroprevalansı ile ileri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık varlığı, düşük öğrenim ve gelir düzeyi, düşük rakımlı bölgede yaşama ve tuvaletin konumu bağımsız değişkenleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Çok değişkenli analizde; yaş (her 1 yıl artışı) (OR:1,049, GA:1,025-1,073, p<0.001), yıllık kişi başı eşdeğer gelirin 3265 TL altında olması (OR:3,214, GA:1,534-6,731, p=0.002),

yüksekliği 132 metrenin altındaki alanlarda yaşamanın (OR:3,213 GA:1,265-8,158, p=0.014) BNV seropozitifliği için risk faktörü oluşturduğu belirlendi.

**Sonuç:** Manisa ili genelinde BNV IgG seroprevalansı % 3.8 olarak saptanmıştır. İleri yaş, düşük gelir düzeyi ve düşük rakımlı bölgelerde yaşamak seropozitifliğe anlamlı olarak etki etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Batı Nil Virüsü, Seroprevalans, ELISA



## ABSTRACT

### West Nile Virus Seroprevalence in Manisa Province

**Introduction and Aim:** West Nile Virus (WNV), which causes widespread outbreaks in different parts of the world, is a risk to public health due to its existence in our country. Community-based study data are needed to identify measures to be taken against possible outbreaks. The aim of this study was to determine the seroprevalence of community-based WNV in Manisa and to investigate the relationship between sociodemographic and socioeconomic variables and the seroprevalence.

**Method:** The population of the study consists of all individuals older than two years of age (N = 1,317,917) registered in Manisa Province Family Medicine Information System in October 2013. Assuming the expected seroprevalence value of 2.5% in the research area, the minimum sample size was calculated as 753 with 95% confidence interval and 1% deviation. The study was conducted on 1233 people. Selected participants were determined by simple random sampling method. Participants were invited to the Family Health Centers where they were registered, questionnaires were completed and blood samples were taken. Samples were stored at -80 °C until the study date. Specific IgG and IgM antibodies against WNV were investigated in serum samples using a commercial ELISA method and these parameters were dependent variables of the study. The results were interpreted according to the manufacturer's instructions. Borderline results were considered negative. The relationship between age, gender, location, education and income level, occupation, population density, altitude, toilet position in the household, the presence of hypertension-diabetes mellitus-cardiovascular disease variables was analyzed chi-square, Fisher's exact test and t test. Adjusted Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals for each variable were calculated by logistic regression method to explain potential risks. Ethical approval for the study was accepted from Dokuz Eylül University Non-Interventional Ethics Committees on 13.08.2018.

**Results:** WNV IgM antibodies were detected in 17 (1.4%) and WNV IgG antibodies were detected in 47 sera (3.8%) by ELISA. No significant association was found between risk factors and WNV IgM prevalence. WNV IgG prevalence was significantly correlated with independent variables of advanced age, presence of hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease, low level of education and income, living in low altitude area and the

location of the toilet. In multivariate analysis; age (every one year increase) (OR = 1.049, CI 1,025-1,073,  $p < 0.001$ ), equivalent annual income per capita below 3265 TL (OR = 3,21, CI 1,534-6,731,  $p = 0.002$ ) living areas below 132 meters altitude (OR = 3,21, CI 1,265-8,158,  $p = 0.014$ ) were found to be the risk factors for WNV seropositivity.

**Conclusion:** Seroprevalence of WNV IgG was found to be 3.8% in Manisa Province. Advanced age, low income and living at low altitude areas have a significant effect on seropositivity.

**Key Words:** West Nile Virus, Seroprevalence, ELISA





## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Batı Nil Virüsü (BNV) Flaviviridae ailesinden, Flavivirüs cinsi 45-50 nm büyüklüğünde, zarflı ve ikozahedral yapıya sahip bir RNA virüsüdür (1). İlk olarak 1937 yılında Uganda'nın Batı Nil bölgesinde yaşayan bir kadından izole edilen virüs, 1990'lı yıllarda Kuzey Afrika, Güney Avrupa, İsrail ve Rusya'da peş peşe çıkan salgınlarla dikkat çekmiş ve 2000'li yılların başında Kuzey Amerika kıtasına atlamasıyla yayılımı hızlanmıştır. Özellikle, son yıllarda Orta Doğu ve Avrupa'da BNV salgınları sık görülmektedir (2, 3).

Bulaş çoğunlukla virüs ile enfekte kuşlarla beslenen *Culex* türü sivrisinekler aracılığı ile olmaktadır. Bu nedenle, kuşlar BNV'nin doğal kaynakları ve rezervuar konaklarıdır. Bunun dışında, kan ve organ transplantasyonu ile, transplental yolla ve anne sütüyle bulaşabildiği de bildirilmiştir (4, 5).

Virüsün inkübasyon süresi 3-14 gün arasında değişmektedir. Enfekte kişilerin %80'i asemptomatik olmakla birlikte; bu kişilerde ateş, baş ağrısı, yorgunluk, vücut ağrıları, mide bulantısı, kusma, deri döküntüsü ve lenfadenopati ile seyreden Batı Nil Ateşi hastalığı da meydana gelebilmektedir. Yaklaşık 150 olgudan 1'inde ise yüksek ateş, ense sertliği, stupor, oryantasyon bozukluğu, koma, titreme, konvülsiyon, kas zayıflığı ve paralizye kadar giden nöroinvaziv hastalık görülür. Nöroinvaziv hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, 50 yaşın üzerinde veya bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde (organ nakli alıcıları gibi), daha ciddi seyretilmektedir. Hastalığa karşı spesifik bir tedavi ve aşı henüz bulunmamaktadır (4).

Ülkemizde BNV'ye bağlı enfeksiyon gelişen vakalar en sık 2010 yılında saptanmıştır. Kalaycıoğlu ve arkadaşları tarafından 2010-2011 yılları arasında yapılan çalışmada 47 olguya BNV tanısı konmuş, ülkemizin batı bölgelerinde virüsün endemik olabileceği belirtilmiştir (6).

Ergünay ve arkadaşlarının 2007 yılında İç Anadolu ve 2010 yılında Güneydoğu Anadolu bölgelerinde kan donörleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda; vektör aktivitesi ve viral maruziyet gösterilmiştir (7, 8). Yine Ergünay ve arkadaşlarının 2011-2013 yılları arasında ülkemizde BNV dağılım ve sıklığını göstermek amacıyla 15 ilde Plak Redüksiyon Nötralizasyon Test Yöntemini kullanılarak (PRNT); insan, at, koyun ve ördeklerden toplanan serum örnekleriyle yürüttükleri çalışmada BNV'nin ülkemizin birçok bölgesinde yaygın olduğu bildirilmiştir (9).

Ülkemiz bulaşa neden olan vektörlerin varlığı ve kuş göç yolları üzerindeki coğrafi konumu nedeni ile BNV olgu ve salgınlarına açık konumdadır. Bu beklentiye uygun olarak 2010 yılında Manisa ve 2019 yılında İstanbul illerinde BNV vakaları görülmüştür. Olası benzer salgın risklerine karşı alınacak önlemlerin belirlenmesi için hastalığın seroprevalansı, sosyodemografik ve sosyoekonomik değişkenlerle ilişkisini araştıran toplum tabanlı tasarlanmış çalışma verilerine gereksinim vardır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tarihçe

BNV ilk olarak 1937 yılında, Uganda'nın Batı Nil bölgesinde, ateşli enfeksiyon hastalığı geçiren bir kadının kanından izole edilmiştir (2). Virüse bağlı olarak bildirilen ilk salgın ise 1951 yılında İsrail'in Haifa bölgesinde gerçekleşmiştir. Çoğunluğunu çocukların oluşturduğu bu salgında, 123 vaka tanımlanmış ve ölüm gözlenmemiştir (10).

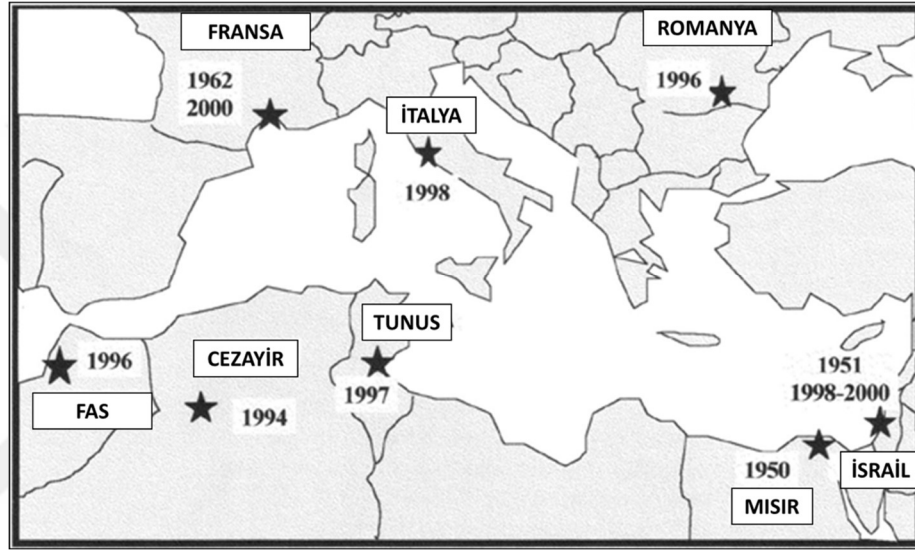
1951-1954 yılları arasında Mısır'da yapılan genişletilmiş seroprevalans çalışmalarında; Nil nehri deltasında yaşayan insanların %60'ından fazlasında BNV'ye karşı antikor pozitifliği bulunmuş ve bu delta boyunca virüsün endemik olabileceği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmalar hastalığın epidemiyolojisi ve klinik seyri hakkında bilgiler vermiş; virüsün kuşları ve insan dışındaki diğer memelileri de etkilediği, nadiren ölümcül ensefalit geliştirebildiği ve daha çok öldürücü olmayan asemptomatik veya ateşli bir hastalık oluşturduğu gözlemlenmiştir (11). Virüsün vektör kaynaklı yayılım gösterebileceği fikri ise ilk olarak 1943 yılında tartışılmaya başlanmış, daha sonrasında sivrisineklerin birincil vektör kaynak olduğu, kuşların da rezervuar konak olduğu kanıtlanmıştır (12-14).

Virüse bağlı ilk meningoensefalit salgını ise 1957 yılında İsrail'de bir yaşlı bakım evinde gerçekleşmiştir (15). Avrupa kıtasında 1962-1965 yıllarında virüs görülmeye başlanmış; Fransa'nın güneyinde yer alan Camargue bölgesinde atları da etkileyen salgınlar meydana getirmiştir. Bu salgınlarda nörolojik semptom gösteren atların yaklaşık %30'unda ölüm gözlenmiştir (Şekil 2.1) (16). 1974 yılında binlerce ateşli vakayı kapsayan ve sadece bir ensefalit vakasının görüldüğü büyük Güney Afrika salgını yaşanmıştır. Virüs 1980'li yılların başından itibaren salgınlar açısından sessiz seyretmiş, sporadik vakalar şeklinde kendini göstermiştir (17).

Yakın tarihe bakıldığında; 1996 yılının yaz aylarının sonunda Romanya'da 500 vaka ve 17 ölümün görüldüğü Merkezi Sinir Sistemi (MSS) enfeksiyon oranı yüksek olan büyük bir salgın gerçekleşmiştir. Ağırlıklı olarak kentsel alanda görülen bu salgın BNV'nin klinik ve epidemiyolojisinin değişmekte olduğunu göstermiştir. Yapılan araştırmalarda salgın başlangıcında nüfusun sadece %4'ünün daha öncesinde virüsle karşılaştığı bulunmuştur. Bu durum, popülasyonun neredeyse tamamının virüse karşı duyarlı olduğunu göstermiştir. Kentsel

altyapı koşullarının yetersiz oluşu ve sivrisinek çoğalmasına uygun ortamların bu salgını tetiklediği bildirilmiştir (18, 19).

Romanya'daki salgını takiben 1996'da Fas, 1997'de Tunus ve 1998'de İtalya ve İsrail'de MSS enfeksiyon oranı yüksek görülen büyük salgınlar ortaya çıkmıştır. Bu salgınlar, özellikle yaşlı bireyler arasında, daha şiddetli MSS enfeksiyon oranları ve daha yüksek ölüm ile ilişkilendirilmiştir (17).



**Şekil 2.1.** Akdeniz havzasında bildirilen başlıca salgınlar: 1950-2000 (Bernkopf ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır [10])

Amerika kıtasında 1990'lı yılların sonuna kadar virüse ait herhangi bir iz bulunmamıştır. 1999 yılının Ağustos ayı sonuna gelindiğinde New York'ta 62 ensefalit ve flask paralizisi vakası belirlenmiş, yapılan incelemeler bu vakalarda artropod kaynaklı bir viral hastalık geliştiğini düşündürmüştür. Sekiz vakanın serum incelemesinde St. Louis ensefalit (SLEV) virüsüne karşı IgM tipi antikorlar tespit edilmiş, aynı dönemde New York ve çevresinde artan kuş ölümleri de dikkat çekince, yapılan genomik analizlerde etkenin BNV olduğu ve 1998 yılında İsrail'de dolaşan virüs ile homolog olduğu belirlenmiştir (20-23).

ABD'nin doğu kısmından orta ve batı kısmına virüs 2000 yılından itibaren yayılım göstermiş, 2002 yılında tarihin en büyük arbovirüs kaynaklı ensefalit salgınını oluşturmuştur.

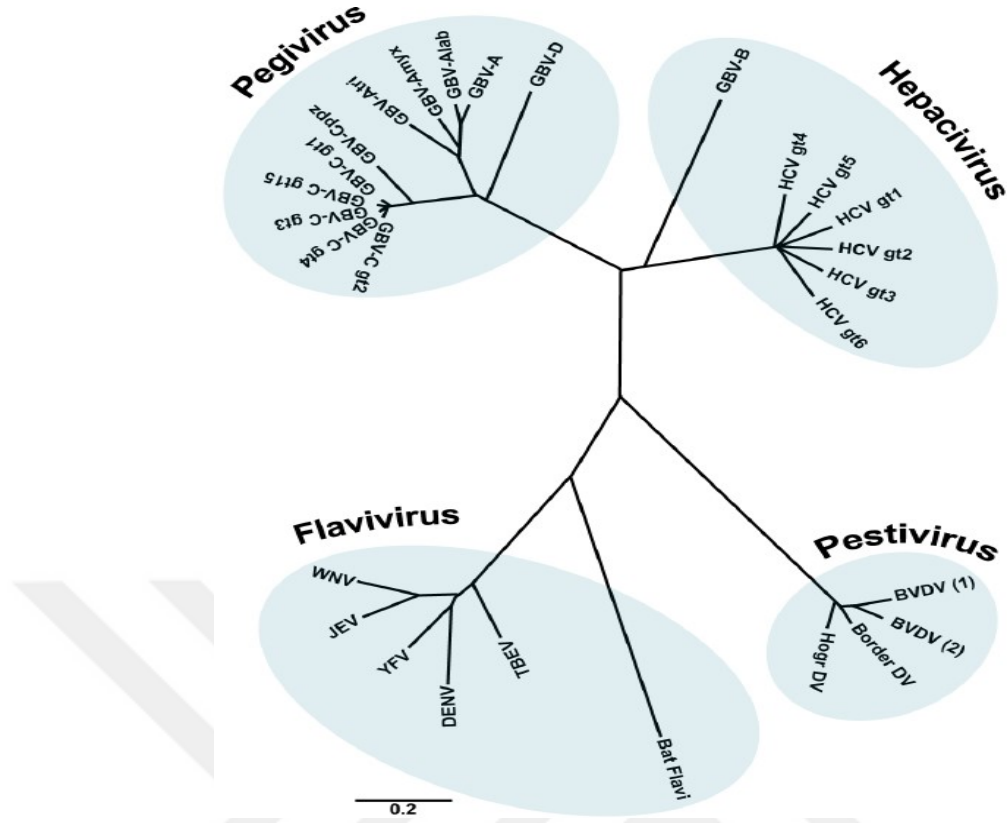
Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) 2002 raporuna göre, 2354 meningoensefalit, 234 ölüm olmak üzere toplam 4156 vaka saptanmıştır. 1999 yılına kadar henüz Amerika kıtasında saptanmayan virüsün 3 yıllık bir sürede çok hızlı bir adaptasyon ve yayılım gösterdiği anlaşılmıştır. Bu salgınlar dünyanın bu virüse karşı ilgisini arttırmıştır (24).

Yakın geçmişte Avrupa kıtasına bakıldığında; 2010 yılında Romanya (49), Macaristan (19), Yunanistan (191), Türkiye (47) ve Rusya' dan (413) çeşitli sayılarda vaka ve salgın bildirimleri yapılmıştır. Avrupa bölgesinde ilk olarak Romanya, Yunanistan ve Rusya'da *Culex* cinsi sineklerde BNV Köken 2 saptanmış ve bildiri yapılmıştır (25). Ülkemizden bildirilen ilk salgın da 2010 yılında gerçekleşmiş, uluslararası bildiri yapılan 47 hastanın 40'ına (%85.7) nöroinvaziv hastalık tanısı konmuştur. Takip eden 2011 yılında ise ülkemizden 5 vaka bildiri yapılmıştır (6, 26). Kalaycıoğlu ve arkadaşları bu iki yılda toplam 52 olguyu tanımladıkları çalışmalarında; hastaların çoğunluğunun ülkenin batısında görülmesi ve ardışık yıllarda BNV vakalarının saptanması nedeniyle, virüsün batı bölgelerinde endemik hale geldiği sonucuna varmışlardır (6).

2018 yılına gelindiğinde; BNV 2083 vaka ve 180 ölümün gözleendiği Avrupa'daki en büyük salgını gerçekleştirmiştir (27). 2019 yılı kasım ayına kadar geçen sürede ise; Türkiye'den 10 olmak üzere Avrupa genelinde toplam 463 vaka bildiri yapılmıştır (28).

## **2.2.Batı Nil Virüsünün Sınıflandırması**

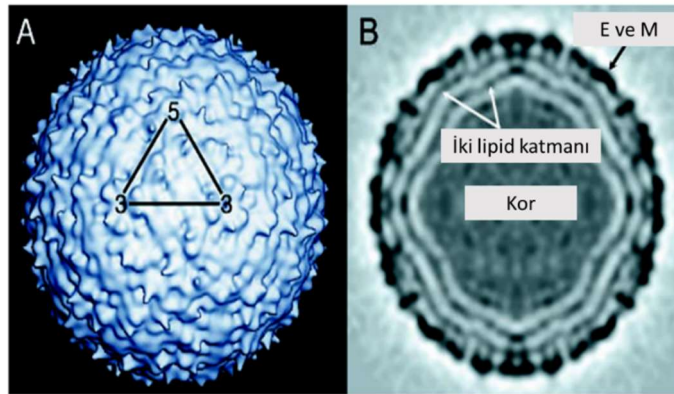
BNV Flaviviridae ailesinden, Flavivirüs cinsi olarak sınıflandırılan bir RNA virüsüdür (1). Flaviviridae ailesi; Flavivirüsler, Pestivirüsler, Pegivirüsler ve Hepacivirüsler olmak üzere dört cins içermektedir (29). Pestivirüsler önemli hayvan hastalıklarına neden olurken, Pegivirüsler insanlarda Hodgkin Dışı Lenfoma ile ilişkili bulunmuş, Hepacivirüslerden ise sadece Hepatit C virüsünün insanlarda hastalık oluşturduğu belirlenmiştir. Flavivirüsler ise; en az 53 tür içermekte ve Flaviviridae ailesindeki en büyük cinsi oluşturmaktadır. BNV, Sarı Humma virüsü (YFV), Dengue virüsü (DENV), Japon Ensefalit Virüsü (JEV), St. Louis Ensefalit Virüsü (SLEV), Murray Valley Ensefalit Virüsü ve Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü (KKEV) bu grubun en çok bilinen türleridir. Bütün flavivirüsler birbirlerine yakın antijenik özelliğe sahiptir (29, 30).



**Şekil 2.2.** Flaviviridae ailesine ait filogenetik ağaç [Romero-Brey ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır (31)]

### 2.3.Yapısı ve Genomu

BNV, yaklaşık 45-50 nm büyüklüğünde, iki katmanlı lipid bir zarf içerisinde, ikozahedral bir kapsidle çevrili, pozitif polariteli, yaklaşık 11 000 nükleotidden oluşan tek iplikli bir RNA virüsüdür (Şekil 2.3) (32, 33).



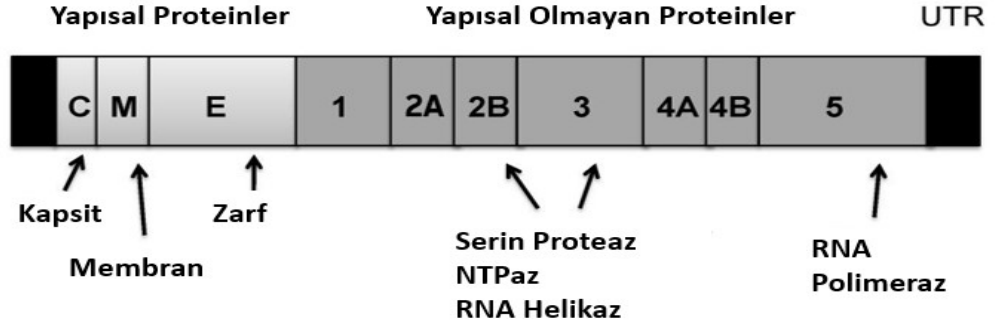
**Şekil 2.3.** Cryo-EM ile belirlenmiş Batı Nil Virüsünün yapısı (Mukhopadhyay ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (32) )

En dışta yer alan viral zarf; E ve M transmembran proteinlerinden oluşmaktadır. Yapılan kriyo-elektron mikroskop incelemelerinde zarf üzerinde diğer virüslerde (HIV, İnfluenza virüsü) bulunan çıkıntuların olmadığı ve virüsün farklı dansitede çok katmanlı ikozahedral bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir. En yüksek dansisiteye sahip katman E ve M proteinlerinin yer aldığı katmandır. Bunun altında ise çift katmanlı lipid tabaka ve en iç kısımda nükleokapsid kor yer almaktadır. Nükleokapsid kor 30 nm çapında çok sayıda C protein dimerlerinden oluşmakta ve viral RNA'nın da çok sayıda kopyasını içermektedir (32).

BNV genomu, pozitif kutuplu tek iplikli bir RNA'dır. On kilobaz (Kb) uzunluğunda tek açık okuma alanı (ORF) içeren genomun toplam uzunluğu yaklaşık 11 Kb'dir. 3' ucunda poliadenilasyon kuyruğu yoktur ve 5' ve 3' ucunda kodlama yapılmayan bölgeler replikasyon, transkripsiyon, okuma ve paketlenme gibi görevlerde rol oynarlar. 5' ucu bu yapısal proteinleri kodlamasının yanı sıra, enkapsidasyon ve füzyon için gerekli yapısal proteinleri de kodlamaktadır (33). Bu tek poliprotein yapısında okunan genom; serin proteaz (NS2BNS3) ve konağa ait çeşitli hücrese proteazlar tarafından işlenir. Bu işlem sonrasında yaklaşık 10 olgun viral protein üretilir (34).

#### **2.4. Viral Proteinler ve Genomik Yapı**

Üretilen viral proteinlerden üçü yapısal (C, prM / M ve E) proteinler olup 5' ucunda ORF'da kodlanırken, yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) yedi protein ise 3' UTR ucunda kodlanmaktadır (şekil 2.4). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, enfeksiyon sırasında sıklıkla tespit edilebilen NS1 benzeri (NS1') daha büyük bir viral proteinin, ribozomal ereve değiştirme mutasyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (33, 35, 36).



**Şekil 2.4.** Batı Nil Virüsünün genomik yapısı (<https://veterinaryresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/1297-9716-43-16/figures/1> den uyarlanmıştır)

Yapısal proteinler olgun virüsün temel yapısını oluşturur. Bunlardan ana yüzey proteini olan E, reseptör bağlanması ve konak membranına füzyondan sorumludur, aynı zamanda nötralizan antikor yanıtı oluşturur. E proteininin atomik yapısı tam anlamıyla bilinmemekle birlikte; x-ışını kristalografisi yöntemi ile dış-bölge yapılarının DENV ve KKEV (Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü) ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (37, 38).

E proteini; her bir monomerin 3 bölge içerdiği uzun ve ince bir homodimer olarak düzenlenmektedir. Birinci bölge, diğer iki alanı birbirine bağlayan protein yapının orta kısmında bulunur, ikinci bölge Flavivirüs füzyonu için gerekli olan glisin bakımından zengin hidrofobik uzun bir alandan oluşur. Üçüncü bölge ise reseptör bağlanma bölgesi içeren Ig benzeri bir kat yapısından oluşur. E proteinin üzerinde bulunan glikozilasyon bölgesinin MSS enfeksiyonu gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (39-41)

Henüz olgunlaşmamış viriyonlarda nükleokapsidi kapsayan iki katlı lipid zarf, her biri 180 molekül içeren prM-E heterodimerlerinden organize edilmiş 60 asimetric trimerik yapı içerir. Virüsün olgunlaşması enfekte olmuş hücrelerin trans Golgi bölümünden salınan furin benzeri proteaz maddenin prM proteinini kesmesi ve buradan N-Terminal propeptidin salınması ile başlar (42, 43).

Viral kapsid yapısı ise C-protein dimerlerinden oluşur ve bu bölgede bağlanma alanları yer alır (34).



Yapısal olmayan proteinler; transkripsiyon, translasyon ve replikasyonun düzenlenmesinden ve konaktaki anti-viral cevabın zayıflatılmasından sorumludur. NS<sub>1</sub> proteini, viral RNA replikasyonu için bir kofaktör olarak işlev görür ve BNV ile enfekte olmuş hastaların serumunda yüksek seviyelerde (50 µg/ml'ye kadar) salgılanabilir. Ağır hastalıklarla bağlantılı olan tek yapısal olmayan proteindir (44).

NS<sub>1</sub>'in BNV'nin patojenik mekanizmasına katkısı ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür, bunlardan bazıları; konakta tehlikeli otoantikorlar oluşturmak, çeşitli immün komplekslerin oluşumuna katkıda bulunmak, enfekte olmuş hücrelerin tanınmasını azaltarak immün yanıtı kaçmak ve NS<sub>1</sub>'e karşı gelişen antikorların endotel hücre hasarına neden olması olarak sayılabilir (45, 46).

NS<sub>2</sub> (xlinkA) RNA replikasyonunda ve viral parçacıkların montajında önemli bir rol oynayan hidrofobik, çok işlevli membranla ilişkili bir proteindir (46, 47). XlinkA aynı zamanda beta interferonun (IFN-β) ana baskılayıcısıdır ve bu nedenle, konağın ilk savunma hatlarından biri olan interferon cevabını inhibe eder. NS<sub>2</sub> (xlinkB) ise NS<sub>3</sub>'ün proteolitik aktivitesi için gereken bir kofaktördür (48).

NS<sub>3</sub> serin proteaz, RNA helikaz, RTPaz, NTPaz fonksiyonuna sahiptir (49, 50). Diğer yapısal olmayan proteinlerin viral poliproteinden ayrılmasından sorumlu viral proteazdır ve enzim aktivitelerini kodlar (51). NS<sub>4A</sub> replikasyon kompleksinin bir organizatörü olup, konaktaki interferon α/β yanıtını inhibe eder. NS<sub>4B</sub>'nin bu işlevinin yanı sıra NS<sub>3</sub>hel aktivitesinin arttırıcı etkisi bulunmaktadır (52-54). NS<sub>5</sub>'in transkripsiyon için metiltransferaz, RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesinin yanı sıra interferon yanıtını inhibe etme gibi fonksiyonları da bulunmaktadır (51).

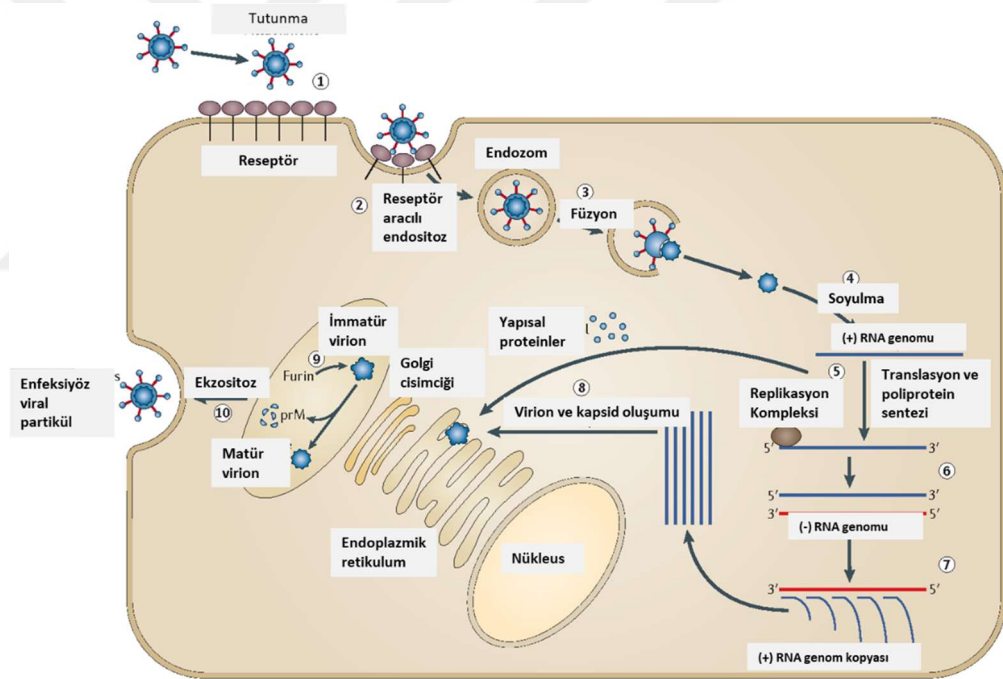
## **2.5. Tutunma ve Hücreye Giriş**

BNV'nin hücreye girişi virüsün yüzeye tutunmasının ardından reseptör aracılı endositoz yoluyla gerçekleşir. DC-SIGN, mannoz reseptörü ve birkaç glikozaminoglikan molekülünün konak hücreye girişte reseptör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (55-57). Viral zarf proteinleri konak hücre yüzeyindeki bu reseptörlere tutunduğunda prM proteini de E proteinin hücre yüzeyine erken füzyonunu önler. Enfeksiyon sırasında virüs yüzeyinde çok sayıda olgun ve olgun olmayan prM molekülü görünür. Nöron hücrelerine afinitesi olan virüsün nöral hücrelere girişte hangi reseptörleri kullandığı ise henüz bilinmemektedir (58, 59). İçerisinde

virüs içeren erken endozom, hücre yüzeyinden içeriye doğru yönelirken pH'ı düşer; bu sırada olgun endozom ve geç endozoma dönüşür. Bu asidik pH, E glikoproteininin yapısının bozulmasını tetikler ve E homodimerleri monomerlerden ayrılır. Geç endozomda yapısı bozulan viral zarf proteinleri (E) ile endozomal membran arasında füzyon gerçekleşerek viral kapsid hücre sitoplazmasına salınır. Burada kapsidten ayrılma gerçekleşir ve viral proteinlerin okunması ve işlenmesi ile viral replikasyon başlar (51, 60).

## 2.6. Replikasyon Döngüsü

Üretilen poliprotein iplik yapısı endoplazmik retikulum içerisinde viral serin proteaz ve konağa ait sinyal peptidaz ile birçok bölgeye ayrılır. Bu sırada viral RNA bağımlı RNA polimeraz, pozitif RNA şablonundan negatif RNA şablonu kopyalar ve bu negatif zincirler; yeni pozitif viral RNA'ların sentezi için kalıp olarak kullanılır (61, 62).



**Şekil 2.5.** BNV'nin replikasyon döngüsü [Suthar ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (63)]

Yapılan çalışmalar RNA replikasyonunun protein sentezi olmadan da devam edebileceğini, ancak ortamda yeterli protein olmadığında virion yapısı meydana gelebileceğini göstermektedir (61, 62). Her bir virion yapısında E ve prM proteinlerinin 180 kopyası ve 1 genomik kopya yer alır. Virion yapımı sırasında, C proteinleri yeni kopyalanan RNA'ya bağlanır ve bir ikozahedral yapı oluşturmak için etrafına sarılır. Bu oluşan kapsid

endoplazmik retikulum tarafından konak hücre sine ait bir zarfla kapatılır ve E ve prM proteinleri 60 heterotrimerik çıkıntı oluşturularak olgunlaşmamış virionlar olarak lümen içine tomurcuklanma gerçekleşir (51). Bu aşamadan sonra olgunlaşmamış virion yapısı trans-golgi ağının asidik bölümlerine taşınır ve E proteinleri burada yeniden düzenlenerek, virion yüzeyine paralel 90 homodimer şekline gelir (51, 64).

Ortam pH'ının düşmesi prM proteinin furin benzeri serin proteaza duyarlılığını artırır. Enfeksiyonun başlamasından yaklaşık 10-12 saat sonra virion hücre dışına atıldığında pr ile M peptitleri bu yolla ayrılmış olur. Ancak, çoğunlukla bu mekanizma yetersiz kalır ve prM proteini olarak viral zarf yapısında kalır (65). BNV için çok sayıda prM içeren partikül tarif edilmiştir. Yakın zamana kadar, tamamen olgunlaşmamış virionların, membran füzyonu için gerekli yapısal düzenlemelere gidemedikleri için enfeksiyona neden olamayacakları düşünülmüştür. Bu virionların ne düzeyde enfeksiyona yol açabileceği hala tartışmalıdır (66, 67).

## **2.7. Moleküler Epidemiyoloji**

BNV son yıllarda sürveyans verilerindeki artış ve sekans analizlerinin kullanılmasıyla, ana nükleotid dizisindeki %25-30 farklılığa bağlı olarak 9 farklı kökene ayrılmıştır (Köken 1-9) (68, 69). İnsanlarda enfeksiyona Köken 1 ve 2 sebep olmaktadır. Köken 1; Afrika, Avrupa, Avustralya, Asya, Kuzey ve Orta Amerika ve Orta Doğu başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülmekte, Avrupa, Amerika'da büyük salgınlara yol açmaktadır. Köken 1'in alt grubu olan Köken 1a ise; Avrupa, Afrika ve Amerika'da görülmekte iken önceleri Kunjin virüs olarak adlandırılan daha sonrasında BNV Köken 1'in bir alt grubu olduğu belirlenen Köken 1b sadece Avustralya'da görülmektedir (33, 70, 71).

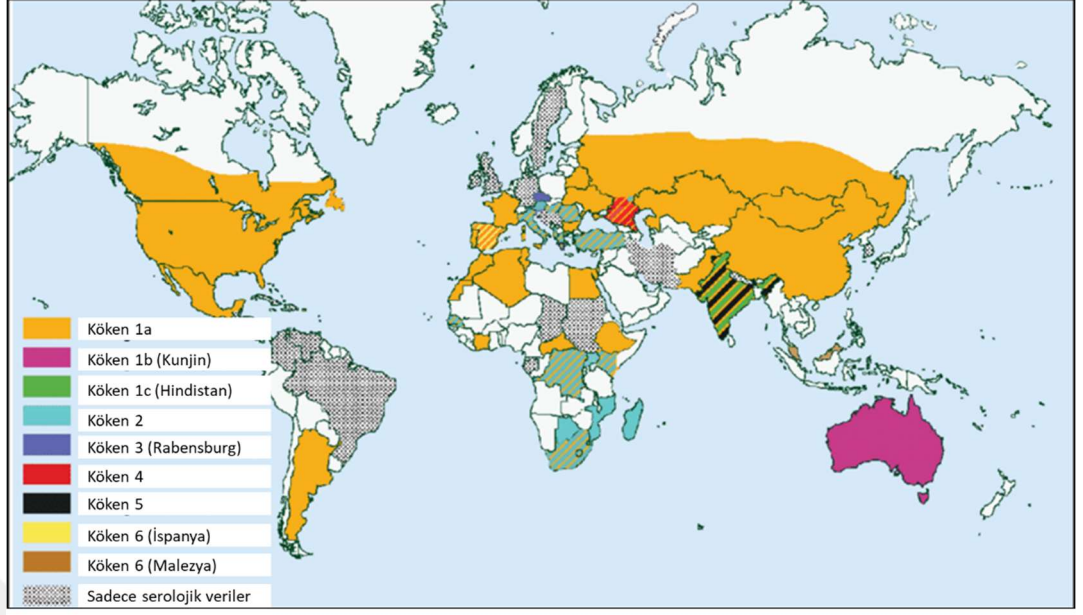
Köken 2, 2004 yılında Macaristan, Yunanistan ve İtalya'da kuş ve insanlarda saptanana kadar sadece Madagaskar ve Afrika'nın diğer bölgelerinde görülmekteydi (72-74). Bu köken Afrika ve Avrupa'da ciddi hastalık, ensefalitlere yol açana kadar da az patojenik bir köken olduğu düşünülmekteydi (72, 75). Ayrıca, bu köken 2009'dan itibaren Orta Avrupa ve Akdeniz'e de yayılım göstermiştir. Günümüzde İtalya, Türkiye ve Romanya'da her iki kökenin de aynı anda dolaştığı düşünülmektedir (25, 76, 77). Yunanistan'da görülen Köken 2 BNV ile yapılan tüm genom analizinde Köken 1'den farklı olarak Köken 2'nin NS<sub>3</sub> gen bölgesinin 249'uncu lokusunda histidin yerine prolin aminoasiti olduğu gözlenmiştir (72).

Her iki kökenin 2009'dan itibaren görülme sıklığında %700 artış olması Avrupa bölgesinde endemik haline geldiklerini göstermektedir (69). Ayrıca, bu kökenlerin insanlarda değişik düzeylerde nöroinvaziv hastalık yapma potansiyeli bulunmaktadır (78). Ülkemizde ise daha önce yapılan çalışmalarda Köken 1 saptanmış (9, 77), Köken 2 ise ilk defa 2014 yılında Bursa'da bir attan izole edilmiştir (76).

Köken 1 ve 2'nin yanı sıra daha az yaygın kökenler de bulunmaktadır. Bunlardan Köken 3; Rasbenburg virüs olarak bilinmektedir ve şimdiye kadar sadece Çekya'da saptanmıştır (79). Köken 4 Rusya'dan izole edilmiş olup, Köken 5 ise; Hindistan'dan izole edilmiş sonrasında Köken 1'in alt grubu olduğu saptanmış ve Köken 1c olarak tanımlanmıştır (80, 81). Küçük bir gen parçasına dayanan ve Köken 6 olarak tanımlanan köken ise İspanya'dan izole edilmiştir (82). Kemiricilerden ve kenelerden izole edilen Koutango virüsün ise başlangıçta farklı bir tür olduğu düşünülmekteyken, günümüzde BNV'nin bir kökeni olduğu saptanmış ve Köken 7 olarak adlandırılmıştır (83). Bu kökenin farelerdeki virülansı Köken 1a'dan daha fazla bulunmuştur (84). Son yıllarda ise Köken 8 Senegal'den, Köken 4'ün alt grubu sayılabilecek Köken 9 ise Avusturya'dan izole edilmiştir (83, 85) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** BNV kökenleri ve görülme alanları

<i>BNV Kökenleri</i>	<i>Görülme Bölgeleri</i>
<b><i>Köken 1</i></b>	
<i>1a</i>	Tüm dünyada en yaygın görülen
<i>1b</i>	Avustralya, Kunjin virüs
<i>1c</i>	Hindistan
<b><i>Köken 2</i></b>	2.en yaygın görülen
<b><i>Köken 3</i></b>	Çekya
<b><i>Köken 4</i></b>	Rusya
<b><i>Köken 5</i></b>	Hindistan, Köken 1c
<b><i>Köken 6</i></b>	İspanya
<b><i>Köken 7</i></b>	Senegal
<b><i>Köken 8</i></b>	Senegal
<b><i>Köken 9</i></b>	Avusturya

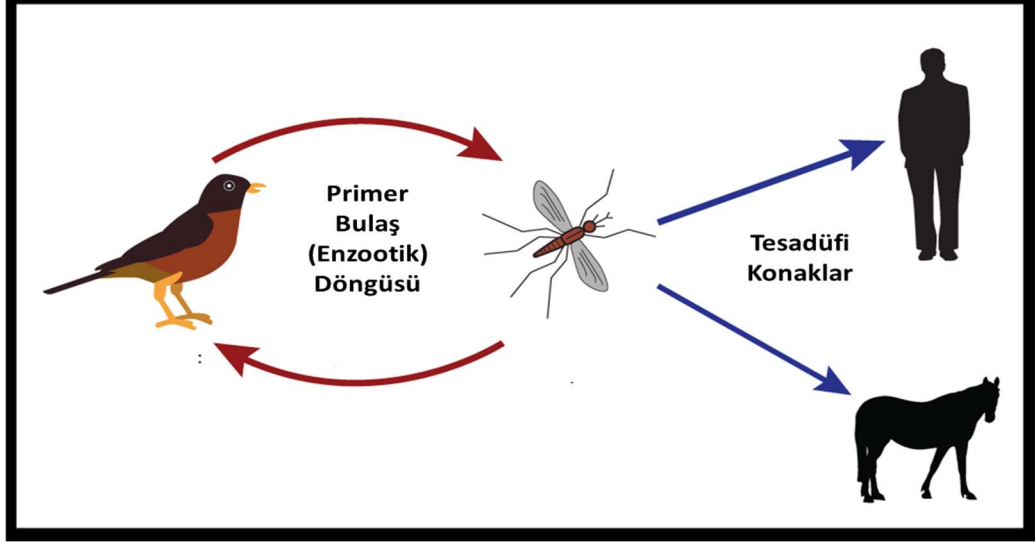


**Şekil 2.6.** BNV Kökenleri ve görülme bölgeleri [Ciota ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (86)]

Afrika kıtasında Köken 1, 2 ve 8'in aynı anda bulunması ve bazı bölgelerde seroprevalansın %80'in üzerinde olmasına karşın, Amerika ve Avrupa'daki salgınlara göre daha az sporadik salgınlara ve nöroinvaziv hastalıklar görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bazı çalışma verilerine göre, Afrika'daki sivrisinek popülasyonunun virüsü etkili bir şekilde bulaştırmadığı bu duruma genetik değişikliklerin yanı sıra iklim ve ekolojik faktörlerin de neden olduğu düşünülmektedir (87).

## 2.8. Doğadaki Yaşam Döngüsü

BNV doğada kuşlar ve sivrisinekler arasında enzootik döngü içerisindedir. *Culex* cinsi sivrisinekler virüsün ana vektörüdür. Kuşlar ise virüsün çoğaldığı ana rezervuar konak olup insanlar ve diğer memeliler (özellikle atlar) tesadüfi veya son konağı oluşturmaktadır (Şekil 2.7) (88). Bunun nedeni, kuşlardaki vireminin yüksek seyretmesine karşın, memelilerdeki vireminin düşük düzeyde kalmasıdır (89). BNV aynı zamanda yarasalar, kedi, köpek, rakun, tavşan, sincap, dağ keçisi, ren geyiği, alpaka, deve, kokarca, tavşan, fok, timsah ve yırtıcı kuşlar gibi birçok memeli hayvanda tespit edilmiştir (90). Sürüngen ve kurbağalardaki uzamış enfeksiyon ve viremi süresi virüsün kış boyunca saklanabilmesini sağlamaktadır (91).



Şekil 2.7. BNV'nin doğadaki döngüsü (<https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/31340> web sitesinden uyarlanmıştır)

## 2.9.Vektör Virüs İlişkisi

Günümüzde BNV'nin ana vektörü *Culex* cinsi sivrisineklerdir. Bunun dışında, virüs 10 farklı cins (*Aedes*, *Anopheles*, *Coquilletidia*, *Culiseta*, *Deinocerites*, *Mansonia*, *Mimomyia*, *Orthopodomyia*, *Psorophora*, *Uranoteania*) ve 65 farklı sivrisinek türünden izole edilmiştir (59, 89, 92). Avrupa bölgesinde ana vektörler *Culex pipiens* ve *Culex modestus* iken (88), Amerika'nın kuzey ve orta bölgelerde *Culex pipiens* ve *Culex restuans* (93), batısında *Culex tarsalis* ana vektördür (94). Afrika ve Orta Doğu'da *Culex univitattus* ana vektör iken (95, 96), Asya kıtasında ise ana vektörler *Culex vishnui* ve *Culex pseudovishnui*'dir (15, 17).

*Culex* sivrisineklerin ana vektör olmasındaki sebep coğrafi dağılım, beslenme alışkanlığı, virüsün vektörde çoğalması ve lenf yoluyla tükrük bezlerine taşınmasından gelmektedir. Yapılan çalışmalar bu türün daha çok kuş türleri olmak üzere (ornitofilik) hem memeli hem de kuşlarla beslenebildiği, vektör olarak en uygun cins olduğunu göstermektedir. Enfekte olan bu sivrisinekler kuşlarla beslenirken tükrük bezlerinden virüsü aktarırlar (12).

Ornitofilik özellik gösteren sivrisinekler primer enzootik döngüyü sürdürürken, memelilerle beslenme alışkanlığı daha yüksek olan *Aedes*, *Ochleratus* ve diğer *Culex* türleri köprü vektör olarak tanımlanır ve virüsün memelilere geçişinde daha etkin bir rol oynarlar (97). Örneğin, *Culex pipiens*; *Cx.pipiens pipiens* ve *Cx.pipiens molestus* olmak üzere iki farklı davranışsal biyotipe sahiptir. *Cx. pipiens pipiens* daha çok kuşlarla beslenerek enzootik

döngüyü devam ettirir. *Cx. pipiens molestus* ise çoğunlukla insanlar ve diğer memelilerle beslenerek virüsün bu canlılara geçişinde rol oynar (98).

Araştırmayı planladığımız Manisa bölgesinde 2011 yılında Muslu ve arkadaşlarının çalışmasında; 8098 larva incelenmiş, *Culex pipiens* ve *Culex martinii* türlerinin diğer sivrisinek türlerine göre baskın olduğu gösterilmiştir (99).

Bulaş sivrisineklerin aktif olduğu ve pik yaptığı özellikle Temmuz ve Ekim ayları arasında sık görülmektedir (100). Amerika, Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde saptanan insan ve at vakaları da bu aylar arasında görülmektedir (101). Kış döneminde ise erişkin dişi vektörler karın bölgelerine depoladıkları yağı kullanarak yumurtlama olmayan hareketsiz bir döneme girerler. Bu dönemde vektör aktivitesi görülmediğinden akut olgulara rastlanmamaktadır (100, 102).

*Aedes* cinsi sineklerin de laboratuvar ortamında etkin vektör oldukları gösterilmiştir. Ancak, bu sivrisinek cinsi esas olarak memelilerle beslenmekte, bu nedenle kuşlardan virüsü düşük oranda aldıkları bilinmektedir. Bu nedenle, bulaşta *Aedes* cinsi sineklerin riski düşüktür (59, 88). Ülkemizin kuzey bölgesinde 2017 yılında yapılan bir araştırmada *Aedes* cinsi sivrisineklerde BNV varlığı saptanmamıştır (103).

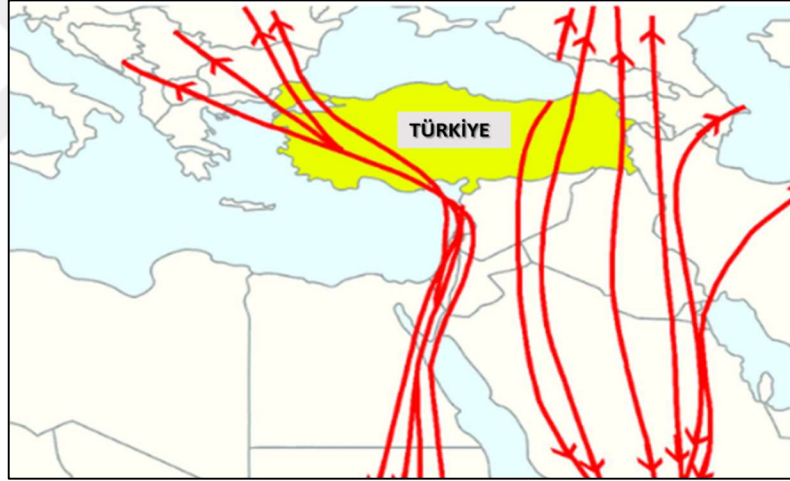
Keneler BNV için olası vektör olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda birçok farklı kene türünde virüs saptanmış, ancak bu canlılardan virüsün insan ve diğer memelilere geçişine dair kanıt bulunmamıştır. Bu nedenle, kenelerin vektörel önemi düşük olmakla birlikte, virüsün endemik bölgelerde var olmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (104, 105). Ülkemizin yine kuzey bölgesinde Albayrak ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada 421 kene örneğinde BNV varlığı saptanmamıştır (106).

## **2.10. Konak-Virüs İlişkisi**

Mısır'da 1950'li yıllarda yapılan çalışmalar kuşların virüsü çoğaltıcı bir rezervuar konak olduğunu göstermiştir (14). Günümüzde ise hem göçmen ve hem de göçmen olmayan kuşların BNV için rezervuar konak olduğu ve virüsün epidemiyolojisinde etkin rol oynadıkları bilinmektedir. Kuşların Afrika bölgesinde virüsü aldıkları ve göç mevsimlerinde uygun vektör ve ekolojik şartlarda virüsü yaydıkları düşünülmektedir (89, 107, 108). Afrika'da yer alan Nil nehri deltası dünyanın en büyük kuş göç yolunu oluşturmakta (109) ve buradan kuzeye doğru devam eden göç yolları üzerinde ülkemiz de bulunmaktadır. Dünyada bilinen 9 başlıca kuş göç

yollarının 2'sine (Karadeniz-Akdeniz, Batı Asya-Doğu Afrika) ev sahipliği yapan ülkemiz BNV için riskli sayılabilecek bir konumda yer almaktadır (Şekil 2.8) (110).

Literatürde şimdiye kadar 300'den fazla canlı veya ölü kuş türünde virüs saptanmış başta karga ve mavi alakargalar (Corvidae ailesi) olmak üzere, mor karatavukların (Quiscalus quiscula), ispinozların (Fringilla), serçelerin (Passeridae), kardinal kuşların (Cardinalis cardinalis) ve bülbüllerin (Luscinia megarhynchos) virüsü çoğaltma ve bulaştırmada diğer kuşlara göre daha etkili oldukları gösterilmiştir (111-113). Bunların dışında, çeşitli su ve kara kuşlarında da (güvercin, ördek, çamurcun, martı, sığırcık, çulluk, su tavuğu, aynak, balıkçıl vs.) virüs tespit edilmiştir. Yerel kuşların da virüse bağlı salgınlarda etkin olduğu bildirilmiştir (88). Enzootik döngüde yer alan belirli kuş türleri arasında (örneğin kazlar) viral yüke bağlı olarak ağız ve kloakal sekresyonlarla doğrudan bulaşın olduğu da bilinmektedir (114).



**Şekil 2.8.** Ülkemiz üzerinden geçen kuş göç yolları (Shadowxfox, Wikipedia Commons'dan uyarlanmıştır)

Kuşlarda virüsle enfekte olunan ilk 1-4 gün içerisinde bulaştırıcı olan viremi dönemi görülmekte, bu süre sonunda ise genellikle ömür boyu bağışıklık gelişmektedir. Avrupa bölgesinde BNV'ye bağlı kuş ölümleri nadir gözlenirken, Amerika'da kuş ölümleri daha yaygındır (89). Ayrıca ölen kuşların otopsilerinde beyin kanaması, splenomegali, meningoensefalit ve miyokardit belirgin olarak gözlenmiştir (20).

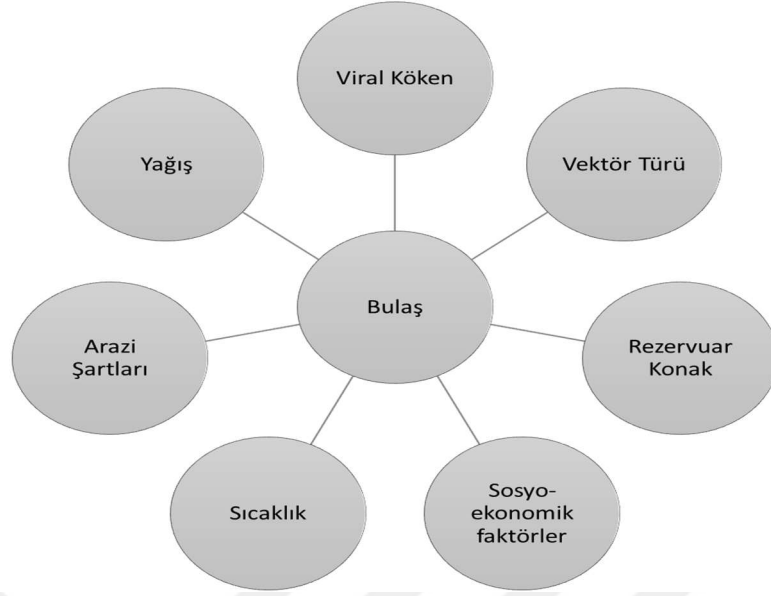


## **2.11.Bulaş Yolları**

BNV'nin insan ve diğer memelilere bulaşı çoğunlukla sivrisinek ısırması ile meydana gelmektedir. Bunun dışında, enfekte kan ve kan ürünleri ile, doku-organ nakilleri ile, anne sütü ile bulaş olabildiği de bildirilmektedir. Transplental geçiş ise günümüze kadar sadece bir vakada bildirilmiştir. Ayrıca, henüz kanıtlanmamış olsa da, enfekte hayvanların kan ve dokularına temas etmenin bulaşa neden olabileceği düşünülmektedir. Hindi yetiştiriciliği yapanlarda ise aerosol yoluyla bulaş gelişebileceği vurgulanmaktadır. Virüsün henüz insandan insana vektör veya temas ile bulaşı ya da risk altındaki sağlık çalışanlarına hastalardan bulaştığı gösterilmemekle birlikte, laboratuvar çalışanlarında bulaş olabildiği bildirilmiştir (4, 5).

### **2.11.1 Vektör Aracılı Bulaş**

Vektör aracılı bulaş şekli en sık görülen bulaş şeklidir. Bu bulaş ortamda uygun rezervuar konak ve vektör bulunması halinde gerçekleşir. Bu birçok çevresel faktörle ilişkilidir (Şekil 2.9). Bulaş genellikle ilkbaharda erişkin sivrisineklerin ortaya çıkmasıyla başlar ve sonbaharın sonuna kadar devam eder. Sıcaklık ve yağışlardaki artışın vektör sayısını arttırdığı ve yükselen sıcaklıkla birlikte sivrisinekteki virüsün çoğalma hızında da artış olduğu gösterilmiştir. Aşırı sıcaklık artışının kuş ve sinekleri aynı su kaynağına yönlendirdiği, buna bağlı olarak virüsle enfekte vektör sayısının arttığı, buna karşın aşırı yağmurların durgun su kaynaklarını yok ederek sivrisinek üremesini baskıladığı bildirilmiştir. Durgun su kaynaklarının yakınında yaşayanların, açık alanda diğer insanlara göre daha çok vakit geçiren çiftçilerin, ormancılarn, arazi sahiplerinin ve inşaat işi ile uğraşanların daha yüksek risk altında oldukları bilinmektedir (5, 115).



**Şekil 2.9.** Vektör aracılı bulaşta etkili faktörler

### **2.11.2 Kan Tansfüzyonu ile Bulaş**

BNV'nin kan ürünleri ile bulaşabildiği ilk kez 2002 yılında Amerika'da gösterilmiştir (116). Bu bulaş yolu virüsün Avrupa ve Amerika'daki hızlı yayılmasına bağlı olarak giderek önemini arttırmıştır. Virüs eritrosit ve trombosit süspansiyonları, taze donmuş plazma ile bulaşabilmektedir. 2004/33/EC sayılı Avrupa Yönergesi, Avrupa birliği ülkelerinden BNV'nin sürekli görüldüğü yerlere seyahat edilmesi durumunda kan bağışının 28 gün ertelenmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu yönergeye dayanarak Avrupa bölgesindeki bazı ülkeler, riskli bölgeye seyahat edenleri o yıl bağıştan çıkarmıştır. Ancak, kan ürünleri yetersiz kalabileceği öngörülerek bazı ülkeler bu erteleme süresini uygulamayıp, sadece yaz mevsiminde nükleik asit testleri (NAT) ile virüs taraması yapmışlardır (117).

### **2.11.3 Organ Nakli ile Bulaş**

Böbrek, karaciğer, akciğer ve kalp transfüzyonları başta olmak üzere solid organ nakillerinde virüsün alıcıya bulaştığı ve yüksek oranda meningoensefalit (%70) tablosuna yol açtığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (118). Organ nakil alıcıları için risk hala devam etmektedir.

#### **2.11.4 Anne Sütü ile Bulaş**

İlk defa 2002 yılında, 40 yaşında doğumun hemen ardından BNV pozitif bir hastadan eritrosit transfüzyonu yapılan ve 11 gün sonra meningoensefalit gelişen bir annenin sütünde; NAT'la BNV tespit edilmiş ve bu hastada BNV IgM ve IgG antikorları pozitif bulunmuştur. Bebeğin izleminde BNV IgM'nin 25.günde pozitifleştiği saptanmıştır. Bu ilk vakanın ardından 2003'te 3 vakada daha anne sütü ile bulaş olduğu bildirilmiştir. Ancak, anne sütü ile geçişin çok nadir görüldüğü düşünülmektedir. Bu nedenle, CDC BNV enfeksiyonuna sahip annelerin fayda-zarar dengesi açısından halen emzirmeye devam etmelerini önermektedir (119, 120).

#### **2.11.5 Transplesantal Bulaş**

Gebeliğinin 27. haftasında meningoensefalit tanısı alan 20 yaşında bir gebe kadının kanında BNV'ye özgül IgM nötralizan antikorlar pozitif bulunmuştur. Doğumdan sonra bebekte bilateral koriyoretinit, temporal ve oksipital lobda beyaz madde kaybı izlenmesi üzerine yapılan incelemelerde; plasenta ve umbilikal kordda NAT ile BNV saptanmış, buna ek olarak bebeğin BOS ve serumunda özgül IgM antikor yanıtı gösterilmiştir. Araştırmacılar bu verilere dayanarak virüsün transplesantal yolla da bulaşabildiğini bildirilmişlerdir (121).

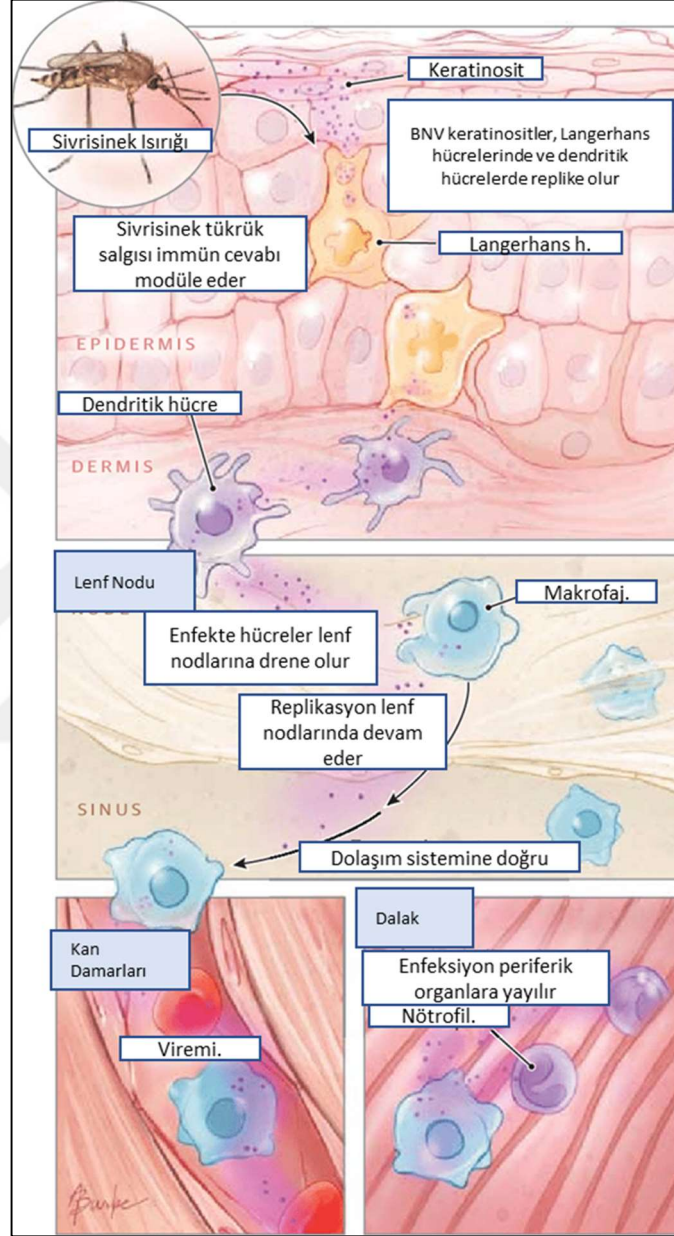
#### **2.11.6 Laboratuvar Bulaşı**

BNV sürveyans çalışmalarında hayvan otopsiyi yapan iki laboratuvar çalışanında perkütan yaralanma sonucu virüs bulaşı görülmüş, enfeksiyon her iki çalışmada da kendini sınırlayan bir hastalık şeklinde seyretmiş ve tam iyileşme görülmüştür (122).

#### **2.12. BNV Patogenezi**

BNV patogenezi kemiricilerde yapılan çalışmalarla açıklık kazanmıştır (58). Enfekte sivrisineğin ısırması sonucu deride keratinositler ve Langerhans hücreleri virüsle enfekte olur. Langerhans hücreleri çevre lenf dokularına doğru yol alırken bu hücrelerde ilk viral replikasyon ve primer viremi gerçekleşir (51). Daha sonra epitel hücreleri ve makrofajlarda gerçekleşen ikinci replikasyonla birlikte lenf nodlarından torasik duktuslar yolu ile kan dolaşımına geçer (Şekil 2.10). Bu yolla böbrek ve dalak gibi iç organlara virüsün yayılımı görülür. İlk haftanın sonunda ise virüsün kan ve organlarda çoğunlukla temizlenmiş olması beklenmektedir (58). BNV diğer flavivirüsler gibi nörotropik özellik göstererek MSS'ye doğru yönelir. İlk hafta içerisinde kanda BNV düzeyi yüksekliği ve süresine bağlı olarak virüs kan beyin bariyerini

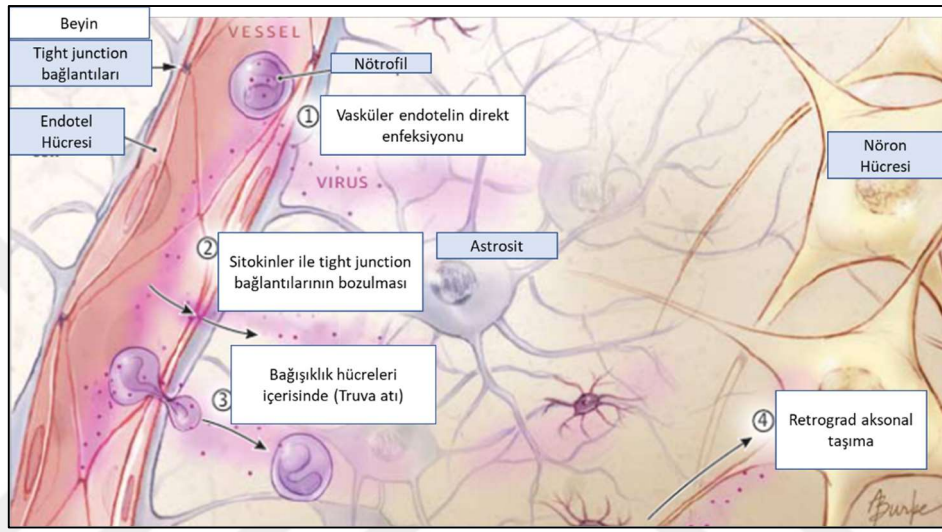
aşabilir ve meningoensefalit tablosuna yol açabilir. Viral zarfta bulunan E glikoproteininin özellikle reseptör bağlama işlevi olan 3.bölgesinin nöroinvazyonda etkili olduğu gösterilmiştir (51, 58).



**Şekil 2.10.** BNV'nin patogenez şeması (Petersen ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır) (123)

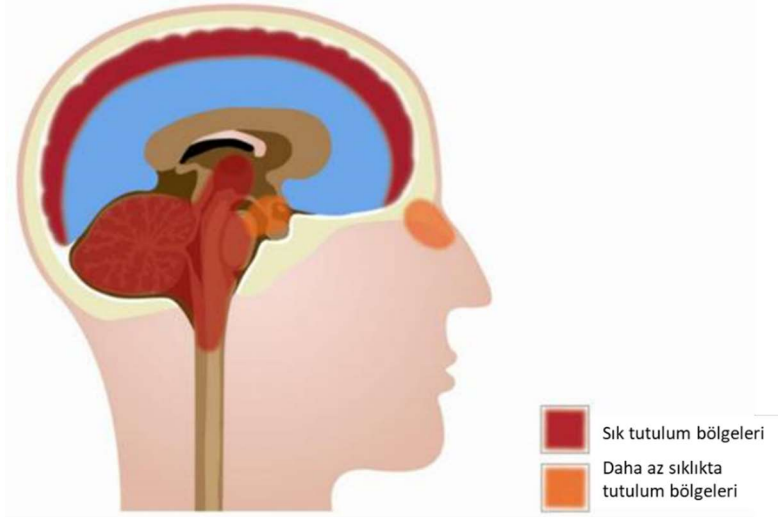
BNV'nin MSS'ye girişinde birçok farklı mekanizma tanımlanmıştır. Bunlardan ilki; endotel veya koroid epitel hücrelerinden enfeksiyon veya pasif taşıma yoluyla, ikincisi; sitokin aracılığı ile olfaktör sinir ve bulbusa virüsün yayılımı ile, üçüncüsü; bağışıklık hücreleri

içerisinde (Truva atı modeli), dördüncüsü ise; periferik sinir hücrelerinden retrograd taşınma ile gerçekleşmesidir (51). Tümör Nekrozis Faktör  $\alpha$ 'nın (TNF- $\alpha$ ) da endotel geçirgenliğini arttırarak MSS'e geçişi kolaylaştırdığı bilinmektedir. İnsanlardaki geçişi anlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, hayvan çalışmalarında; değişen sitokin düzeylerinin kan beyin bariyeri geçirgenliğini değiştirdiği, virüslerin monosit içerisinde MSS'ye taşınmasının ve koroid pleksus epitelinin enfekte olmasının MSS enfeksiyonuna neden olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.11) (58, 124).



**Şekil 2.11.** BNV'nin MSS invazyonundaki potansiyel mekanizmalar (Petersen ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır) (123)

İnsanlarda, BNV çoğunlukla serebral korteks, talamus, beyin sapı, bazal gangliyonlar, serebellum ve medulla spinalis ön boynuz nöronlarında ve daha az olarak olfaktör sinir ve hipokampusta tespit edilmiştir. Aynı anda farklı nöral yapılarda virüsün saptanması hematojen yolla MSS'ye yayılım varlığını desteklemektedir (Şekil 2.12). Nöronal hasar en çok beyin sapı ve medulla spinalisin ön boynuz hücrelerinde yaygındır. Ancak, immünsüprese bireylerde enfeksiyon MSS boyunca da yayılabilir (124).



**Şekil 2.12** BNV'ye bağlı MSS'de tutulum bölgeleri (Lim ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır) (124)

BNV'ye bağlı ölüm gözlenen insanlarda yapılan histopatolojik incelemelerde; mikroglia ve astrositlerin tutulumu ile gliosis gösterilmiştir. İn vitro deneylerde ise birincil nöron hücreleri, kortikal astrositler, oligodentrositler ve beyin mikrovasküler endotel hücrelerinin virüsle enfekte olduğu gösterilmiştir. BNV enfeksiyonu nöron hücrelerinin yapısının bozulmasına, dejenere olmasına ve apoptozisine neden olur (124). Burada hem virüs hem de konağın savunma sistemi etkilidir. BNV'nin apoptozu tetiklemesi kaspaz-3 aktivasyonuna, sitokrom C salınımına bu da plazma zarının fosfatidilserine maruz kalmasına yol açar (124). Geç enfeksiyonda ortama gelen mononükleer hücreler enfekte hücreleri yok ederek ortama sitokin salgırlar. Bu durum, patogenezin artmasına neden olduğu için enfeksiyonu durdurma konusunda mononükleer hücrelerin katkısı belirsizdir (51).

BNV'nin normal enfeksiyon seyrinde yaklaşık 2-3 hafta içerisinde tüm dokulardan temizlenmesi beklenmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarda akut enfeksiyon döneminde hastalık belirtisi olmayan farelerin cilt ve medulla spinalis dokularında virüsün 4 ay kalabildiği gösterilmiştir (58). Başka bir çalışmada ise CD8 ve perforin eksikliği olan farelerin böbrek ve beyin dokularında virüsün persistan olduğu bildirilmiştir (51). Bu da hafif ateşli hastalık veya subklinik enfeksiyon geçiren insanlarda da virüsün persistan kalabileceğini düşündürmektedir. Bu görüşü destekleyen iki bulgudan birincisi, immun yetmezlikli bir hastada vireminin 60 günden fazla sürmesi, diğeri BNV RNA pozitif kan donörlerinin %3'ünde 40-104 gün sonra bile virüsün saptanabilmesidir (125, 126).

### 2.13. İmmun Yanıt

BNV enfeksiyonuna karşı hümorale ve hücresele immün yanıt oluşmakta, bu yanıtlar hem primer enfeksiyonun kontrolünde hem de sonraki enfeksiyonlardan korunmada önem taşımaktadır. Doğal yanıtta interferonlar, kompleman ve doğal yanıt hücreleri (fagositler, NK hücresi) aktif rol oynamaktadır (127).

Bölgesel lenf nodlarına gelen makrofaj ve dendritik hücrelerin sitokin ve kemokin sekresyonu, gelişmiş antijen sunumu yoluyla enfeksiyonu kontrol edebileceği,  $\gamma\delta$  T hücrelerinin de erken evrede BNV enfeksiyonunu sınırlayabileceği gösterilmiştir (128, 129). Makrofaj ve dendritik hücreler TLR3, sitoplazmik dsRNA, RIG-I ve MDA-5 gibi çeşitli nükleik asit sensörleri ile viral RNA'yı tanır ve Interferon regulatory factor-3 (IRF) ve IRF-7 gibi transkripsiyon faktörlerini ve interferon (IFN) ile uyarılmış genleri aktive ederler. Bu interferon bağımlı veya interferondan bağımsız doğal bağışık yanıtı başlatır (51).

Diğer viral enfeksiyonlarda da görülen ve IRF-3 yolunun aktivasyonu ile oluşan tip 1 interferon yanıtı (IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$ ); viral transkripsiyonu ve replikasyonu RNAz L, Mx1, ve protein kinaz bağımsız mekanizması gibi farklı yollardan engeller. Tip 1 interferon yanıtı hem doğal hem de kazanılmış yanıtı indükler, yokluğunda viral replikasyonda artış ve dokularda virüs tropizmi gözlenmiştir. Ayrıca, IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  MSS enfeksiyonunu kontrol etmede ve nöronların sağ kalımında önemlidir (130, 131). Tip II interferon (IFN- $\gamma$ ) nitrik oksit ve diğer proinflatuvar moleküllerin üretilmesini sağlayarak viral replikasyonu ve MSS'ye yayılımı önler. Tip III (IFN- $\lambda$ ) interferon yanıtının da BNV'ye karşı koruyucu ve sınırlandırıcı etkileri bulunmaktadır. IFN-  $\alpha$  /  $\beta$  viral enfeksiyonu takiben çoğu hücre tarafından üretilir ve ilgili gen bölgelerini aktive ederek hücrelerde antiviral durumu indükler (51, 131). Ayrıca, Toll-Like Reseptör 3 (TLR 3) yolunun da doğal bağışıklıkta etkili olduğu gösterilmiştir (131, 132).

İnterferonların aynı zamanda, B ve T hücrelerinin aktivasyonu veya dendritik hücre olgunlaşması gibi çeşitli etkileri de bulunmaktadır. IFN-  $\gamma$ ,  $\gamma\delta$  T hücreleri, CD8+ ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilir ve çeşitli mekanizmalarla MSS'ye virüsün erken yayılmasını önler (51). BNV ise interferon yanıtından kaçmak için 6 farklı mekanizma geliştirmiştir. Bu yüzden tedavilere interferon eklenmesinin anlamlı yararı gösterilememiştir (133).

Doğal bağışıklıkta etkili olan kompleman sistemi serum proteinleri ve hücre yüzey moleküllerinden oluşmaktadır. Kompleman sisteminin üç yolunun da (klasik, alternatif, lektin) BNV'ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Kompleman aktivasyonu ile C3a ve C5a üretilir, bunlar monosit ve granülositleri inflamatuvar bölgeye çekerler. C5-C9 membran atak kompleksi (MAK) enfekte hücreleri ve viral partikülleri lizise uğratar. Kompleman aktivitesinin BNV enfeksiyonunun sınırlandırılmasında önemli olduğu, C3 aktivitesi olmayan farelerde BNV'nin ölümcül olabileceği gösterilmiştir (131).

BNV enfeksiyonlarında humoral yanıtın da hayati önemi vardır ve virüsün eradikasyonu için gereklidir. Antikorlar, viral reseptöre bağlanıp virüsün konak hücreye geçişini engelleyerek, enfekte olmuş hücreleri kompleman aracılı lizise götürerek veya antikor bağımlı sitotoksitede rol oynayarak etkilerini gösterirler (131). B hücre eksikliği ve IgM yetmezliği olanlarda enfeksiyonun sıklıkla ölümcül seyrettiği gözlenmiştir. Nötralize edici antikorların çoğu daha kolay ulaşılabilir olduğu için E glikoproteinin 3. alanına karşı gelişmektedir. Ancak, yüzeyde bulunan 180 E proteinin dizilimlerinin farklı olması nedeniyle nötralize edici antikorların seviyesi koruyucu seviyeye ulaşamayabilir. İnsanlarda prM'ye karşı da nötralizan antikorlar tanımlanmış ancak etkileri zayıf bulunmuştur. Hatta yüzeye yakın olan NS<sub>1</sub>'e karşı nötralize olmayan ancak koruyucu antikorların geliştiği bildirilmiştir. Viral olgunlaşma ile birlikte yüzeydeki epitoplardan erişebilirliği de azalır. Bu nedenle, yüksek konsantrasyonda nötralizan antikor yanıtı olsa bile virüsü etkili bir şekilde nötralize edemez, bu da hafif bir enfeksiyonun ölümcül hale gelmesine neden olabilmektedir (51, 131).

Hayvan modellerinde IgM yanıtı 4-7 gün sonra gelişmekte, IgG yanıtı ise bu yanıtın kısa bir süre sonra ortaya çıkmaktadır. Her iki nötralize edici antikorun enfeksiyonun sınırlandırılmasında ve MSS'ye geçişin engellenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. IgG yanıtının oluşmasına kadar geçen sürede aslında hastalığın klinik seyrinin gidişatının belli olduğu ve hastalık seyrinde daha çok IgM'nin yol gösterici olduğu yönünde araştırmalar da mevcuttur (134, 135). BNV enfeksiyonu zaman içinde stabil olan önemli bir humoral yanıtı neden olduğu, virüs bulaşmış kişilerin yeniden enfeksiyondan uzun süre korunabilecekleri bildirilmiştir (136). Flavivirüslerde görülen çapraz reaksiyonlar genellikle E proteinin 2.bölgesine karşı gelişen antikorlar arasında gerçekleşmektedir (135).

Enfekte olan hücrelerin ortadan kaldırılmasında sitotoksik T lenfositleri ile hücresel yanıtın da önemli rolü vardır. Sitotoksik T lenfosit yanıtının in vivo koruyuculuğuna



inanılmakla birlikte kesin rolleri için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Deneysel çalışmalarda CD8 T lenfositleri olmayan farelere BNV inokülasyonu ölümle sonuçlanmıştır. T lenfosit fonksiyonlarını bozan ilaç kullanımında ensefalit görülme sıklığının arttığı görülmüştür (131).

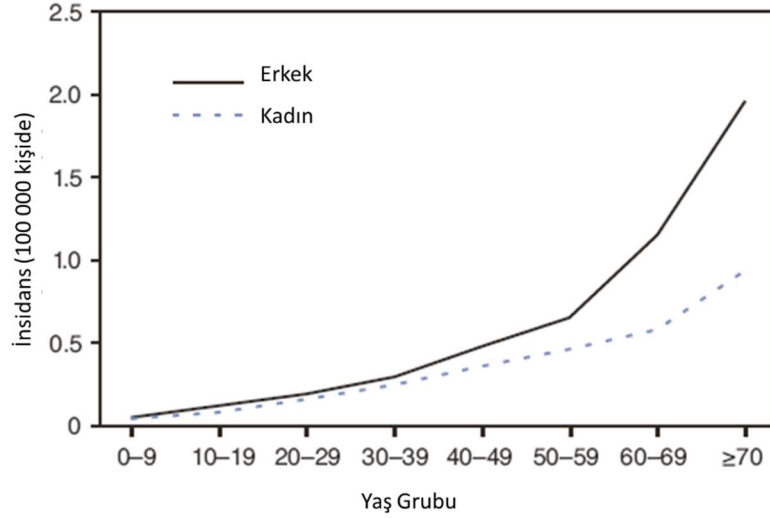
#### **2.14. Klinik**

Virüs bulaşının ardından inkübasyon süresi 3-14 gün arasındadır. Bu süre sonunda BNV ile enfekte kişilerin %80'inde hastalık asemptomatik olarak geçirilirken, %20'sinde Batı Nil Ateşi adı verilen hastalık gelişir, %1'inden azında ise ölümcül seyredabilen şiddetli nöroinvaziv hastalık gelişmektedir (4, 119).

BNV ateşi ani başlangıçlı; baş ağrısı, yorgunluk, vücutta yaygın ağrılar, bulantı, kusma, lenfadenopatiler, göz ağrısı, gastrointestinal semptomlar, bazen de yüz ve gövdede makülopapüler döküntüler şeklinde kendini gösterebilir. Bu enfeksiyon, tüm yaş gruplarında görülebildiği gibi bazı çalışmalar genç yaşta görülme sıklığının daha fazla olduğunu bildirmektedir (4, 88, 137). Semptomlar 1 hafta içerisinde kendini sınırlayabileceği gibi, aylarca süren uzun süreli zayıflatıcı bir hastalık şeklinde de görülebilmektedir (4, 88). BNV ateşi tanısı alan 98 hastayla yapılan bir çalışmada; tıbbi tedavi gerektiren hastalarda boyun ağrısı ve sertliğinin önemli semptomlar olduğu, yorgunluk ve kas zayıflığının ise 1 aydan fazla sürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların %30'u hastaneye yatarak tedavi almış, %79'u ise iş veya okul kaybı (medyan 10 gün) yaşamış, hastalık başlangıcından ancak 60 gün sonra kendilerini iyi hissedebilmişlerdir (138). BNV Ateşi'nde bu nörolojik olmayan bulgulara ek olarak daha az sıklıkla hepatit, pankreatit, myokardit, rabdomiyoliz ve göz belirtileri de görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; Tunus'da 29 hastanın %69'unda koriyoretinit saptanmış, Amerika'da ise enfeksiyonun kardiyak aritmi gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Nörolojik bulgu görülmeyen BNV ateşine sahip hastalarda genellikle tam iyileşme gözlenmektedir (139).

BNV'ye bağlı şiddetli hastalık ise enfekte kişilerin %1'inden azında (tahmini olarak 1/150) gelişmekte, bunların %10-20'sinde ölüm gözlenmektedir. Bunlar klinik olarak; menenjit, ensefalit, akut flask paralizi veya her üçünün kombinasyonu şeklinde görülebilir. Belirtileri; baş ağrısı, yüksek ateş, ense sertliği, stupor, dezoryantasyon, koma, titreme, konvülsiyonlar, kas güçsüzlüğü ve felçtir. Bu bulgular herhangi bir yaşta ortaya çıkmakla birlikte, 50 yaşın üzerinde risk 10 kat, 80 yaşın üzerinde ise 43 kat artmaktadır. Bağışıklık

sistemi baskılanmış kişilerde (özellikle organ nakli alıcılarında) şiddetli hastalığa yakalanma riski daha yüksektir (Şekil 2.13) (4, 5, 88).



**Şekil 2.13.** BNV nöroinvaziv hastalığı gelişiminin yaş gruplarına göre insidansı [Lindsey ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (140)]

Meningoensefalit MSS tutumunun en sık görülen şeklidir. Ancak, sadece ensefalit ve menenjit şeklinde de gelişebilir. Yapılan çalışmalar BNV'nin akut flask paraliziye de neden olduğunu ve bunun genellikle; genç hastalarda, duyu kaybı olmadan, asimetrik şekilde geliştiğini göstermiştir. Flask paralizi nedeni olarak önceleri Guillain-Barré gibi demiyelinizan bir tablo düşünülürken, son zamanlarda poliomyelit benzeri medulla spinalis ön boynuz hücrelerinde hasar olduğu gösterilmiştir. BNV ile enfekte olan hastaların BOS örneklerinde albuminle birlikte hücre artışı saptanırken, Guillain-Barré tanılı hastalarda bu değerlerde ayrışma görülmektedir. Bu hastaların ayırıcı tanısında ayrıca elektromyografi gibi sinir iletimini gösteren testler de kullanılabilir (5, 141).

2002 yılından sonra görülen salgınlarda bu nörolojik bulgulara ek olarak; titreme ve myoklonusun eşlik ettiği hareket bozuklukları, parkinsonizm ve rabdomiyoliz bulunmaktadır. Daha azında ise kraniyal sinir tutulumu, ataksi, optik nevrit ve poliradikülopati görülmektedir. Ensefalit gelişen hastaların 1/3'ünde ise epileptik nöbetler tanımlanmıştır. Bu şiddetli, nöroinvaziv seyir gösteren hastalarda uzun süreli morbidite görülmekte ve %10'unda ölüm gözlenmektedir. Ölüm nedeni, nöron ölümü ve dejenerasyonu sonucu oluşan serebral ödemdir. 2002 New York salgınında ensefalit görülen hastaların sadece %35'i 1 yıl içerisinde tamamen

iyileşebilmiş, geri kalanında hafıza kaybı, yürüme güçlüğü, kas güçsüzlüğü, depresyon bulguları devam etmiştir (5).

### 2.15. Risk Faktörleri

BNV'nin birçok farklı bulaş yolu olması; risk faktörlerinin de çeşitli olmasına yol açmaktadır. Ayrıca popülasyondaki kişilerin ek hastalık veya diğer sosyodemografik özellikleri de hastalık gelişiminde etkilidir.

Literatürde risk faktörlerini inceleyen çalışmalar; erkek cinsiyet, ileri yaş, HT, DM, kanser öyküsü, kronik böbrek yetmezliği ve aşırı alkol kullanımının BNV'nin neden olduğu nöroinvaziv hastalık ve ölümlerle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (142-145). Avrupa ve Amerika bölgesinde yaş artışı ile birlikte enfeksiyon ve nöroinvaziv hastalık oranının arttığı daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (101, 140). İleri yaşta MSS enfeksiyonlarının görülme sıklığının artmasının; immün yanıtın azalması ve gelişen hipertansiyonun kan beyin bariyerini bozmasından kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir (5). Son yıllarda yaş grupları arasında nöroinvaziv hastalık açısından fark olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır ve bu durumun virülanstaki artıştan kaynaklanmış olabileceğine işaret etmektedirler (146). Buna ek olarak, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) nöroinvaziv hastalık riskini arttırabileceği, kronik böbrek yetmezliği, Hepatit C enfeksiyonu ve immünsüpresyon durumunun da BNV enfeksiyonu gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir (144). Geçmişlerinde serebrovasküler hastalık, immünsüpresyon ve serebrovasküler hastalık öyküsü olanlardaysa daha fazla ölüm gözlemlendiği bildirilmiştir (142). Ayrıca, siyahi ırka mensup olanlarda enfeksiyon riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (144).

Bazı genlerde görülen tek nükleotid polimorfizminin ciddi hastalıkla ilişkisi gösterilmiş, ayrıca bazı HLA tiplerinin ve oligoadenilatsentetaz 1b (OAS 1b), IRF3, Mx-1 gibi interferon yolağındaki bileşenlerin bozukluğu ile ciddi hastalık gelişimi ile arasında ilişki bulunmuştur (115). CCR-5 geninde delesyon da yine hastalıkla ilişkili bulunmuştur (147).

BNV enfeksiyonunun vektör aracılı bulaşında; iklim şartları ve değişiklikleri, arazi koşulları, vektör popülasyonu, yerel ve göçmen kuşların varlığı gibi birçok değişken de rol oynamaktadır (148). BNV'nin 14-45°C arası sıcaklıklarda replike olabildiği ve sıcaklık artışı ile birlikte replikasyonun hızlandığı gösterilmiştir. Bunun yanında, *Culex pipiens* larvalarının 12°C'de gelişmeye başladığı ve optimal sıcaklığın 25-30°C olduğu gösterilmiş, virüsün diğer

canlılara bulaşma oranının sıcaklıkla direkt ilişkili olduğu saptanmıştır (148-150). Bu nedenle, küresel iklim değişikliği ve sıcaklık artışlarının vektör popülasyonlarında değişime yol açabileceği, yeni bölgelerin vektörler için uygun hale gelebileceği öngörülmektedir (148).

Yağışlar sivrisinekler için uygun üreme ortamları oluşturmakta buna karşın çok şiddetli yağışlar da durgun suları etkileyerek üremeyi baskılayabilmektedir. Teksas'ta görülen salgında olguların büyük çoğunluğunun sulama kanalları ile sulanan bahçelere yakın konumda oturmakta olduğu görülmüştür. Avrupa'da 2010 yılında görülen salgınlarda ise olguların fazla görüldüğü 3 bölgenin (Sicilya, Molise, Selanik) normalden daha yağmurlu olduğu bulunmuştur. Kuraklığın ise kuş türleri ile vektörleri aynı su kaynağına yönlendirerek bulaşı arttırabileceği öngörülmektedir. (148, 151).

Yükseklik (rakım), toprak nemi, yüzey suları, ormanlık veya ekili alanlar, kentsel veya kırsal alanların dağılımı gibi birçok arazi değişkenleri de BNV enfeksiyonu gelişimi açısından etkilidir (152). Örneğin, *Culex pipiens* kentsel bir tür olarak kabul edilirken, *Culex restuans* daha geniş bir yayılım gösterebilir, *Culex quinquefasciatus* ise insanların kullandığı yüksek organik madde içeren su kaynaklarında yaşamayı sever ve bu cins ev içi sivrisinek ısırılmalarından sorumlu tutulmaktadır (153, 154). Romanya'da 1996 yılında görülen salgının da benzer olarak kentsel bölgede kötü altyapı koşulları nedeniyle vektör popülasyonu artışıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (19). Colorado ve Kaliforniya'da yapılan çalışmalarda ise düşük rakımlı ova bölgelerinin sivrisinek türleri için daha iyi üreme bölgeleri olduğu, bu durumun viral invazyonu arttırabileceği gösterilmiştir (155, 156).

Avrupa'da son yıllarda görülen salgınlardan çoğu Fransa'nın Camargue bölgesinde olduğu gibi nehir deltalarında meydana gelmektedir. Bunun nedeni bu deltadaki sivrisinek popülasyonunun fazla olması aynı zamanda deltaların kuşların yuvalaması için elverişli alanlar olması ve göç yolları üzerinde yer almalarıdır. Ayrıca, bitki örtüsü artışının da BNV yayılımında etkili olduğu, tarım alanlarındaki artan sulamaların kuş ve sivrisinekler için uygun ortam sağlayacağı gösterilmiştir (148).

İnsan yaşam alanlarındaki nüfus yoğunluğu artışının ve sosyoekonomik faktörlerin BNV teması ile pozitif korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük gelir bölgelerinde vektör popülasyonunun ve BNV seroprevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (157, 158), nöroinvaziv hastalık gelişim riskinin de bu alanlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (159). Ayrıca, enfeksiyon riskinin konut yoğunluğunun fazla olduğu kentsel alanlarda arttığı ve

eski evlerde yaşayanlarda bu riskin daha fazla olduğu görülmüştür (158, 160). Eski bakımsız evlerde yaşamın vektörlerin barınma ve üremesi için uygun ortam sağladığı düşünülmüştür (158). Eğitim düzeyinin ise hastalıktan korunma önlemlerini bilme ve uygulama konusunda etkili olduğu, eğitim düzeyi düşük olanlarda nöroinvaziv hastalık riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (159).

## 2.16. Tanı

Detaylı bir anamnez ve fizik muayenenin ardından Batı Nil Ateşi veya nöroinvaziv hastalıktan şüphelenilen hastalara çeşitli laboratuvar testleri ve radyolojik bulgular ile tanı konabilmektedir. Seyahat öyküsü ve ani gelişen ateşi olan hastaların ön tanısında BNV enfeksiyonu düşünülebilir (4, 5, 88).

BNV ile enfekte hastalarda hafif lökositoz veya lökopeni görülebilirken, özellikle ensefalitli hastalarda hafif hiponatremi görülmektedir. Diğer laboratuvar sonuçları genelde normal bulunabilir. BNV'ye bağlı nöroinvaziv hastalık gelişenlerin yapılan BOS incelemelerinde lenfositten baskın hafif düzeyde pleositoz ve hafif düzeyde protein artışı görülmüştür (4, 5, 88).

MSS enfeksiyonunun radyolojik incelemesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografiden (BT) üstün bulunmuş ve hastaların %30'unda leptomeningeal ve perimeningeal alanlarda tutulum saptanmıştır. Bazı çalışmalar T2 ağırlıklı görüntülemelerde talamus ve bazal gangliyonlarda yüksek sinyal tutulumunun ensefalit veya menenjit için ön tanıya yarar sağlayabileceğini göstermiştir (4, 5, 88).

Hastalığın doğrulanmasında ise; virüs veya virüse karşı gelişen antikorları saptayan yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında serolojik, moleküler ve hücre kültürü yöntemleri bulunur (161). Tanıda serolojiye dayalı yöntemler en yaygın olarak kullanılmakta, viral RNA'yı saptayabilen testler de gerektiğinde kullanılabilir. Serolojik yöntemler için serum ve BOS (nörolojik etkilenim durumunda) örnekleri tercih edilirken, viral RNA'nın tespitinde tam kan, plazma, serum, BOS ve idrar örnekleri kullanılabilir (88). Bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastalarda antikor üretilmediğinden moleküler yöntemler ile hücre kültürü yöntemleri tanıya fayda sağlayabilir (162).

Ölümcül hastalık gelişen insanların beyin dokusunda ve ölü kuşlarda immünohistokimyasal yöntemlerle de tanı konabilmektedir (4, 88).

### 2.16.1 Serolojik Yöntemler

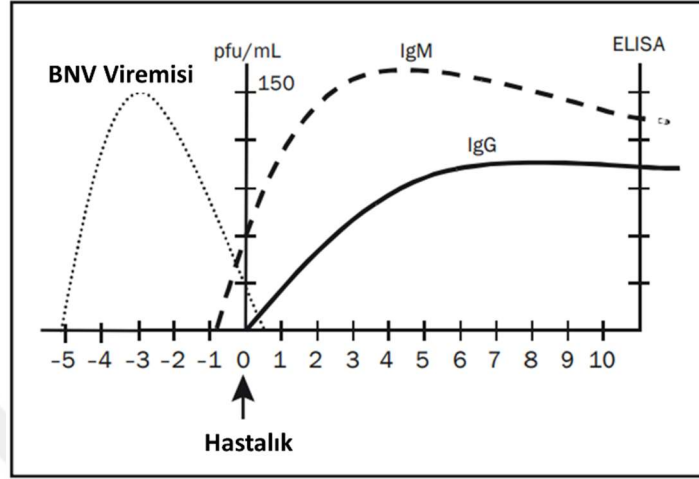
Geçmiş yıllarda da kullanılmakta olan enzim bağılı immünoabsorban testleri (ELISA) son yıllarda iyileştirilmiştir. Günümüzde IgM türü antikorlar için ‘‘MAC-ELISA (IgM-Antibody Captured-ELISA)’’, IgG türü antikorlar için ise indirekt ELISA testlerinin kullanımı önerilmektedir. Bu testler hızlı, tekrarlanabilir ve ucuzdur. Dezavantajları ise insan dışı diğer canlılara ait konjugat bulmanın zorluğu ve BNV’nin diğer flavivirüslerden çapraz reaksiyonlar nedeniyle ayırımının yapılamamasıdır (5, 88, 161).

Serolojik testler BNV tanısı koymada ilk kullanılan laboratuvar yöntemleridir. Hastalığın 8. gününde hastaların %90’ında BNV’ye karşı gelişen IgM tipi antikorları ‘‘capture ELISA’’ yöntemiyle saptanabilir. Bu antikorların saptanması genellikle 6 aydan daha uzun süre devam etmekte, 500 güne kadar da uzayabilmektedir. Bu nedenle, yakın zamanlı BNV enfeksiyonu için klinik şüphe olmadıkça bu antikorlar akut enfeksiyonu düşündürmez. BNV IgM kan beyin bariyerini travma harici durumlarda geçemez. Bu yüzden BOS’da saptanması nöroinvaziv hastalık şeklinde yorumlanabilir (5, 88, 161).

IgG tipi antikorlar ise enfeksiyonun 7.gününden sonra ortaya çıkar ve çoğu hastada 3.haftadan sonra tespit edilebilir hale gelir. Akut enfeksiyon durumunda 7-21 günler arası artması beklenir (Şekil 2.14). En az 14 gün arayla alınan serum örneğinde 4 katlık titre artışının gösterilmesi tanı koydurucu olabilir. Bununla birlikte Sarı humma veya Japon Ensefaliti virüsü aşısı yaptırmış olanlarda ya da bu ve diğer flavivirüslerle enfekte olan kişilerde yalancı pozitif sonuçlar saptanabilir. Saptanan sonuçları doğru yorumlamak için seyahat öyküsü ve aşı bilgisine de ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ELISA ile saptanan pozitif IgG sonuçlarını spesifik bir testle (Plak redüksiyon nötralizasyon) doğrulamak gerekmektedir (5, 161).

Günümüzde altın standart serolojik yöntem Plak Redüksiyon Nötralizasyon (PRNT) testidir. Bu test serum ve BOS örneklerinde gelişen nötralizan antikorları doğrulama ve kantitasyon yapma amacıyla kullanılmaktadır. Testin özgüllüğü akut dönemle iyileşme dönemi arasında 4 kat titre artışı ile belirlenebilir. Diğer flavivirüslerle çapraz reaksiyonları dışlamak için, diğer tüm potansiyel flavivirüsler için de paralel şekilde PRNT testi çalışılmalıdır. Bu testleri çalışabilmek için biyogüvenlik düzeyi 3 (BGD-3) laboratuvara gereksinim vardır (4, 88, 161).

İmmunfloresan antikor (IFA), Hemaglütinasyon İnhibisyon (HİT) ve Kompleman Fiksasyon testini nadir de olsa tanıda hala kullanan laboratuvarlar bulunmaktadır (5).



Şekil 2.14. BNV laboratuvar tanı süreleri [Dauphin ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır (161)]

### 2.16.2. Antijen Testleri

Amerika'da son yıllarda gözlenen salgınlar hızlı ve spesifik antijen saptayabilen bir test ihtiyacı doğurmuş, bunun üzerine immunokromatografik testler (VecTest, RAMP) ölü kuşlarda ve sivrisinek havuzlarında sürveyans amacıyla kullanılmak için geliştirilmiştir [160]. Bu testler 15 dakika içerisinde sonuç vermekte, kullanımı kolay ve ucuzdur. Yapılan çalışmalar testin özgüllüğünün yüksek (%95), ancak duyarlılığının düşük (%60-80) olduğunu göstermiştir. İnsanlarda klinik kullanımda ise immünokromatografik bir test henüz yoktur [160].

### 2.16.3. Virüs İzolasyonu ve Hücre Kültürü

Hastalığın tanısında altın standart virüs izolasyonu olmakla birlikte, biyogüvenlik düzeyi 3 (BGD-3) laboratuvar gerektirmesi, insanlarda ortaya çıkan vireminin düşük düzeyde olup kısa sürede virüsün kan ve BOS'tan temizlenmesi, sitopatojenik bir etki elde etmenin beş gün sürmesi rutin tanıda kullanımını kısıtlamaktadır (88, 162). Kan, BOS ve diğer doku örneklerinden virüsü izole etmek için için Vero / RK-13 / sivrisinek (AP61) devamlı hücre kültürleri kullanılabilir (161). Sitopatik etkiyi değerlendirmek için günlük izlem yapılır, etki

belirgin değilse BNV'ye özgü monoklonal antikorlu IFA yöntemi ile doğrulama yapılabilir (161).

#### **2.16.4 Moleküler Yöntemler**

BNV'ye ait viral RNA'yı saptama amacıyla revers transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testleri kullanılmakta, klinik belirtilerin görüldüğü dönemde tam kan, serum, idrar ve BOS örneklerinde virüs saptanabilmektedir. BNV enfeksiyonunda viral yükün düşük, süresinin çok kısa olmasından ve viremik dönemin genellikle klinik belirtilerden önce görülmesinden dolayı semptomların başladığı dönemde viral RNA'yı saptamak güçtür. Bununla birlikte, Batı Nil Ateşi gelişen hastalarda semptomların başlamasından 4 gün sonra da virüsün saptanabildiği gösterilmiştir (68, 161).

Serolojik olarak tanısı doğrulanmış nöroinvaziv hastalığa sahip olgularda yapılan bir araştırmada; moleküler testlerin duyarlılığı serumda %14 BOS'ta ise %57 olarak bulunmuştur (5). Akut enfeksiyon döneminde olan hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise; tek başına duyarlılık moleküler yöntemler için %45, serolojik yöntemler için %58 ve her ikisinin birlikte kullanımındaysa %94 olarak bulunmuştur. Tanıda serolojik yöntemlere ek olarak moleküler yöntemlerin kullanılmasının duyarlılık ve hızı arttırabileceği gösterilmiştir (163).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar; BNV ateşi veya nöroinvaziv hastalıkta BOS ve seruma göre virüsün idrarda daha uzun süre (20 gün veya daha fazla) ve yüksek konsantrasyonlarda saptanabileceğine işaret etmektedir. İdrarda PCR çalışmasının rutine uyarlanması durumunda enfeksiyon tanısında yararlı olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (68).

Son yıllarda çıkan BNV Köken 1, 2 ve Usutu virüsü saptayabilen multipleks PCR yöntemleriyle enfeksiyon tanısında duyarlılık artmıştır. Mevcut PCR yöntemlerinin, Avrupa'daki BNV suşlarında gözlemlenen genetik değişkenlikle başa çıkabilmek için testlerin sürekli olarak kontrol edilmesi ve güncellenmesi gereklidir (68).

CDC tanı klavuzunda klinik olarak arboviral hastalıkla uyumlu olguları aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır (164). Buna göre;

- **Nöroinvaziv hastalık;**



- Hastanın kendisi veya bir sağlık görevlisi tarafından bildirilen ateş ( $\geq 100.4$  °F veya  $\geq 38$ °C) ve,
- Bir hekim tarafından belgelenen menenjit, ensefalit, akut flask paralizi veya akut merkezi veya periferik nörolojik disfonksiyon belirtileri ve,
- Daha olası başka bir klinik açıklamanın olmaması
- **Nöroinvaziv hastalık dışı;**
  - Hastanın kendisi veya bir sağlık görevlisi tarafından bildirilen ateş ( $\geq 100.4$  °F veya  $\geq 38$  °C) ve,
  - Nöroinvaziv hastalık olmaması ve,
  - Daha olası başka bir klinik açıklamanın olmaması
- **Yukarıdaki bulgulara ek olarak laboratuvar kriterleri;**
  - Viral antijenin kan, doku, BOS ve diğer vücut sıvılarında gösterilmesi, bu dokularda viral RNA'nın gösterilmesi veya virüs izolasyonu
  - İki farklı serum örneğinde 4 kat veya daha fazla antikor titre artışı ya da,
  - Aynı serum örneği veya daha sonra alınan bir serumda saptanmış virüse özgül IgM antikorlarının doğrulanması ya da,
  - BOS'da özgül IgM antikor pozitifliği durumunda, bölgede endemik olabilecek arbovirüslere ait IgM türü antikorların negatif sonuç vermesi ya da,
  - Özgül IgM antikorlarının serum veya BOS'ta gösterilmesi

## **Olgu Sınıflandırması**

### **a. Doğrulanmış Olgu**

**Nöroinvaziv hastalık:** Yukarıda belirtilen nöroinvaziv hastalık için klinik kriterlerin yanında aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden bir veya birden fazlasını karşılamış olmak:

- Viral antijenin kan, doku, BOS ve diğer vücut sıvılarında gösterilmesi, bu dokularda viral RNA'nın gösterilmesi veya virüs izolasyonu
- İki farklı serum örneğinde 4 kat veya daha fazla antikor titre artışı ya da,
- Aynı serum örneği veya daha sonra alınan serumda saptanan virüse özgül IgM antikorlarının doğrulanması ya da,
- BOS'da özgül IgM antikor pozitifliği durumunda, bölgede endemik olabilecek arbovirüslere ait IgM türü antikorların negatif sonuç vermesi

**Nöroinvaziv hastalık dışı:** Yukarıda belirtilen nöroinvaziv hastalık dışı klinik kriterlerin yanında aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden bir veya birden fazlasını karşılamış olmak.

- Viral antijenin kan, doku, BOS ve diğer vücut sıvılarında gösterilmesi, bu dokularda viral RNA'nın gösterilmesi veya virüs izolasyonu
- İki farklı serum örneğinde 4 kat veya daha fazla antikor titre artışı ya da,
- Aynı serum örneği veya daha sonra alınan serumda saptanan virüse özgül IgM antikorlarının doğrulanması ya da,
- BOS'da özgül IgM antikor pozitifliği durumunda, bölgede endemik olabilecek arbovirüslere ait IgM türü antikorların negatif sonuç vermesi

#### **b. Olası Olgu**

**Nöroinvaziv hastalık:** Yukarıda belirtilen nöroinvaziv hastalık için klinik kriterlerin karşılanmasının yanında:

- Başka bir test yapılmadan sadece özgül IgM antikorlarının serum veya BOS'ta gösterilmesi

**Nöroinvaziv hastalık dışı:** Yukarıda belirtilen nöroinvaziv hastalık dışı için klinik kriterlerin karşılanmasının yanında

- Başka bir test yapılmadan sadece özgül IgM antikorlarının serum veya BOS'ta gösterilmesi

Ülkemizde de BNV 2011 yılında 02 Nisan 2011 tarihli ve 27893 sayılı resmi gazetede yayımlanan bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik ile bildirim zorunlu hastalıklar listesine eklenmiştir.

#### **2.17. Tedavi**

Hastalığa özgü henüz spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte destekleyici tedaviler ön plandadır. Hafif semptomu olan hastalarda ağrı kesiciler; ateşi düşürmek ve semptomları hafifletmek amacıyla kullanılabilir. BNV meningoensefalitli ağır olguların ise hastaneye

yatırılarak diğer MSS enfeksiyonuna yönelik etkenler açısından ayırıcı tanıları yapılmalıdır. Bu hastaların çoğunda intravenöz sıvı ve solunum desteğine gereksinim vardır (4, 88). Ciddi kas güçsüzlüğü gelişen hastalarda ise entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi olabilir. Ensefalitli hastalar nöronal ödem nedeniyle yüksek kafa içi basınç gelişimi ve nöbet açısından yakından izlenmelidir ve bu hastalarda kortikosteroid ve mannitol kullanımı tercih edilebilir (5, 88).

Salgınların tahmin zorluğu ve sadece sporadik vaka bildirimleri nedeniyle ilaç çalışmaları yavaş ilerlemektedir. Son yıllarda bazı olgu rapor ve serilerinde; standart ve hiper immünglobulin, poliklonal immün globulin, monoklonal immün globulin, interferon, ribavirin ve kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili çeşitli bilgiler yer almaktadır. Bu çalışmaların çoğu flavivirüs ailesinden diğer viral enfeksiyonlar (SLE, JEV) için yapılmış olup, az sayıda hasta içermektedir ve net yararları gösterilememiştir (5, 88).

İn vitro çalışmalarda ise interferon alfa (IF- $\alpha$ ), ribavirin ve pirazidin nükleozidlerinin viral replikasyonu önlediği ve sitopatik etkiyi azalttığı gözlemlenmiştir (165, 166). Buna ek olarak, farelerde yapılan BNV özgü intravenöz immünoglobulin profilaksisinin ve tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (5). İmmünsüpresif hastalarda ve organ nakil alıcılarında poliklonal immünglobulin ve IF- $\alpha$  kullanılmış ancak yararlı oldukları kanıtlanamamıştır (167). Yakın zamanda Japonya'da influenza tedavisinde lisans alan geniş spektrumlu bir RNA inhibitörü Favipravir'in BNV'ye karşı in vitro etkili olduğu gösterilmiştir (168).

## **2.18. Korunma**

BNV enfeksiyonundan korunmada; ilk basamak enfekte olmuş sivrisineklerle insanlar arasındaki teması azaltmaktır (5). Virüsün dolaştığı bölgelerde yaşayan insanların, açıkta kalan cildi en aza indirecek şekilde kıyafetler giymesi, %10-30 DEET (N,N-dietil-m-toluamid) içeren sivrisinek kovucu ajanların uygulanması bu teması azaltabilir. DEET kullanımı gebelerde ve 2 aydan büyük bebeklerde güvenli olup; cilde, giysilere ve maruz kalan tüm alanlara uygulanabilir. Sentetik bir pretroid olan permetrin ise giysilere uygulanabilmekte, sivrisineklerle birlikte kenelere ve diğer böceklere karşı etkinliği 6 hafta devam edebilmektedir (5). Ayrıca, sivrisineklerinin aktif olduğu günün erken saatleri ve akşam saatlerinde dışarıda geçirilen zamanın azaltılması maruz kalınan sürenin kısılması açısından önemlidir. Bunlar özellikle yaşlılar ve bağışıklığı baskılanmış risk grupları için anlamlı korunma tedbirleridir (162).

Dolaşımdaki erişkin sivrisineklerin sayısını azaltmak amacıyla; yaşam alanlarının çevresindeki durgun su, bataklık gibi sivrisinek üreme alanlarının ıslah edilmesi, potansiyel üreme alanlarına larvasid uygulaması da önerilmektedir (5, 162). Ayrıca atlardaki enfeksiyonların ve başta kargalar olmak üzere kuşlardaki ölümlerin izlenmesi ve gerektiğinde veteriner hekimlere bildirilmesi gerekmektedir (4).

Diğer arboviral hastalık etkenleri ile birlikte insanları ve hayvanları kapsayan bir sürveyans ağının oluşturulması; viral etkinliğin, dağılımın ve patojenitenin gösterilmesinde yararlı olacağı vurgulanmaktadır (162).

## **2.19. Aşı Çalışmaları**

Günümüzde insanlarda kullanım için onay almış bir BNV aşısı henüz yoktur.

Atlarda ise üç ticari aşı günümüzde kullanılmakta ve buna ek olarak bir aşı daha lisans almıştır. Atlarda kullanımda olan aşılarından ilki; 2003 yılında lisans alan “West Nile İnnovator” olarak bilinen formalin ile inhibe edilmiş etkili bir tam virüs aşısıdır. “Rekombitek” ise 1999 yılı BNV izolatlarından elde edilen ve prM, E proteinlerini eksprese eden 2004 yılında lisans almış bir rekombinant canlı canarypox aşısıdır. Her iki aşının da %90’ın üzerinde koruma sağladığı görülmüştür. Sarı humma virüsünün yapısını kullanan ve BNV’nün prM ve E gen bölgelerini içeren kimerik “Preventile” aşısı da günümüzde kullanımdadır. Diğer kullanımda olan aşılarından ‘’Vetera’’ inaktif virüs aşısıdır. 2005 yılında BNV DNA (Deoksiribonükleik asit) plazmid tabanlı prM ve E proteinleri sekrete eden “West Nile-Innovator® DNA” isimli bir aşı daha lisans almıştır (161, 169).

İnsanlar için yapılan aşı çalışmaları umut vericidir. Günümüzde bir Faz 1, iki Faz 2’de olmak üzere toplam 3 farklı aşı çalışması devam etmektedir. Bu çalışmalardan Faz 1’de olan; (VRC303) plazmid tabanlı prM ve E proteinleri sekrete eden bir aşıdır. Faz 2’de olan çalışmalardan biri prM ve E gen bölgelerinin DENV yapısına entegre edilmesiyle oluşturulan aşı olup (WN-DEN4), diğeri ise; BNV prM ve E proteinlerine karşılık gelen gen bölgelerinin sarı humma virüsüne aktarılmasıyla elde edilen aşıdır (ChimeriVax).

Yapılan araştırmalar BNV Köken 1’e karşı geliştirilmiş aşıların Köken 2’ye de etkili olduklarını göstermiştir (161, 169).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma kesitsel analitik tipte bir seroprevalans araştırmasıdır.

### 3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Manisa ilinde yapılmış olup, veriler 18.03.2014 – 22.06.2014 tarihleri arasında “Manisa’da aşıyla önlenabilir bazı hastalıkların seroprevalansının belirlenmesi, 2013” projesi kapsamında Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM) toplanmış, laboratuvar çalışması ise 15.10.2019-15.11.2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

### 3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

#### 3.3.1. Araştırma Evreni

Araştırma evreni; Ekim 2013 tarihinde Manisa İli Aile Hekimliği Bilgi Sistemi’ne (AHBS) kayıtlı iki yaş üzeri tüm bireylerden oluşmaktadır (N=1.317.917).

Araştırmanın veritabanını “Manisa’da aşıyla önlenabilir bazı hastalıkların seroprevalansının belirlenmesi, 2013” başlıklı çalışma oluşturmaktadır. Bu çalışma dosya numarası 164-SBKA EK ile 26.12.2013 tarih, 2013/26-01 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Girişimsel Etik Kurulu’na daha önce onay almıştır. Aynı zamanda örnek büyüklüğü Open-Epi programı kullanılarak %2.0’lık beklenen en düşük seronegatiflik prevalansı, %0.75’lik mutlak sapma, %95 güven aralığında 1337 kişi olarak hesaplanmıştır. Alanda kişilerin çalışmaya katılmak istememesi ya da ulaşılamama gibi aksaklıklar olabileceği öngörülerek örnek büyüklüğüne %30 yedek eklenerek toplam 1740 kişi olarak belirlenmiş ve toplam 1255 kişiden veriler toplanmıştır (Ulaşılma oranı: %72).

Bizim araştırmamızda ise; literatür verilerine dayanarak beklenen seroprevalans değeri %2.5 olarak hesaplandı. Open Epi Programı ile %1 lik sapma, %95 güven aralığında en düşük örnek büyüklüğü 753 kişi olarak belirlendi. Yetersiz serum, hemoliz, lipoliz gibi aksaklıklar düşünülerek örnek büyüklüğüne %30 yedek eklenerek toplam 979 serum örneğine ulaşılması hedeflendi. Önceki çalışmada hesaplanan örnek büyüklüğü araştırmamız için hesapladığımız

örnek büyüklüğünü kapsadığından, evreni temsil eden örnek büyüklüğüne ulaşıldığı kabul edildi. Araştırmamızda önceki çalışmada kullanılan örneklerin tamamına ulaşılması hedeflendi.

### **3.3.2 Araştırmanın Örnekleme**

AHBS'ye kayıtlı iki yaş ve üzeri tüm bireylerden (n: 1.317.917) Manisa Halk Sağlığı Müdürlüğü İstatistik ve Bilgi İşlem Birimi tarafından basit rastgele örnekleme yapılmıştır. Seçilen kişilerin yaş, cinsiyet ve yerleşim yeri gibi demografik özelliklerinin evrenle benzerliği değerlendirilmiştir.

### **3.4. Etik Kurul Onayı**

Araştırmamızın amaç ve içeriğini anlatan rapor DEÜ Girişimsel Olmayan Etik Kurulları'na sunulmuş, 05.07.2018 tarihinde "4116-GOA" dosya ve "2018/17-07" karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 3).

### **3.5. Araştırmanın Bütçesi**

Araştırmamızın bütçesi için 13.08.2018 tarihinde DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon kuruluna (DEÜ-BAP) 2018/225 dosya numarasıyla başvuru yapılmış ve proje desteği için onay alınmıştır.

### **3.6. Veri toplama**

#### **3.6.1. Sahadan Veri Toplama**

Örnek seçimi sonucu belirlenen kişiler Aile Sağlığı Merkezi (ASM) personeli tarafından kayıtlı oldukları ASM'lere randevu ile davet edilmiştir. Kişilerin çalışmayı kabul ettiklerine dair izinleri alınarak bilgilendirilmiş gönüllü onam formları (Ek 4) doldurulmuştur. Sonrasında eğitilmiş anketörler tarafından veri toplama formu (Ek 5) yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanmıştır. Görüşme sırasında hemşire veya ebe tarafından 10 ml venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar aynı gün içinde Manisa Halk Sağlığı Laboratuvarına gönderilerek santrifüj edilmiş ve serumları ayrılarak -20 °C'de dondurulmuştur. Bu serumlar ise haftalık olarak soğuk zincirle DEÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na nakledilmiş ve -80 °C dolaplarda saklanmıştır.

Çalışma sonunda toplam 1255 kişiden veri toplama formu doldurularak kan örneği alınmıştır (ulaşma oranı %72). Çalışmaya katılımın ilçelere göre dağılımına bakıldığında en az katılımın üç büyük ilçe olan Şehzadeler (%64.2), Turgutlu (%66.8) ve Yunusemre'de (%67.2) olduğu saptanmıştır.

İlçelere ait ortalama yükseklik (rakım) ve km<sup>2</sup> cinsinden yüzölçümü verileri Manisa Büyükşehir Belediyesi resmi internet sitesinden elde edilmiştir. İl ve ilçelerin 2013 yılına ait nüfus verileri TÜİK veritabanından elde edilmiştir.

### 3.6.2. Laboratuvar Çalışması

Araştırmada katılımcıların serumlarında BNV'ye karşı özgül antikor yanıtları ELISA yöntemi ile araştırıldı. Bu amaçla, IgM ve IgG antikorlarını tarayan standardize edilmiş ticari kitler (Anti West Nile Virus ELISA IgM, Anti West Nile Virus IgG; Euroimmun, Lübeck, Almanya) kullanıldı.

BNV IgM antikorları için semikantitatif, BNV IgG antikorları için kantitatif ELISA yöntemi kullanıldı. Testlerin çalışma prensibi; ilk inkübasyon aşamasında BNV antijeni kaplı mikropalak çukurlarına dilüe edilmiş örnek serumlarının eklenmesi ile antijen antikor birleşmesinin sağlanmasıdır. İkinci inkübasyon aşamasında ise; antijenlere bağlanmış antikorları saptamak için bağlı bulunan antikorlara bağlanabilen peroksidaz bağlı anti-human antikorlar (konjugat) eklenmesidir. Sonraki aşamada, bağlı bulunan antikorlardaki peroksidaz enziminin kullanacağı TMB/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit) substrat eklenir. Substrat eklenmesiyle birlikte özgül bağlanma varlığında reaksiyon gerçekleşir ve gözlenen renk değişikliği spektrofotometre ile değerlendirilir.

Üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırmada kullandığımız BNV IgM ve BNV IgG antikor saptama testlerinin çalışma prensibi (Şekil 3.1, Şekil 3.2) ;

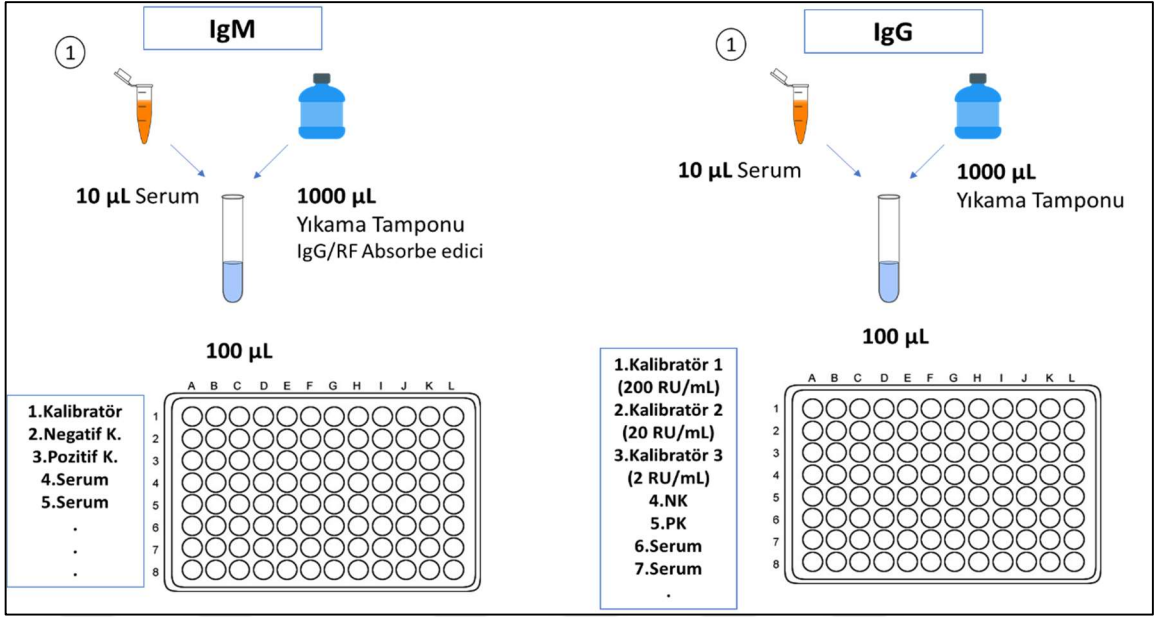
1. 10 µL serum ile 1000 µL tampon solüsyonu 1:101 oranında sulandırıldı ve vortex cihazı ile homojenizasyon sağlandı. Bu karışım en az 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. IgM testi için kullanılan yıkama tamponunun içerisinde IgG/RF (Romatoid Faktör) absorbe edici madde bulunmaktadır.

2. BNV IgM için; Mikropalak çukurlarına sırasıyla 100 µL kalibratör, 100 µL pozitif kontrol, 100 µL negatif kontrol ve 100 µL serum-tampon karışımından pipetlendi. BNV IgM

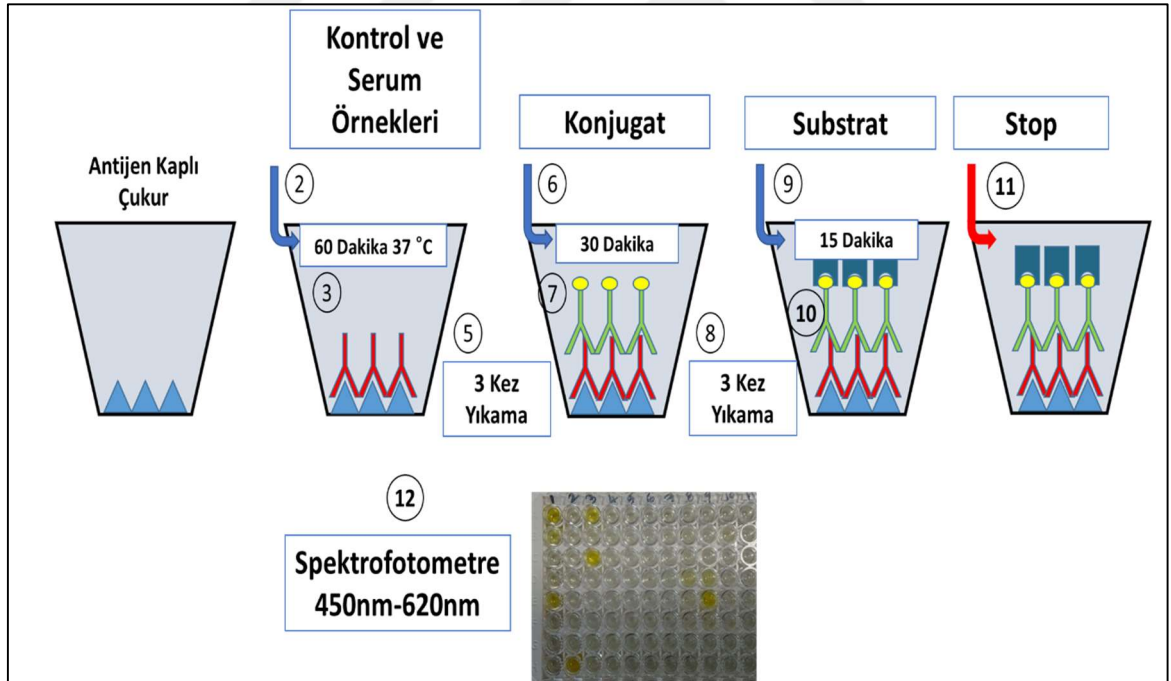
için kullanılan kalibratör testin semikantitatif değerlendirilmesine olanak sağladı. BNV IgG için; mikropalak çukurlarına sırasıyla 100 µL kalibratör 1 (200 RU/ml), 100 µL kalibratör 2 (20 RU/ml), 100 µL kalibratör 3 (2 RU/ml), 100 µL pozitif kontrol, 100 µL negatif kontrol ve 100 µL serum-tampon karışımından pipetlendi. Pipetlemenin ardından 96 çukurcuklu mikroplağın üzeri koruyucu folyo ile kapatıldı. BNV IgG için kullanılan standart kalibratörler antikörlerin kantitatif olarak RU/ml olarak ölçülmesine olanak sağladı.

3. Mikropalaklar  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  'lik etüvde 60 dakika inkübe edildi.
4. Kit içerisinde yer alan yıkama tamponu üretici firmanın talimatları doğrultusunda 9 birim distile suya 1 birim yıkama tamponu olacak şekilde dilüe edilerek hazırlandı.
5. İnkübasyon sonrasında mikropalak çukurlarının her biri 300 µL yıkama tamponu ile 3 kez çoklu pipet kullanılarak elle yıkandı.
6. Yıkama sonrasında 100 µL enzim konjugat (peroksidaz bağlı anti insan IgM keçi antikoru, peroksidaz bağlı anti insan IgG tavşan antikoru) her çukura eklendi.
7. Oda sıcaklığında ( $+18^{\circ}\text{C}$  ile  $+25^{\circ}\text{C}$ ) 30 dakika inkübe edildi.
8. 300 µL yıkama tamponu ile 3 kez 2.yıkama işlemi yapıldı.
9. Yıkama sonrasında her çukura 100 µL kromojen/substrat olan TMB/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit) eklendi.
10. Oda sıcaklığında gün ışığı görmeyecek şekilde 15 dakika inkübe edildi.
11. İnkübasyon sonunda her çukura 100 µL durdurma solüsyonu (0.5 M sülfirik asit) eklenerek reaksiyon durduruldu.
12. Reaksiyonun durdurulduktan 30 dakika içerisinde oluşan renk değişimleri referans dalga boyu 620 nm olmak üzere 450 nm dalga boyunda spektrofotometri cihazında okutularak ve optik dansite (OD) değerleri elde edildi.
13. Sonuçların değerlendirilmesi üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi. Pozitif ve negatif kontrollerin beklenen aralıkta bulunması ile testler geçerli kabul edildi ve sonrasında serum örnekleri değerlendirildi. Sonuçları değerlendirmede Thermo Scientific firmasının “Skanit Microplate Reader Software” yazılımı kullanıldı.





Şekil 3.1. Örneklerin hazırlanması ve pipetleme protokolü

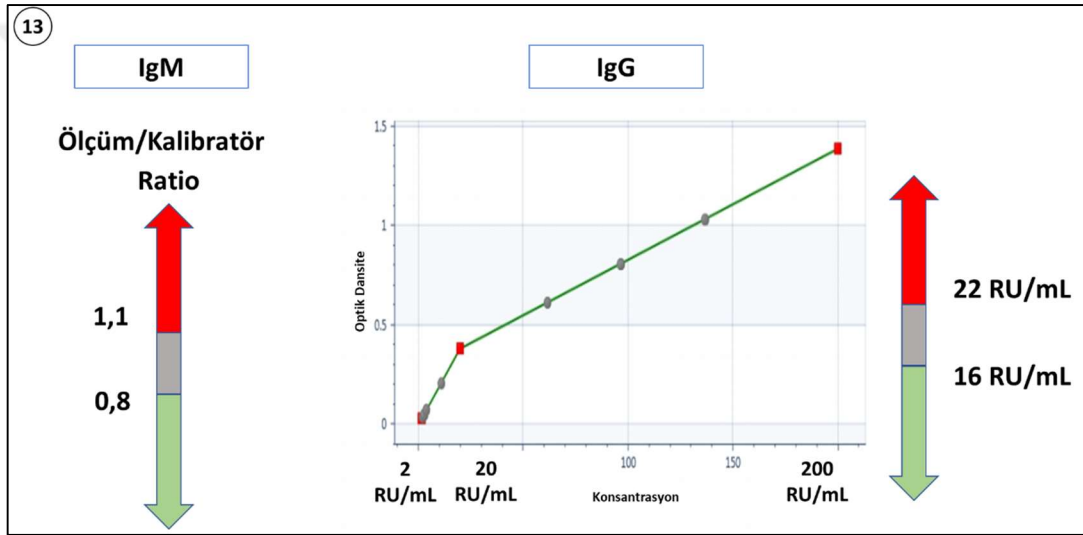


Şekil 3.2. Örneklerin işleme basamakları

IgM antikor sonuçlarını değerlendirirken; serum ve kontrollere ait optik dansite (OD) değerleri standart kalibratöre ait OD'ye bölündü ve bir oran (ratio) elde edildi. Bu oran; 0.8

değerinden küçük ise antikor sonucu negatif, 0.8 ile 1.1 ise sınırda pozitif (borderline) 1.1'den büyük olduğunda ise pozitif olarak kabul edildi.

IgG antikor sonuçlarını değerlendirmede, kullanılan bilgisayar yazılımı ile içerisinde RU/ml cinsinden antikor miktarı bilinen standart kalibratörlere (200, 20, 2 RU/mL) ait absorbans değerleri ile standart eğri oluşturuldu. Bu sayede örneklerdeki antikor miktarı mililitre başına relatif ünite (RU/mL) olarak hesaplandı. 16 RU/mL'nin altındaki örnekler negatif, 16-22 RU/mL arasında olan örnekler sınırda pozitif (borderline), 22 RU/mL ve üzerindeki örnekler ise pozitif olarak kabul edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. BNV IgM ve IgG antikor sonuçlarının hesaplanması, IgM ratio değeri ve IgG standart eğrisi örneği

### 3.7. Değişkenler

#### 3.7.1. Bağımsız Değişkenler ve Tanımlamaları

- Yaş

➤ Katılımcıların yaşları görüşme tarihinden doğum tarihleri çıkarılarak hesaplanmış, sonrasında 10'arlı gruplar şeklinde sınıflandırılmıştır.

- Cinsiyet

➤ Erkek ve kadın olarak tanımlanmıştır.

- Yerleşim Yeri

➤ ASM bölgesinin bulunduğu yere göre 'çevre' ve 'merkez ilçe' olarak tanımlanmıştır.

- Öğrenim Durumu

➤ Katılımcıların en son mezun olduğu okul bilgisine dayanarak "okur-yazar değil", "okur-yazar", "ilkokul", "ortaokul", "lise", "üniversite veya üstü" olarak tanımlanmış, halen ilkokula devam eden ve henüz okula gitmeyenler için ayrı bir grup oluşturulmuştur.

- Meslek sınıfı

Katılımcıların meslek bilgisi 15 yaş üzerinde olanlarda kendilerinden, 15 yaşın altında olanlarda ise ebeveynlerinden alınmış ve aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

- Yüksek nitelikliler ve beyaz yakalılar

- Yüksek nitelikliler (Doktor, mühendis, avukat vb.)
- Daha az nitelikliler (sekreter, hemşire, banka memuru, dış teknisyeni, öğretmen, polis vb)

- Niteliksiz ve mavi yakalı işçi

- Geçici/Niteliksiz işçiler (garson, bekçi, tezgahçı, pazarlama işlerinde çalışan)
- Mavi yakalılar (sanayi, inşaat, maden, atölyede çalışanlar)
- Tarım işçileri

- İşsiz

- Diğer

- İş Gücü Dışında kalanlar

- Öğrenciler
- İşverenler (yanında en az 1 veya 2 işçi çalıştıran)
- Kendi işinde çalışanlar (küçük esnaf, zanaatkarlar)

• Gelir Düzeyi

➤ Katılımcıların aylık geliri açık uçlu olarak sorulmuş ve “Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)” nin geliştirdiği hane halkı eşdeğer gelir ölçeğine göre 2014 yılına ait kişi başı yıllık eşdeğer gelir hesaplanmıştır. Bu ölçek hane halkındaki referans kişi için “1”, 14 yaş ve üzerindeki tüm fertler için “0,5” ve 14 yaşın altındaki tüm fertler için “0,3” katsayısı ile çarpılarak hesaplanmaktadır (170). Bu formüle göre araştırmamızda yıllık eşdeğer kişi başı gelirin ortanca değeri 3265 TL olarak hesaplanmış, bu gelirin altında olanlar “düşük gelirli” üzerinde olanlar ise ‘yüksek gelirli’ olarak tanımlanmıştır.

• Kronik Hastalık varlığı

- Kronik hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak tanımlanmıştır.
- Ayrıca literatürde BNV ile ilişkisi gösterilen kronik hastalıkların bağımlı değişkenle ilişkisi ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu hastalıklar;
  - Hipertansiyon
  - Diyabetes Mellitus
  - Kardiyovasküler Hastalıklar

• Tuvaletin hanedeki konumu

- Hane içerisinde
- Hane dışında veya hem içeride hem dışında olarak tanımlanmıştır.

• Rakım

- Manisa ilindeki tüm ilçelerin ortalama rakım değerleriyle il geneli rakım median değeri 132 metre (m) olarak hesaplanmış, bu değerinin altında ve üzerinde olan ilçeler iki gruba ayrılmıştır. Buna göre 132 m ve altında rakımı olan ilçeler;
  - Saruhanlı (47), Merkez ilçeler (72), Kula (72), Turgutlu (85), Ahmetli (87), Akhisar (100), Salihli (100), Gölarmara’dır (103).
- Rakımı 132 m üzerinde olan ilçeler ise;
  - Soma (161), Kırkağaç (183), Alaşehir (198), Sarıgöl (214), Köprübaşı (253), Selendi (441), Gördes (670), Demirci (882) ilçeleridir.

- Nüfus Yoğunluğu

- İlçe nüfuslarının yüzölçümlerine bölünmesiyle ayrı ayrı olarak hesaplanmış ve il geneli ortanca 80 kişi/km<sup>2</sup> bulunmuştur. Bu değer altında ve üzerinde olan ilçeler iki gruba ayrılmıştır. Buna göre nüfus yoğunluğu 80 kişi/km<sup>2</sup> ve altında olan ilçeler;

- Merkez ilçeler (27,3), Selendi (30,3), Köprübaşı (31,4), Demirci (33), Gördes (33,6), Kula (46,7), Gölarmara (49,8), Saruhanlı (69,8), Ahmetli (71,6) ilçeleridir.

- Nüfus yoğunluğu 80 kişi/km<sup>2</sup> üzerinde olan ilçeler ise;

- Sarıgöl (83,8), Kırkağaç (85,3), Akhisar (98,4), Alaşehir (102,4), Salihli (115), Soma (128,5) Turgutlu (269,8) ilçeleridir.

### 3.7.2. Bağımlı Değişkenler

- Batı Nil Virüs IgM antikor pozitifliği
- Batı Nil Virüs IgG antikor pozitifliği

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizi IBM SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verildi, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız kategorik değişkenlerle bağımlı değişken arasında ilişkiler Ki-kare ve Fisher-Exact testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ilişkiyi araştırmak için ise Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak BNV IgG seroprevalansını öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi ile “enter” yöntemi kullanılarak incelendi. Analizler %95 güven aralığında gerçekleştirilerek, p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Araştırmada kan vermeyi kabul eden 1255 kişiden yetersiz numune, hemoliz ve lipoliz nedeniyle sonuçları değerlendirilemeyen 22 kişi dışarda bırakılarak 1233 kişi üzerinden sonuçlar değerlendirildi.

Araştırma grubunun 591'i (%47,9) erkek 642'si (%52,1) kadınlardan oluşmaktaydı. Katılımcıların yaşları 2-82 yıl arasında değişmekte olup; ortalaması  $36,72 \pm 21,09$  idi. Yaş gruplarına göre ise; 2-9 yaş arası %11,2, 10-19 yaş arası %15,6, 20-29 yaş arası %13,4, 30-39 yaş arası %15, 40-49 yaş arası %16,2, 50-59 yaş arası %12,2, 60-69 yaş arası %8,7, 70-79 yaş arası %5,8, 80 ve üzeri yaş grubunda ise %2 oranında katılımcı bulunmaktaydı. Yerleşim yerlerine göre; katılımcıların 963'ü (%78,1) çevre ilçelerde, 270'i (%21,9) merkez ilçelerde ikamet etmekteydi. (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Araştırma grubunun cinsiyet, yaş ve yerleşim yerlerine ait sosyodemografik verileri

Özellik (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet (1233)</b>		
Kadın	642	52,1
Erkek	591	47,9
<b>Yaş Grubu (1233)</b>		
2-9	138	11,2
10-19	192	15,6
20-29	165	13,4
30-39	185	15,0
40-49	200	16,2
50-59	150	12,2
60-69	107	8,7
70-79	71	5,8
80 yaş ve üzeri	25	2,0
<b>Yerleşim Yeri (1233)</b>		
Çevre İlçe	963	78,1
Merkez İlçe	270	21,9

Öğrenim durumuna göre; araştırma grubunun 103'ünün (%8,4) okuma yazma bilmediği, 42'sinin (%3,4) sadece okuryazar olduğu, 514'ünün (%41,7) ilkokul mezunu, 180'inin (%14,6)

ortaokul mezunu, 150'sinin (%12,2) lise mezunu, 89'unun (%7,2) lisans ve lisansüstü seviyeden mezun olduğu, 93'ünün (%7,5) ilkokul çağında, 62'sinin (%5) ise henüz okul çağında olmayan çocuklardan oluştuğu gözlemlendi.

Katılımcıların mesleki durumları incelendiğinde; beyaz yakalı/yüksek nitelikli 113 kişi (%9,2), mavi yakalı/niteliksiz hizmet işçisi/düzensiz gelirli/tarım işçisi 543 kişi (%44,0), işsiz 70 kişi (%5,7) ve diğer grubun ise (iş gücü dışı, öğrenci, işveren, kendi hesabına çalışan) 503 kişiden (%40,8) oluştuğu saptandı.

Gelir durumuna göre yıllık kişi başı eşdeğer geliri; 3265 TL altında olan 644 kişi (%54,1), 3265 TL üzerinde olan 547 kişi (%45,9) bulunmaktaydı. Katılımcıların 924'ünün (%74,9) yaşadığı yerdeki tuvalet konumu hane içerisinde yer alırken, 304'ünün (%24,6) hane dışında veya hem hane dışında hem hane içerisinde yer aldığı saptandı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Araştırma grubunun öğrenim durumu, meslek, yıllık kişi başı eşdeğer gelir ve hanedeki tuvaletin konumuna ait sosyodemografik verileri

Özellik (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Öğrenim Durumu (1233)</b>		
Okuma yazma bilmiyor	103	8,4
Okuryazar	42	3,4
İlkokul mezunu	514	41,7
Ortaokul mezunu	180	14,6
Lise mezunu	150	12,2
Lisans ve üzeri	89	7,2
Okul çağında olmayan	62	5,0
İlkokul öğrencisi	93	7,5
<b>Meslek (1229)</b>		
Beyaz yakalı/ yüksek nitelikli	113	9,2
Mavi yakalı/niteliksiz hizmet işçisi/düzensiz gelirli/tarım işçisi	543	44,0
İşsiz (İş arıyor)	70	5,7
Diğer (iş gücü dışı, öğrenci, işveren, kendi hesabına çalışan)	503	40,8
<b>Yıllık Kişi Başı Eşdeğer Gelir (1191)</b>		
3265 TL Altı	644	54,1
3265 TL Üzeri	547	45,9
<b>Hanedeki Tuvaletin Konumu (1228)</b>		
İçeride	924	74,9
Dışında/hem dışında hem içeride	304	24,6

Araştırmaya katılanların özgeçmişleri sorgulandığında; herhangi bir kronik hastalığa sahip olan 262 kişi (%21,6), olmayan 950 kişi (%78,4) bulunmaktaydı. Bu hastalıklar arasında hipertansiyonu (HT) olan 197 kişi (%16,3), diyabetes mellitusu (DM) olan 96 kişi (%8,0), kardiyovasküler hastalığı olan (KVH) 68 kişi (%5,6) bulundu. Bazı katılımcıların birden fazla kronik hastalığa sahip olduğu belirlendi. (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Araştırma grubunun özgeçmişlerinde hastalık varlığı

Özellik (n)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Kronik Hastalık (1212)</b>		
Var	262	21,6
Yok	950	78,4
<b>Hipertansiyon (1212)</b>		
Var	197	16,3
Yok	1015	83,7
<b>Diyabetes Mellitus (1210)</b>		
Var	96	8,0
Yok	1114	92,0
<b>Kardiyovasküler Hastalık (1212)</b>		
Var	68	5,6
Yok	1144	94,4

#### 4.2. Serum Örneklerinde ELISA yöntemi ile Batı Nil Virüsüne karşı IgM ve IgG antikor bulguları

Araştırmada ELISA yöntemi ile serum örneklerinde BNV IgM antikorunu değerlendirilen katılımcıların 17'sinde pozitif (%1,4), 19'unda ise (%1,5) belirsiz sonuç elde edildi. BNV IgG antikor taramasında ise serumların 47'si (%3,8) pozitif (>22 RU/mL), 1'i (%0,1) belirsizdi (16>-<22 RU/ml) (Tablo 4.4). Araştırmamızda 81 yaşında bir erkek katılımcıda ise her iki antikorun birlikte pozitifliği saptandı.

Üretici firmanın talimatları doğrultusunda pozitif antikor sonucu saptadığımız serumlar herhangi bir PRNT yöntemi ile doğrulanmadığından, bu sonuçlar olası antikor pozitifliği olarak yorumlandı ve çözümleyici bulgular sadece pozitif serumlar üzerinden hesaplandı. Buna göre belirsiz sonuçlar çıkarıldığında araştırmamızda IgM antikor seroprevalansı %1,4, IgG antikor



seroprevalansı ise %3,8 olarak bulundu. Antikor sonuçları pozitif bulunan hastalara ait detaylı sosyodemografik veriler Ek 1. ve Ek 2.'de sunulmuştur.

**Tablo 4.4.** BNV IgM ve IgG antikor sonuçları

	<b>Pozitif(+)</b>	<b>Belirsiz (-/+)</b>	<b>Negatif</b>	<b>Genel Toplam</b>
<b>BNV IgM</b>				
Sayı(n)	17	19	1197	1233
Yüzde(%)	<b>1,4</b>	1,5	97,1	100
<b>BNV IgG</b>				
Sayı(n)	47	1	1185	1233
Yüzde(%)	<b>3,8</b>	0,1	96,1	100

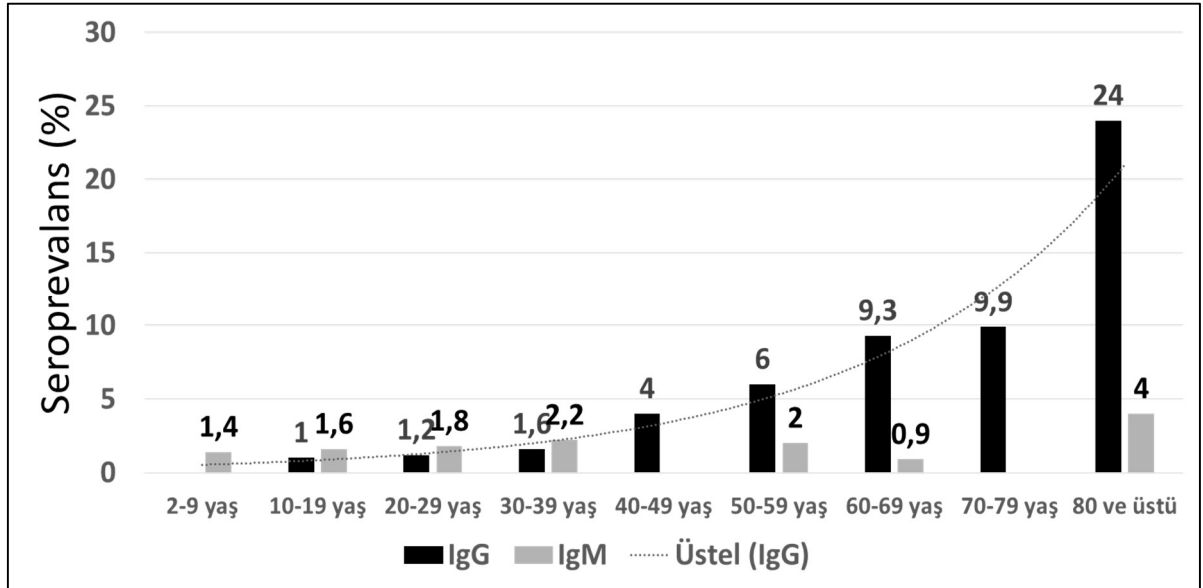
### **4.3.Çözümleyici Bulgular**

#### **4.3.1. Sosyodemografik ve Sosyoekonomik Değişkenlerle BNV seroprevalansı arasındaki ilişki**

Her iki antikor taramasında sırasıyla cinsiyet (p:0.94 ve 0.46), yerleşim yeri (p:0.47 ve 0.18) bağımsız değişkenleri ile BNV IgM ve IgG seroprevalansları arasında bir ilişki bulunmadı. Yaş gruplarına göre incelendiğinde; BNV IgM seroprevalansı ile yaş grupları arasında ilişki saptanmazken (p:0.56), BNV IgG seroprevalansı ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.001). Bu farkın özellikle 40-49 yaş grubundan sonra artan seroprevalanstan kaynaklandığı belirlendi (Tablo 4.5, Grafik 4.1).

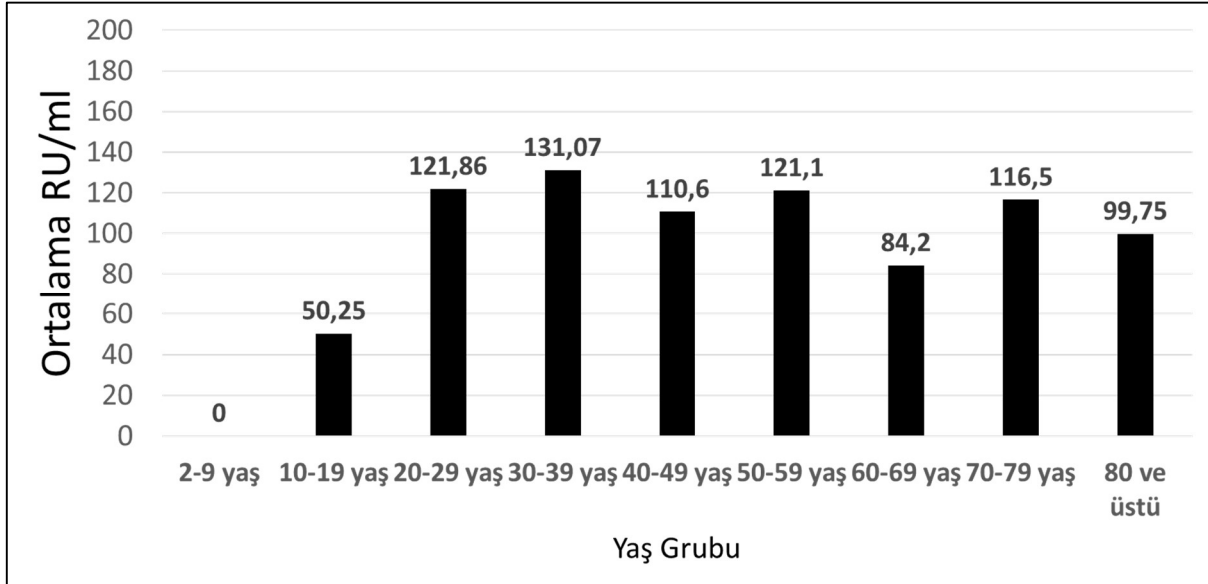
**Tablo 4.5.** Araştırma grubunun cinsiyet, yaş grubu, yerleşim yeri ile antikor sonuçları arasındaki ilişki

	BNV IgM				BNV IgG			
	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	<i>p</i>	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	<i>p</i>
<b>Cinsiyet</b>								
Kadın	9	633	1,4	0.94	22	620	3,4	0.46
Erkek	8	583	1,4		25	566	4,2	
<b>Yaş Grubu</b>								
2-9	2	136	1,4	0.56	0	138	0	<0.001
10-19	3	189	1,6		2	190	1,0	
20-29	3	162	1,8		2	163	1,2	
30-39	4	181	2,2		3	182	1,6	
40-49	0	200	0		8	192	4,0	
50-59	3	147	2,0		9	141	6,0	
60-69	1	106	0,9		10	97	9,3	
70-79	0	71	0		7	64	9,9	
80 yaş ve üzeri	1	24	4,0		6	19	24,0	
<b>Yerleşim Yeri</b>								
Çevre İlçe	14	949	1,5	0.47	33	930	3,4	0.18
Merkez İlçe	3	267	1,1		14	256	5,2	



**Grafik 4.1.** Yaş Gruplarında BNV IgG Seroprevalansı (%)

BNV IgG antikor düzeyinin (RU/mL) yaş gruplarındaki ortalama değerlerinin dağılımı aşağıdaki grafikte gösterilmiştir. Antikor düzeylerinin tüm yaş gruplarında benzer olduğu saptandı (p:0.6) (Grafik 4.2)



**Grafik 4.2.** BNV IgG antikor düzeyinin (RU/mL) yaş gruplarındaki ortalama değerleri (p:0.6)

Araştırma grubunun öğrenim durumuna göre, BNV IgG seroprevalansının okuryazar olmayan, sadece okuryazar ve ilkökul mezunu olan erişkinlerde anlamlı olarak fazla olduğu saptandı. Öğrenim düzeyi düştükçe bu farkın belirginleştiği görüldü (p:<000.1). Öğrenim durumuna göre BNV IgM seroprevalansı için böyle bir fark bulunmadı (p:0.43).

Katılımcıların meslek grupları ile antikor sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.25, p:0.27). Yıllık kişi başı eşdeğer gelire göre incelendiğinde; 3265 TL altında geliri olanlarda, üzerinde olanlara göre BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.03).

Araştırmada tuvaletin hanedeki konumu hem sosyoekonomik bir belirleyici hem de vektör temasını arttırabilecek bir risk faktörü olarak değerlendirildi. Tuvaletin konumu hanenin dışı veya hem içerisinde hem dışında olanlarda, hane içerisinde olanlara göre BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.01) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Araştırma grubunun öğrenim durumu, meslek, yıllık kişi başı eşdeğer gelir ve hanedeki tuvaletin konumu ile antikor sonuçları arasındaki ilişki

	BNV IgM				BNV IgG			
	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	p	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	p
<b>Öğrenim Durumu</b>								
Okuryazar Olmayan	0	103	0		13	90	12,6	
Okuryazar	2	40	4,8		2	40	4,8	
İlkokul Mezunu	9	505	1,8		25	489	4,9	
Ortaokul Mezunu	2	178	1,1		5	175	2,8	
Lise Mezunu	2	148	1,3	0.43	2	148	1,3	<0.001
Üniversite veya Üzeri	0	89	0		0	89	0	
Okul Çağında Olmayan	1	61	1,6		0	62	0	
İlkokul Öğrencisi	1	92	1,1		0	93	0	
<b>Meslek Grupları (n:1229)</b>								
Beyaz yakalı/ yüksek nitelikli	0	113	0		2	111	1,8	
Mavi yakalı/niteliksiz hizmet işçisi/düzensiz gelirli/tarım işçisi	10	533	1,8	0.25	17	526	3,1	0.27
İşsiz (İş arıyor)	2	68	2,9		3	67	4,3	
Diğer (iş gücü dışı, öğrenci, işveren, kendi hesabına çalışan)	5	498	1,0		25	478	5,0	
<b>Yıllık Kişi Başı Eşdeğer Gelir</b>								
3265 TL Altı	11	633	1,7	0.37	32	612	5,0	0.03
3265 TL Üzeri	6	541	1,1		14	533	2,6	
<b>Tuvaletin Hanedeki Konumu (n:1228)</b>								
İçeride	12	912	1,3		27	897	2,9	
Dışında/ Hem dışında hem içeride	5	299	1,6	0.65	19	285	6,3	0.01

Araştırma grubunun özgeçmişleri incelendiğinde herhangi bir kronik hastalığı, HT'si, DM'si ve KVH'si olanlarda, olmayanlara göre BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p:0.01$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Katılımcıların özgeçmişleri ve antikor sonuçları arasındaki ilişki

	BNV IgM				BNV IgG			
	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	p	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	p
<b>Kronik Hastalık</b>								
Var	2	260	0,8	0.25	21	241	8,0	<0.001
Yok	15	935	1,6		26	924	2,7	
<b>Hipertansiyon</b>								
Var	2	195	1,0	0.46	18	179	9,1	<0.001
Yok	15	1000	1,5		29	986	2,9	
<b>Diyabet (n:1210)</b>								
Var	0	96	0,0	0.24	8	88	8,3	0.01
Yok	17	1097	1,5		38	1076	3,4	
<b>Kardiyovasküler Hastalık</b>								
Var	2	228	0,9	0.35	20	210	8,7	<0.001
Yok	15	966	1,5		27	954	3,4	

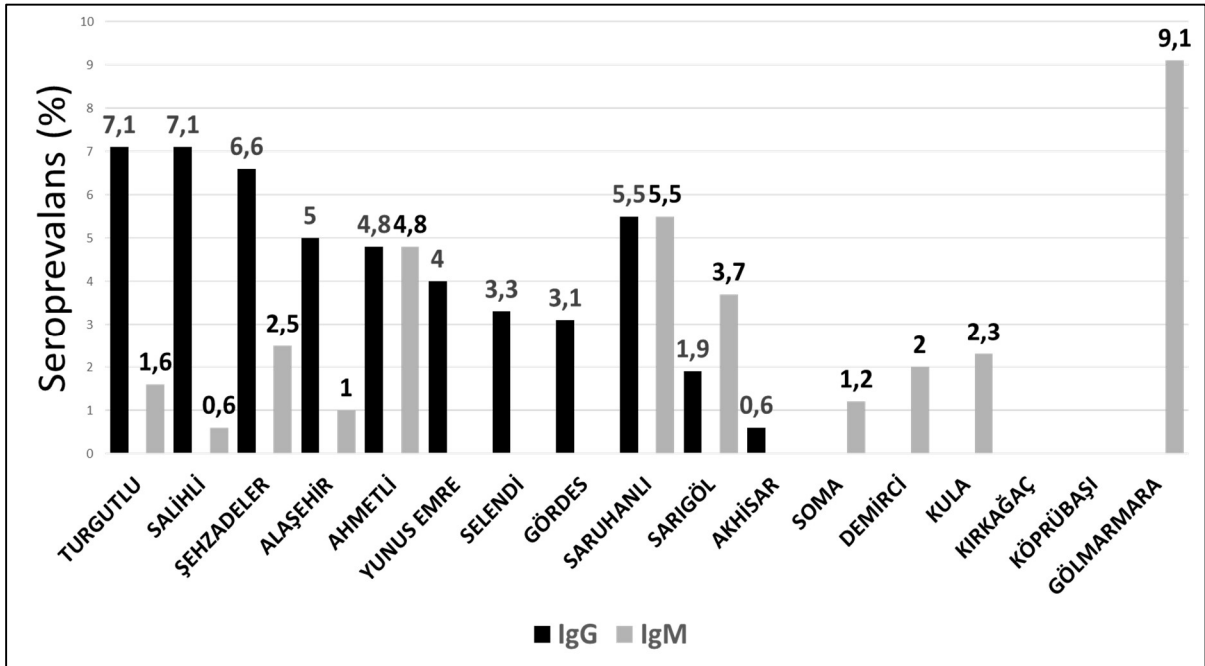
#### 4.3.2. Manisa İli ilçelerindeki BNV seroprevalansı

Araştırma grubu Manisa ili sınırları içerisinde 17 ilçede ikamet etmekteydi. BNV IgM ve IgG antikor taramasında bazı ilçelerde seroprevalansın yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 4.8) (Grafik 4.3).

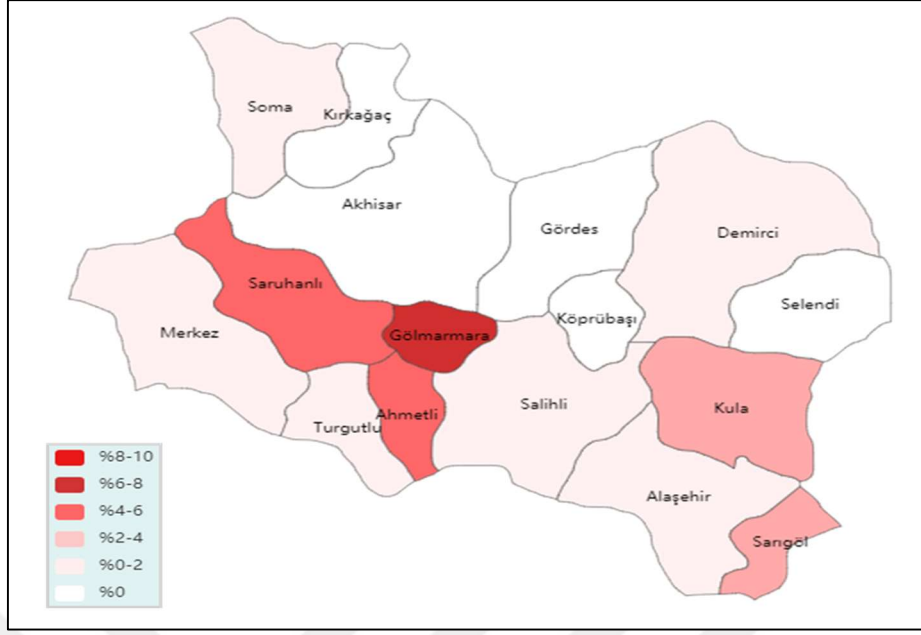
Bu bulgularla birlikte Manisa ili ilçelerine göre seroprevalans haritası oluşturuldu (Şekil 4.1, Şekil 4.2). Ahmetli, Alaşehir, Salihli, Turgutlu ve merkez ilçelerdeki (Şehzadeler, Yunus Emre) BNV IgG seroprevalansının diğer ilçelerden yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.8) (Grafik 4.3). Bu ilçeler coğrafi haritalar üzerinden işaretlenerek, ilçelerin nispeten düşük rakımlı Gediz ve Bakırçay nehir yataklarında yer aldıkları görüldü (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3). BNV IgM seroprevalansın ise, Gölarmara ilçesinde %9,1 olarak en yüksek değere sahip olduğu görüldü. Ancak, bu ilçeden gelen örnek sayısı çok azdı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** İlçelere göre BNV IgM ve IgG seroprevalansı (%)

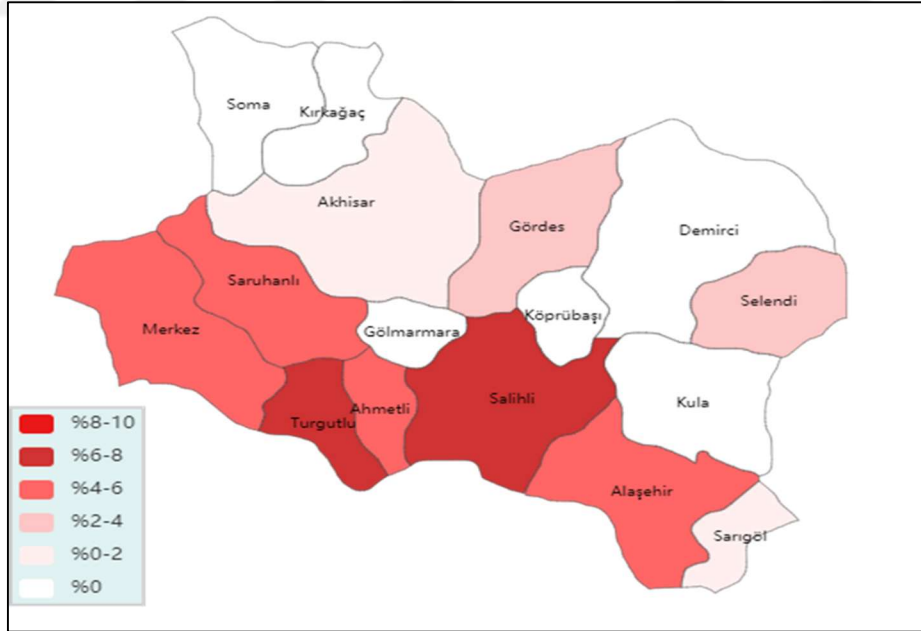
	BNV IgM			BNV IgG		
	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)
Ahmetli	1	20	4,8	1	20	4,8
Akhisar	0	160	0	1	160	0,6
Alaşehir	1	100	1,0	5	96	5,0
Demirci	1	50	2,0	0	51	0
Gölmarmara	1	10	9,1	0	11	0
Gördes	0	32	0	1	31	3,1
Kırkağaç	0	25	0	0	25	0
Köprübaşı	0	13	0	0	13	0
Kula	1	43	2,3	0	44	0
Salihli	1	154	0,6	11	144	7,1
Sarıgöl	2	52	3,7	1	53	1,9
Saruhanlı	3	52	5,5	3	52	5,5
Selendi	0	30	0,0	1	29	3,3
Soma	1	83	1,2	0	84	0
Şehzadeler	3	118	2,5	8	113	6,6
Turgutlu	2	124	1,6	9	117	7,1
Yunus Emre	0	149	0	6	143	4,0
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>1197</b>	<b>1,4</b>	<b>47</b>	<b>1185</b>	<b>3,8</b>



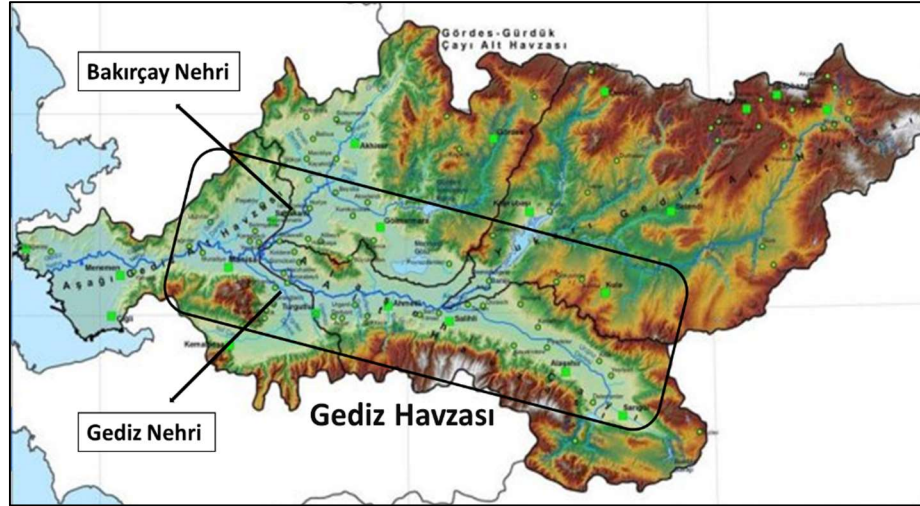
**Grafik 4.3.** İlçelere göre BNV IgG ve IgM seroprevalansı



Şekil 4.1. Manisa İli ilçelerindeki BNV IgM seroprevalans haritası (%) (<https://paintmaps.com/> internet adresinden oluşturulmuştur)



Şekil 4.2. Manisa İli ilçelerindeki BNV IgG seroprevalans haritası (%) (<https://paintmaps.com/> internet adresinden oluşturulmuştur)



Şekil 4.3.. Manisa İli coğrafi haritası (<https://kentstratejileri.com/2018/01/08/gedizbakircay-havzasi-surdurulebilir-kalkinma-stratejisi-1/> internet adresinden alınmıştır)

#### 4.3.3. Rakım ve Nüfus Yoğunluğuna Göre BNV IgM ve IgG seroprevalansı

Araştırma grubunun ikamet ettiği ilçelerin medyan rakım değeri 132 m hesaplanarak, bu değerin altında ve üzerinde olmak üzere ilçeler iki gruba ayrıldı. Median rakım değeri 132 m altında olan ilçelerin 132 m üzerinde olan ilçelere göre BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p:0.02$ ). Her iki antikör seroprevalansı açısından nüfus yoğunluğu  $80 \text{ kişi/km}^2$  üzerinde olan ilçelerle  $80 \text{ kişi/km}^2$  altında olan ilçeler arasında fark saptanmadı ( $p:0.17$ - $p:0.97$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Rakım ve nüfus yoğunluğuna göre seroprevalans (%)

	BNV IgM				BNV IgG			
	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	p	Pozitif	Negatif	Seroprevalans (%)	p
<b>Rakım (m)</b>								
>132	5	385	1.3	0.84	8	382	2.1	<b>0.02</b>
<132	12	831	1.4		39	804	4.6	
<b>Nüfus Yoğunluğu (kişi/km<sup>2</sup>)</b>								
>80	7	699	1.0	0.17	27	679	3.8	0.97
<80	10	517	1.9		20	507	3.8	



#### 4.3.4. Bağımsız risk faktörlerinin çok değişkenli analizle incelenmesi

Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak BNV IgG seroprevalansını öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon matrisi incelemesinde kronik hastalık varlığı değişkeni diğer kronik hastalıklarla (HT, DM ve KVH) yüksek derecede korele bulunduğundan ( $>0.6$ ), çok değişkenli analizden çıkarıldı. Hosmer-Lemeshov testi model uyumunun değerlendirilmede kullanıldı ve modelin prediksyon değerinin yüksek olduğu gözlemlendi ( $p:0.224$ )

Çok değişkenli analiz sonucunda; yaşın 1 birim artışının 1.049 kat, yıllık kişi başı eş değer gelirin 3265 TL altında olmasının 3.214 kat, rakımın 132 m ve altında olmasının ise 3.213 kat anlamlı olarak daha fazla seroprevalans risk artışına neden olduğu gözlemlendi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan; öğrenim durumu, tuvaletin hanedeki konumu, HT, DM, KVH varlığı bağımsız değişkenlerinin çok değişkenli analizde anlamlılıklarını yitirdikleri gözlemlendi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** BNV IgG seroprevalansını etkileyen faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi

Bağımsız Değişken	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 GA*	p	OR	%95 GA*	p
<b>Yaş</b>						
Sürekli	1.052	1.035-1.069	<0.001	1.049	1.025-1.073	<0.001
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın/Erkek	1.245	0.694-2.233	0.463			
<b>Yerleşim Yeri</b>						
Çevre/ Merkez	1.541	0.812-2.924	0.185			
<b>Öğrenim Durumu</b>						
Ortaokul ve üzeri/ ilkokul mezunu ve altı	3.803	1.688-8.572	0.001	1.382	0.540-3.542	0.500
<b>Yıllık Kişi Başı Eşdeğer Gelir (TL)</b>						
>3265 / ≤ 3265	1.991	1.051-3.770	0.048	3.214	1.534-6.731	0.002
<b>Tuvaletin Hanedeki Konumu</b>						
İçeride/ Dışında	2.215	1.213-4.043	0.013	1.594	0.803-3.166	0.183
<b>Kronik Hastalık</b>						
Yok/Var	3.097	1.713-5.599	<0.001			
<b>HT</b>						
Yok/Var	3.419	1.859-6.288	<0.001	0.995	0.192-5.146	0.995
<b>DM</b>						
Yok/Var	2.574	1.165-5.688	0.023	1.481	0.593-3.699	0.400
<b>KVH</b>						
Yok/Var	3.365	1.852-6.115	<0.001	1.014	0.207-4.964	0.986
<b>Rakım (m)</b>						
>132 / ≤132	2.316	1.072-5.005	0.027	3.213	1.265-8.158	0.014
<b>Nüfus Yoğunluğu (kişi/km<sup>2</sup>)</b>						
≤80 / >80	1.008	0.559-1.818	0.878			

\*%95 Güven Aralığı

## 5. TARTIŞMA

Batı Nil virüsü 1937 yılında keşfedildiğinden beri, ilk görüldüğü coğrafi bölgenin dışına çıkmış ve Antartika hariç tüm kıtalarda insan enfeksiyonlarına neden olmuştur. İklim değişikliği ve çevresel koşullara ayak uydurabilmesi, virüsü dünya genelinde en yaygın arboviral nörolojik enfeksiyon etkeni konumuna getirmiştir (171). Son yıllarda, dünyanın farklı bölgelerinde geniş çaplı BNV salgınlarının ortaya çıkması ve virüsün ülkemizde de endemik olması toplum sağlığı için risk taşıdığını göstermektedir.

Virüsün son yıllarda yalnızca yaygınlığında değil, aynı zamanda deneysel koşullarda yapılan çalışmalarda virülansında da artış olduğu gösterilmiştir (72, 172-174). Buna karşın; hastalığın laboratuvar tanısında çapraz reaksiyonlardan kaynaklanan güçlükler ve tedavi seçeneklerindeki kısıtlılıklar halen devam etmekte, insanlarda kullanılacak onaylanmış bir aşı henüz bulunmamaktadır (69). Bu nedenle, dünyada ve ülkemizde yapılacak çalışmalardan elde edilecek epidemiyolojik verilere ve bu verilerden yola çıkarak oluşturulacak korunma önlemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada, ülkemizde toplum tabanlı olarak yapılan BNV seroprevalans çalışmalarından biri olarak Manisa ili için epidemiyolojik veriler elde edilmiştir.

Ülkemizde BNV ve arboviral enfeksiyon etkenlerinin epidemiyolojisini araştıran ilk çalışmalardan biri 1964 yılında Heperkan ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür. Araştırmacılar, hemagglütinasyon inhibisyon (Hİ) yöntemiyle İzmir’de %6.4, Diyarbakır’da %40.4, Adana’da %57.0 oranında ve Erzurum’da ise 2 kişide BNV antikoru yanıtı saptadıklarını bildirmişlerdir (175). Meço ve arkadaşları tarafından 1977 yılında; Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nden toplanan toplam 937 örnekte Hİ yöntemiyle %41.8 oranında BNV antikoru pozitifliği saptanmıştır (176). İzmir bölgesinde Serter ve arkadaşlarının 1979 yılında yürüttükleri bir çalışmada ise, 1074 insan serumunda %29.1 oranında Hİ yöntemiyle BNV antikoru saptanmıştır (177). Her üç çalışmada kullanılan Hİ yönteminin performansını değerlendiren bir çalışmada arbovirüslerin saptanmasında ileri düzeyde çapraz reaksiyonlarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (178). Bu nedenle, bu çalışmalarda elde edilen yüksek seroprevalans değerlerinin antijenik çapraz reaksiyonlardan kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda ülkemizde BNV varlığını araştıran, daha özgül ve duyarlı test yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar yürütülmüştür. Özkul ve arkadaşlarının 2005 yılında PRNT yöntemiyle 8 farklı ilde, insan ve 5 farklı memeli türüyle yaptıkları çalışmada, büyükbaş hayvanlarda

%4.0, köpeklerde %37.7, atlarda %13.5, katırlarda % 2.5, koyunlarda % 1.0, insanlarda ise %20.4 oranında nötralizan antikor saptanmış, virüsün geniş memeli yelpazesini etkilediği gösterilmiştir (179). Şanlıurfa bölgesinde 2007 yılında BNV'yi ve vektörlerinin varlığını moleküler ve PRNT yöntemleriyle saptamayı amaçlayan bir çalışmada; *Culex* ve *Aedes* sivrisinek türlerinin varlığı saptanmış, ancak bu vektörlerde BNV saptanmamıştır. Aynı bölgede iki Devlet Hastanesi'nden alınan 181 insan serum örneğinde IFA ve PRNT yöntemleri kullanılarak sırasıyla, %16 ve %9.5 oranında antikor pozitifliği saptanmıştır (7, 180). Karakoç ve arkadaşlarının 2009 yılında Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Zergan Nehri kıyısındaki köylerde 307 şüpheli insan olgusunda ELISA yöntemi yaptıkları taramada %25 oranında BNV antikor saptanmıştır. Aynı çalışmada, Mikronötralizasyon Testi (MNTA) ile pozitif örneklerin %17'sinde antikor varlığı doğrulanmıştır (181).

Ülkemizdeki potansiyel vektörlerde, çeşitli memeli ve kuş türlerinde BNV enfeksiyonlarının sıklığını ve dağılımını araştıran bir çalışma, 2011-2013 yılları arasında Türkiye genelinde 15 ilde ayrıca Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nin 4 ilçesinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada; BNV maruziyeti Mersin, Şanlıurfa, Van ve Kars illerinden gelen insan, at, koyun ve ördeklere ait örneklerde nötralizan antikorların tespiti ile belirlenmiş, toplam 1180 örneğin %10,5'inde antikor saptanmıştır. Mersin, Adana ve Muğla illerinde insan ve at örneklerinde BNV RNA aranmış, 522 örneğin yalnızca atlarda olmak üzere %5.9'unda BNV RNA gözlenmiştir. Bu bulgular Güneydoğu ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde de yaygın bir BNV aktivitesine işaret etmiştir (9).

Ülkemizde klinik bulguları olan hastalarda BNV varlığını veya antikor yanıtını araştıran çalışmalar da yürütülmüştür. Ergünay ve arkadaşlarının, Ankara'da 2010 yılında kültür ve moleküler yöntemlerle herhangi bir etken saptanmamış 87 aseptik menenjit ve ensefalit ön tanılı hastanın BOS örneklerinde yaptıkları çalışmada hastaların %9.2'sinde özgül IgM, %3.2'sinde ise özgül IgG antikorları saptanmıştır. Bu örneklerde yapılan rt-PCR incelemesinde ise BNV varlığı gösterilememiştir (182).

Kalaycıoğlu ve arkadaşları, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 2010 ve 2011 yıllarında yürütülen BNV rutin sürveyansında ön tanılı hasta örneklerinde yaptıkları çalışmada 12 doğrulanmış, 35 olası olgu tanımladıklarını bildirmişlerdir. Yazarlar, olguların büyük oranda ülkenin batı kesiminde yerleşmiş olmasına dayanarak bu bölgelerde BNV'nin endemik olduğunu vurgulamışlardır (6).

Bir başka çalışmada 2012 yılında Ankara ve İzmir'deki 2 üniversite hastanesinde Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonu ön tanısı almış hastaların toplam 258 BOS örneği incelenmiş, 2 olguda BNV MSS enfeksiyonu saptanmıştır (183).

Bu sonuçlar ülkemizde virüsün vektör, insan ve diğer memelilerde olmak üzere geniş bir canlı çeşitliliğinde ve coğrafi alanda görüldüğünü göstermektedir. Son yıllarda artan olgu bildirimleri ile birlikte düşünüldüğünde BNV'nin ülkemizde de salgın potansiyeli taşıdığı öngörülebilir.

Bizim çalışmamız toplum tabanlı bir seroprevalans araştırmasıdır. Örnekler, Manisa ili genelinden; toplam 17 ilçede Aile Hekimi Bilgi Sistemine (AHBS) kayıtlı 2 yaş üzeri 1.317.917 kişi üzerinden basit rastgele örnekleme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızda minimum örnek büyüklüğü sağlanıp, örneğe seçilen kişilerin toplumla benzer olduğu görüldüğünden, araştırma grubunun 2014 yılındaki Manisa toplumunu yansıttığı düşünülmektedir. Bu sayede saptadığımız bulgular topluma genelleştirilebilir bir özellik taşımaktadır. Araştırmada ayrıca; yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, kronik hastalık varlığı, nüfus yoğunluğu, rakım, öğrenim, meslek ve gelir durumu gibi farklı risk faktörleri ile BNV seroprevalansı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Flavivirüsler arasında görülen antijenik çapraz reaksiyon IgM'de daha fazla olmak üzere her iki antikorda da görülebilmektedir (48). Bu nedenle, saptanan antikor yanıtlarının PRNT gibi antikor doğrulama yöntemleriyle doğrulanması gerekir (49). Çalışmamızda Manisa toplumundaki BNV seroprevalansının saptanması amacıyla, serum örneklerinde yalnızca ELISA yöntemi ile BNV antikor varlığı tarandı. Pozitif ve belirsiz saptanan örnek sonuçları çalışmanın bir kısıtlılığı olarak doğrulanmadı. Bu nedenle çapraz reaksiyon olasılıklarını azaltmak amacıyla belirsiz olarak yorumlanan sonuçlar istatistiksel değerlendirmede negatif olarak kabul edildi.

Araştırmaya katılan 1233 katılımcının sonuçları incelendiğinde BNV IgM antikor yanıtının 17, BNV IgG antikor yanıtının ise 47 serum örneğinde pozitif olduğu görüldü. Buna göre araştırma bölgemizde BNV IgM seroprevalansı %1.4, BNV IgG seroprevalansı ise %3.8 olarak saptandı. Çözümleyici analizlerde; risk faktörleri ve BNV IgM seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki görülmezken, BNV IgG seroprevalansını yaş, gelir düzeyi ve yaşam alanlarındaki rakım değerlerinin etkilediği görüldü.

Gazi ve arkadaşları, 2015 yılında araştırmayı yürüttüğümüz Manisa ilinin kırsal kesiminde 7 ilçeyi kapsayacak bir seroprevalans çalışması gerçekleştirilmiştir. Örnekler merkeze en az 10 km uzaklıkta ve nüfusu 1000'in üzerinde olan 10 köyde yaşayan 18 yaş üzeri kişilerden rastgele örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. ELISA yöntemiyle yapılan taramada pozitif bulunanlar örneklerle ayrıca IFA testi de çalışılmıştır. Araştırmaya alınan toplam 324 örnekte BNV seroprevalansı %4.3 olarak bulunmuştur (184). Bu çalışmadaki seroprevalans değeri bizim saptadığımızdan yüksektir. Bassal ve arkadaşları yaş grubu arttıkça seroprevalansta da artış gözlemiş, 0-9 yaş grubuna göre daha yüksek yaş gruplarında seroprevalansın yüksek olduğunu bildirmişlerdir (185). Gazi ve arkadaşlarının buldukları seroprevalans değerinin bizim sonuçlarımıza göre yüksek olması yalnızca 18 yaş üstü kişilerin çalışmaya dahil edilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Bunun yanında, Manisa'daki diğer ilçelerin ve nüfusun yoğun olduğu kentsel yerleşim bölgelerinin bu çalışmada dışlanmış olması da farkın ortaya çıkışına katkısı olabilir.

Dünya genelinde yürütülen seroprevalans çalışmalarına bakıldığında; seroprevalans İran'da küme örnekleme yöntemi ve ELISA kullanılarak 15-65 yaş aralığında %11.0 (186), Mısır'da rastgele örnekleme yöntemi ve PRNT kullanılarak tüm yaş gruplarında ortalama %24 olarak bildirilmiştir (187). Bu değerler bizim sonuçlarımızdan oldukça yüksektir. Buna karşın, Yunanistan'da ülke geneli nüfustan rastgele örnekleme yöntemi ve ELISA-PRNT testleri ile tüm yaş gruplarındaki ortalama seroprevalans sırasıyla, %2.1 ve %1.5 ile araştırmamızdan daha düşük bulunmuştur(188). Tüm bu çalışmalar BNV seroprevalansının ülke ve bölgeler arasında farklılık gösterdiğine işaret etmektedir.

Ülkemizde BNV taraması sağlıklı kan donörleri ile yapılan çalışmalarla da değerlendirilmiş, 2010-2015 yılları arasında İç Anadolu bölgesinde ELISA yöntemiyle yapılan 3 farklı çalışmada sırasıyla 2821, 2516, 1200 serum örneğinde BNV seropozitifliği %2.4, %0.99, %1.6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların ilkinde ELISA'ya ek olarak çalışılan PCR ile virüs saptanmazken, diğer ikisinde PRNT yöntemi ile pozitif bulunan örneklerin yaklaşık olarak yarısında özgül antikor varlığı doğrulanmıştır (8, 189, 190). İzmir'de 438 kan donörü ile yapılan diğer bir çalışmada ise ELISA ile seroprevalans %2.5 olarak bulunmuştur (191). Kan donörleri genellikle kendilerini sağlıklı hissedenden genç ve erişkin bireylerden oluşmaktadır. Bununla birlikte, kan donörü adaylarının donasyon öncesi muayenelerinde hastalık veya enfeksiyon bulgusu saptanması durumunda bu kişiler kan örneği alınmadan önce geçici veya kalıcı olarak donasyondan çıkarılmaktadır (192). Kan donörlerinde ELISA yöntemiyle yapılan

BNV tarama çalışmalarında bulunan seroprevalans değerleri bizim bulduğumuz %3.8 seroprevalans değerinin altındadır. Bu fark, tıbbi nedenlerle kan donörü olamayacak ve 65 yaş üstü kişilerin de araştırmamızda yer almasından kaynaklanmış olabilir.

Araştırmamızda yaş artışının BNV IgG seroprevalansını anlamlı olarak arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ). Çok değişkenli analizle incelendiğinde yaştaki bir birim artışının riski 1.049 kat, 50 yaş üzerinde olmanın ise riski 3.5 kat arttırdığı gözlemlendi. Benzer olarak Karakoç ve arkadaşlarının çalışmasında çok değişkenli analizde 50 yaş üzerinde olmanın seroprevalans riskini 5.2 kat arttırdığı gözlenmiş (181), Gazi ve arkadaşları 50 yaş üzerinde olmanın seropozitiflik için risk faktörü olduğunu belirtmiş (184), Kılınç ve arkadaşları ise kan donörlerinde yaş grubu arttıkça seroprevalansın anlamlı olarak arttığını saptamışlardır (193).

ECDC'nin yıllık verilerine göre, BNV enfeksiyonu erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (E/K Oranı:1.8) (101). Araştırmamızda BNV IgG seroprevalansı benzer olarak erkeklerde daha yüksek bulunmakla birlikte (E/K Oranı:1.23), cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p:0.46$ ). Benzer bir sonuç Hadjichristodoulou ve arkadaşlarının 3962 örnekte yaptıkları çalışmada ortaya çıkmıştır. Seroprevalans erkeklerde yine daha yüksek bulunmuş, ancak cinsiyetler arası anlamlı fark gözlenmemiştir (188).

Araştırma grubumuzda bağımsız risk faktörü olarak HT, DM veya KVH'e sahip olanlarda BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ,  $p:0.01$ ,  $p<0.001$ ). Yaş ve diğer değişkenlere göre düzeltildiğinde bu faktörlerin anlamlılıklarını yitirdiği gözlemlendi (Tablo 4.10). Risk faktörlerini inceleyen çalışmalar; HT ve DM'yi BNV'nin neden olduğu nöroinvaziv hastalık ve ölümle ilişkili bulmuş (142-144), buna ek olarak KVH'nin nöroinvaziv hastalık riskini arttırabileceği, kronik böbrek yetmezliğinin, Hepatit C enfeksiyonunun ve immünsüpresyonun BNV enfeksiyonu gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir (144). Araştırma grubumuzda katılımcıların sadece HT, DM ve KVH özgeçmiş bilgilerine sahip olduğumuzdan çalışmanın bir kısıtlılığı olarak, BNV'nin bir risk faktörü olarak diğer hastalıklarla olan ilişkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca, katılımcıların geçmişine yönelik anamnezlerinde nöroinvaziv hastalık ile ilgili herhangi bir bilgi olmadığından, bu risk faktörlerine sahip olan grubun kaçında nöroinvaziv hastalık veya ölüm geliştiği de bilinmemektedir.

Araştırma bölgemizdeki BNV seroprevalansının ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalara göre yüksek bulunması Manisa ilinin coğrafi özelliklerine de bağlı olabilir. İlin

büyük bir bölümü Gediz Havzası içerisinde yer almakta, bu havzada Gediz ve Bakırçay gibi önemli iki nehrin yanı sıra üç baraj ve çok sayıda akarsu bulunmaktadır (194). Manisa ili genelinde sivrisinek türlerini ve mevsimsel değişimi araştıran bir çalışmada virüsün yayılımına neden olabilecek *Culex* türlerinden 3'ü (*Culex pipens*, *Culex martinii*, *Culex deserticola*) yaygın olarak saptanmış, *Culex pipens*, *Culex martinii*'nin baskın tür olduğu belirtilmiştir (99). Aynı zamanda bu havza üzerinde yaklaşık 288 farklı kuş türü gözlemlenmiş olup, göç mevsimlerinde sayılarında değişiklikler gözlenmektedir (195).

Vektör sivrisinek türlerinin varlığı coğrafi koşullardan ve rakımdan etkilenmektedir. Düşük rakımlı bölgelerde yüksek rakımlı bölgelere göre vektörler daha yaygın bulunmaktadır (155). Araştırmalarda düşük rakımlı bölgelerde viral yayılımın daha sık görüldüğü (156), dağlık alanlarda riskin azaldığı gözlemlenmiştir (160). Bu gözlemi destekleyen bir veri olarak; araştırma bölgemizdeki ilçeler, medyan rakım değeri olan 132 m'nin altında ve üzerinde olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldığında, rakımı 132 m altında olan ilçelerde BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p:0.02$ ). Çok değişkenli analizde de bu anlamlılık devam etti ve rakımı 132 m altında olan bölgelerde yaşayanlarda seropozitiflik riskinin 3,2 kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4.10).

Romanya (1996) ve New York (2002) salgınları virüsün sadece nehir yatakları ve kırsal bölgelerde değil, kentsel alanda da uygun koşullar bulunduğu yayılabildiğini göstermiştir (18, 23). Bu bilgiye ek olarak son yıllarda kentsel alanlarda virüsün görülme riskinin arttığı bildirilmiş (160), kentsel alanlar ile vektör popülasyonu arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur (196). Bizim araştırmamızda ise, katılımcıların yerleşim yerlerine göre; çevre ve merkez ilçelerde yaşama durumlarının BNV IgM ve IgG seroprevalansını etkilemediği görüldü ( $p:0.47$ ,  $p:0.18$ ). Bu durum, araştırma bölgemizde yer alan merkez ilçeler ve bazı çevre ilçelerin aynı havza (Gediz Havzası) içerisinde yer almalarından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Nüfus yoğunluğu ve konut yoğunluğu artışının vektör dağılımı ve artışına neden olduğu (158, 196) bu durumun virüsün coğrafi dağılımını arttırarak etkilediği gösterilmiştir (160). Araştırma bölgemizdeki ilçeler medyan nüfus yoğunluk değeri olan 80 kişi/km<sup>2</sup> değerinin üzerinde ve altında olmak üzere iki gruba ayrıldı, ancak nüfus yoğunluğu açısından seroprevalansta bir fark saptanmadı ( $p:0.97$ ). Araştırmamızdaki diğer bir kısıtlılık nüfus yoğunluğu hesaplamasının; ilçe nüfuslarının yüzölçümlerine bölünmesiyle kaba bir şekilde elde edilmiş olmasıdır. Detaylı bir nüfus yoğunluğu haritası oluşturulabilseydi, yoğunluğu fazla



olduğu tahmin edilen ilçe merkezleri ile yoğunluğu az olduğu düşünülen kırsal bölgeler arasında seroprevalans farkı olup olmadığı daha sağlıklı bir şekilde incelenebilirdi.

Ekonomik ve sosyal değişkenler de aynı zamanda BNV için risk faktörü olarak görülmektedir. Gelir durumu düşük olan bölgelerde vektör aktivitesinde artış (158), BNV seroprevalansı (157) ve nöroinvaziv hastalık gelişim riski (159) diğer bölgelere göre yüksek bulunmuştur. Bu bölgelerdeki evlerin eski olmasının da vektörler için uygun üreme alanları oluşturabileceği bildirilmiştir (158). Araştırmamızda kişi başı eşdeğer yıllık gelir OECD formülü ile 2014 yılı için hesaplandı; geliri 3265 TL altında olanlarda, 3265 TL üzerinde olanlara göre BNV IgG seroprevalansı anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.03). Tuvaletin hanedeki konumu yoksulluk belirtecine ek olarak vektör teması için bir risk faktörü oluşturduğu düşünüldü; hane dışında tuvaleti olanlarda hane içerisinde olanlara göre BNV IgG seroprevalansı yüksek bulundu (p:0.01) (Tablo 4.6). Ancak çok değişkenli modelde bu anlamlılığın kaybolduğu gözlemlendi. Çalışmadaki bu veriler bir arada değerlendirildiğinde önceki yayınlarda belirtilen sosyoekonomik faktörlerin BNV enfeksiyon gelişiminde ülkemizde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Öğrenim durumunun hastalık ve bulaş yolları hakkında bilgi sahibi olmada etkileri bildirilmiştir (197). Ayrıca, Rios ve arkadaşları öğrenim düzeyi düşük olanlarda BNV ve SLE virüsünün daha fazla nöroinvaziv hastalık geliştirdiğini göstermiştir (159). Araştırma grubumuzda da öğrenim düzeyi düşüğe BNV IgG seroprevalansının anlamlı olarak arttığı saptandı (p<0.001). Özellikle, okuryazar olmayan, sadece okuryazar olan veya ilköğretim mezunu erişkinlerde bu fark belirgindi (Tablo 4.6).

Romanya'da 1996 yılında gerçekleşen salgının incelenmesinde BNV'ye bağlı nöroinvaziv hastalık gelişen olguların asemptomatik seropozitif kişilere göre açık alanda daha çok zaman geçirdikleri saptanmış (8 saat, 3,5 saat), buna vektörle temas süresinin ve sayısının artmasının neden olabileceği bildirilmiştir. (198). Karakoç ve arkadaşları ise açık alanda daha fazla zaman geçiren; çiftçi, tarım işçisi, işsiz ve tüccarları yüksek riskli meslek grubunda sınıflandırmış, bu grupta seropozitifliği anlamlı olarak yüksek bulmuştur (181). Biz de araştırmamızda dış ortamda çalışan tarım işçileri ve nispeten kötü koşullarda çalışan mavi yakalı işçiler ile diğer meslek grupları arasındaki seroprevalans ilişkisini araştırdık, ancak anlamlı bir fark saptamadık. Araştırma bölgesindeki çalışma koşulları, tarımsal alanların konumu, iklimsel ve coğrafi özellikler gibi diğer değişkenlerin vektör varlığı açısından uygun

olup olmadığı bilinmediğinden çalışmamızda meslek grupları arasında fark gözlemlenmemiş olabilir.



## 6. SONUÇ

Manisa ili genelinde toplum tabanlı gerçekleştirdiğimiz bu araştırmada BNV IgG antikorları ELISA yöntemi ile taranarak seroprevalans %3.8 olarak saptanmış, virüsün bu bölgede dolaşımında olduğu belirlenmiştir.

Seroprevalansın demografik, sosyoekonomik ve ekolojik bir çok değişkene bağlı olarak etkilendiği gözlemlenmiştir. Altta yatan hastalık varlığı, kırsal bölgede yaşamının ve nüfus yoğunluğunun seropozitifliğe bir etkisinin olmadığı; yaş artışı, gelir durumu düşüklüğü ve düşük rakımlı bölgelerde yaşamının ise seropozitifliği anlamlı olarak etkilediği saptanmıştır.

Araştırmamızda düşük rakımlı bölgeler dışında kentsel alanlarda da virüs aktivitesi görülmüş, enfeksiyona karşı mücadelede alınacak önlemlerin başında vektörlerin çoğalmasını engelleyecek girişimlerin ön planda geldiği görülmüştür. Bunun yanında, gelecekteki olası olgu ve salgınları tahmin etmede ekonomik faktörlerin de etkili olduğu, toplumdaki düşük gelirli kesimin daha fazla risk altında olduğu görülmüştür.

Tüm bu değişkenlerin seroprevalans ve hastalık gelişimine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, doktorlar, entomologlar ve veteriner hekimler arasında yapılacak iş birliği ve kurulacak olan geniş bir sürveyans ağı etkili ve zamanında müdahalenin temel taşı olacaktır. Araştırma verilerimizin toplumdaki BNV seroprevalans oranlarını yansıttığını düşünerek, ülkemiz veri tabanına fayda sağlayacağını ümit etmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Medical Microbiology, 7th Edition, by Dr. Patrick R. Murray, Dr. Ken S. Rosenthal, and Dr. Michael A. Pfaller. 2013 s:550.
2. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A Neurotropic Virus Isolated from the Blood of a Native of Uganda<sup>1</sup>. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1940;s1-20(4):471-92.
3. Clinical Virology-Amer Society for Microbiology (2016) Douglas D. Richman, Richard J. Whitley, Frederick G. Hayden S:1288.
4. WHO | West Nile Virus [02.08.2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>.
5. Sampathkumar P. West Nile virus: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. Mayo Clin Proc. 2003;78(9):1137-43; quiz 44.
6. Kalaycioglu H, Korukluoglu G, Ozkul A, Oncul O, et al. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. Euro Surveill. 2012;17(21).
7. Ergunay K, Ozer N, Us D, Ozkul A, et al. Seroprevalence of West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in southeastern Turkey: first evidence for tick-borne encephalitis virus infections. Vector Borne Zoonotic Dis. 2007;7(2):157-61.
8. Ergunay K, Saygan MB, Aydogan S, Menemenlioglu D, et al. West Nile virus seroprevalence in blood donors from Central Anatolia, Turkey. Vector Borne Zoonotic Dis. 2010;10(8):771-5.
9. Ergunay K, Gunay F, Erisoz Kasap O, Oter K, et al. Serological, molecular and entomological surveillance demonstrates widespread circulation of West Nile virus in Turkey. PLoS neglected tropical diseases. 2014;8(7):e3028-e.
10. Bernkopf H, Levine S, Nerson R. Isolation of West Nile virus in Israel. J Infect Dis. 1953;93(3):207-18.
11. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. Ann N Y Acad Sci. 2001;951:117-26.
12. Hurlbut HS, Rizk F, Taylor RM, Work TH. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. Am J Trop Med Hyg. 1956;5(4):579-620.
13. Philip C, Smadel J. Transmission of West Nile virus by infected Aedes albopictus. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1943;53(1):49-50.
14. Work TH, Hurlbut HS, Taylor RM. Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. Am J Trop Med Hyg. 1955;4(5):872-88.
15. Hayes C. West Nile fever. West Nile fever. 1989:59-88.
16. Joubert L, Oudar J, Hannoun C, Beytout D, et al. [Epidemiology of the West Nile virus: study of a focus in Camargue. IV. Meningo-encephalomyelitis of the horse]. Ann Inst Pasteur (Paris). 1970;118(2):239-47.

17. Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever--a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):643-50.
18. Campbell GL, Ceianu CS, Savage HM. Epidemic West Nile encephalitis in Romania: waiting for history to repeat itself. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;951:94-101.
19. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998;352(9130):767-71.
20. Steele KE, Linn MJ, Schoepp RJ, Komar N, et al. Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City, New York. *Vet Pathol.* 2000;37(3):208-24.
21. Komar N, Panella NA, Burns JE, Dusza SW, Mascarenhas TM, Talbot TO. Serologic evidence for West Nile virus infection in birds in the New York City vicinity during an outbreak in 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(4):621-5.
22. Giladi M, Metzkor-Cotter E, Martin DA, Siegman-Igra Y, et al. West Nile encephalitis in Israel, 1999: the New York connection. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(4):659-61.
23. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 2001;344(24):1807-14.
24. Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic--United States, January-November 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(50):1129-33.
25. Expert consultation on West Nile virus infection Thessaloniki, 25–26 January 2011 [08.12.2019]. Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1106\\_MER\\_WNV\\_Expert\\_Consultation.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1106_MER_WNV_Expert_Consultation.pdf)
26. Joint ECDC/WHO Regional Office For Europe Mission Report-West Nile virus infection outbreak in humans in Romania, 2010, 11–13 October 2010 [07.12.2019]. Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1104\\_MIR\\_West\\_Nile\\_outbreak\\_Romania.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1104_MIR_West_Nile_outbreak_Romania.pdf).
27. Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018 [29.12.2019]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
28. European Centre for Disease Prevention and Control, Weekly updates: 2019 West Nile virus transmission season [26.12.2019]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc>
29. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [08.12.2019]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
30. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol.* 1989;70 ( Pt 1):37-43.
31. Romero-Brey I, Bartenschlager R. Membranous Replication Factories Induced by Plus-Strand RNA Viruses. *Viruses.* 2014;6:2826-57.

32. Mukhopadhyay S, Kim BS, Chipman PR, Rossmann MG, Kuhn RJ. Structure of West Nile virus. *Science*. 2003; 302: 248.
33. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*. 1999;286(5448):2333-7.
34. Diamond MS, Brinton MA (2009) Molecular biology of West Nile virus In: West Nile Encephalitis Virus Infection. Springer. pp. 97-136.
35. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol*. 1990;44:649-88.
36. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, Shin SJ, Sheets RL, et al. 1985. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 229:726–35.
37. Modis Y, Ogata S, Clements D, Harrison SC. A ligand-binding pocket in the dengue virus envelope glycoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(12):6986-91.
38. Rey FA, Heinz FX, Mandl C, Kunz C, Harrison SC. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 Å resolution. *Nature*. 1995;375(6529):291-8.
39. Shirato K, Miyoshi H, Goto A, Ako Y, et al. Viral envelope protein glycosylation is a molecular determinant of the neuroinvasiveness of the New York strain of West Nile virus. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 12):3637-45.
40. Mukhopadhyay S, Kim B-S, Chipman PR, Rossmann MG, Kuhn RJ. Structure of West Nile Virus. *Science*. 2003;302(5643):248-.
41. Zhang Y, Corver J, Chipman PR, Zhang W, et al. Structures of immature flavivirus particles. *Embo j*. 2003;22(11):2604-13.
42. Stadler K, Allison SL, Schalich J, Heinz FX. Proteolytic activation of tick-borne encephalitis virus by furin. *J Virol*. 1997;71(11):8475-81.
43. Zhang Y, Zhang W, Ogata S, Clements D, et al. Conformational changes of the flavivirus E glycoprotein. *Structure*. 2004;12(9):1607-18.
44. Macdonald J, Tonry J, Hall RA, Williams B, Palacios G, Ashok MS, et al. (2005) NS1 protein secretion during the acute phase of West Nile virus infection. *J. Virol*. 79(22):13924-33.
45. Chung KM, Liszewski MK, Nybakken G, Davis AE, Townsend RR, Fremont DH, et al. (2006) West Nile virus nonstructural protein NS1 inhibits complement activation by binding the regulatory protein factor H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103(50):19111-6.
46. Mackenzie JM, Khromykh AA, Jones MK, Westaway EG (1998). Subcellular localization and some biochemical properties of the flavivirus Kunjin nonstructural proteins NS2A and NS4A. *Virology* 245(2):203-15.
47. Kummerer BM, Rice CM. Mutations in the yellow fever virus nonstructural protein NS2A selectively block production of infectious particles. *J Virol*. 2002;76(10):4773-84.

48. Liu WJ, Wang XJ, Clark DC, Lobigs M, Hall RA, Khromykh AA (2006) A single amino acid substitution in the West Nile virus nonstructural protein NS2A disables its ability to inhibit alpha/beta interferon induction and attenuates virus virulence in mice. *J. Virol.* 80(5):2396-404.
49. Gu B, Liu C, Lin-Goerke J, Maley DR, et al. The RNA helicase and nucleotide triphosphatase activities of the bovine viral diarrhea virus NS3 protein are essential for viral replication. *Journal of virology.* 2000;74(4):1794-800.
50. Bazan JF, Fletterick RJ. Detection of a trypsin-like serine protease domain in flaviviruses and pestiviruses. *Virology.* 1989;171(2):637-9.
51. Valiakos. West Nile Virus: Basic Principles, Replication Mechanism, Immune Response and Important Genetic Determinants of Virulence. *Viral Replication, InTech.* 2013.
52. Lin C, Amberg SM, Chambers TJ, Rice CM. Cleavage at a novel site in the NS4A region by the yellow fever virus NS2B-3 proteinase is a prerequisite for processing at the downstream 4A/4B signalase site. *J Virol.* 1993;67(4):2327-35.
53. Guo JT, Hayashi J, Seeger C. West Nile virus inhibits the signal transduction pathway of alpha interferon. *J Virol.* 2005;79(3):1343-50.
54. Shiryayev SA, Chernov AV, Aleshin AE, Shiryayeva TN, Strongin AY. NS4A regulates the ATPase activity of the NS3 helicase: a novel cofactor role of the non-structural protein NS4A from West Nile virus. *The Journal of general virology.* 2009;90(Pt 9):2081-5.
55. Tassaneeritthep B, Burgess TH, Granelli-Piperno A, Trumpfheller C, et al. DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *J Exp Med.* 2003;197(7):823-9.
56. Lee E, Hall RA, Lobigs M. Common E protein determinants for attenuation of glycosaminoglycan-binding variants of Japanese encephalitis and West Nile viruses. *J Virol.* 2004;78(15):8271-80.
57. Davis CW, Nguyen HY, Hanna SL, Sanchez MD, Doms RW, Pierson TC. West Nile virus discriminates between DC-SIGN and DC-SIGNR for cellular attachment and infection. *J Virol.* 2006;80(3):1290-301.
58. Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *Journal of virology.* 2006;80(19):9349-60.
59. Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E. West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection. *Clinical Microbiology Reviews.* 2012;25(4):635-48.
60. Modis Y, Ogata S, Clements D, Harrison SC. Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion. *Nature.* 2004;427(6972):313-9.
61. Chu PW, Westaway EG. Characterization of Kunjin virus RNA-dependent RNA polymerase: reinitiation of synthesis in vitro. *Virology.* 1987;157(2):330-7.
62. Cleaves GR, Ryan TE, Schlesinger RW. Identification and characterization of type 2 dengue virus replicative intermediate and replicative form RNAs. *Virology.* 1981;111(1):73-83.

63. Suthar MS, Diamond MS, Gale M, Jr. West Nile virus infection and immunity. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(2):115-28.
64. Konishi E, Mason PW. Proper maturation of the Japanese encephalitis virus envelope glycoprotein requires cosynthesis with the premembrane protein. *Journal of virology.* 1993;67(3):1672-5.
65. Wengler G, Wengler G. Cell-associated West Nile flavivirus is covered with E+pre-M protein heterodimers which are destroyed and reorganized by proteolytic cleavage during virus release. *J Virol.* 1989;63(6):2521-6.
66. Moesker B, Rodenhuis-Zybert IA, Meijerhof T, Wilschut J, Smit JM. Characterization of the functional requirements of West Nile virus membrane fusion. *J Gen Virol.* 2010;91(Pt 2):389-93.
67. Rodenhuis-Zybert IA, van der Schaar HM, da Silva Voorham JM, van der Ende-Metselaar H, et al. Immature dengue virus: a veiled pathogen? *PLoS Pathog.* 2010;6(1):e1000718.
68. Rizzoli A, Jimenez-Clavero MA, Barzon L, Cordioli P, et al. The challenge of West Nile virus in Europe: knowledge gaps and research priorities. *Euro Surveill.* 2015;20(20).
69. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *International journal of general medicine.* 2014;7:193-203.
70. Hall RA, Scherret JH, Mackenzie JS. Kunjin virus: an Australian variant of West Nile? *Ann N Y Acad Sci.* 2001;951:153-60.
71. Murray KO, Mertens E, Despres P. West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet Res.* 2010;41(6):67.
72. Papa A, Bakonyi T, Xanthopoulou K, Vázquez A, Tenorio A, Nowotny N. Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerging infectious diseases.* 2011;17(5):920.
73. Bakonyi T, Ivanics E, Erdelyi K, Ursu K, et al. Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(4):618-23.
74. Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monachetti A, et al. Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Eurosurveillance.* 2011;16(43):20002.
75. Botha EM, Markotter W, Wolfaardt M, Paweska JT, et al. Genetic determinants of virulence in pathogenic lineage 2 West Nile virus strains. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(2):222-30.
76. Monaco F, Cizmeci S, Polci A, Portanti O, et al. First evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Turkey. *Vet Ital.* 2016;52(1):77-81.
77. Ergunay K, Bakonyi T, Nowotny N, Ozkul A. Close relationship between West Nile virus from Turkey and lineage 1 strain from Central African Republic. *Emerging infectious diseases.* 2015;21(2):352-5.



78. Beasley DW, Li L, Suderman MT, Barrett AD. Mouse neuroinvasive phenotype of West Nile virus strains varies depending upon virus genotype. *Virology*. 2002;296(1):17-23.
79. Bakonyi T, Hubalek Z, Rudolf I, Nowotny N. Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(2):225-31.
80. Lanciotti RS, Ebel GD, Deubel V, Kerst AJ, et al. Complete genome sequences and phylogenetic analysis of West Nile virus strains isolated from the United States, Europe, and the Middle East. *Virology*. 2002;298(1):96-105.
81. Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL, Kovtunov AI, Prilipov AG, Kinney R, et al. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. In: Calisher CH, Griffin DE, editors. *Emergence and Control of Zoonotic Viral Encephalitides*. Vienna: Springer Vienna; 2004. pp. 85–96.
82. Vazquez A, Sanchez-Seco MP, Ruiz S, Molero F, et al. Putative new lineage of west nile virus, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(3):549-52.
83. Fall G, Diallo M, Loucoubar C, Faye O, Sall AA. Vector competence of *Culex neavei* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) from Senegal for lineages 1, 2, Koutango and a putative new lineage of West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(4):747-54.
84. Prow NA, Setoh YX, Biron RM, Sester DP, et al. The West Nile virus-like flavivirus Koutango is highly virulent in mice due to delayed viral clearance and the induction of a poor neutralizing antibody response. *J Virol*. 2014;88(17):9947-62.
85. 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(12):2119-22.
86. Ciota AT, Kramer LD. Vector-virus interactions and transmission dynamics of West Nile virus. *Viruses*. 2013;5(12):3021-47.
87. Fall G, Di Paola N, Faye M, Dia M, et al. Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017;11(11):e0006078-e.
88. European Centre for Disease Prevention and Control | West Nile virus infection | Facts | Factsheet [05.12.2019]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/facts/factsheet-about-west-nile-fever>
89. Dauphin G, Zientara S, Zeller H, Murgue B. West Nile: worldwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2004;27(5):343-55.
90. van der Meulen KM, Pensaert MB, Nauwynck HJ. West Nile virus in the vertebrate world. *Arch Virol*. 2005;150(4):637-57.
91. Thomas LA, Eklund CM. Overwintering of western equine encephalomyelitis virus in experimentally infected garter snakes and transmission to mosquitoes. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960;105:52-5.
92. Mosquito species in which West Nile virus has been detected, United States, 1999-2016 [09.12.2019 ]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/MosquitoSpecies1999-2016.pdf>

93. Turell MJ, Sardelis MR, Dohm DJ, O'Guinn ML. Potential North American vectors of West Nile virus. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;951:317-24.
94. Turell MJ, Sardelis MR, O'Guinn ML, Dohm DJ. Potential vectors of West Nile virus in North America. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2002;267:241-52.
95. Nir Y, Goldwasser R, Lasowski Y, Margalit J. Isolation of West Nile virus strains from mosquitoes in Israel. *Am J Epidemiol.* 1968;87(2):496-501.
96. McIntosh BM JP, Dos Santos I, Meeneham GM (1976). Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (Culex) univittatus* Theobald as vector. *S Afr J Sci* 72: 295.
97. Kilpatrick AM, Kramer LD, Campbell SR, Alleyne EO, Dobson AP, Daszak P. West Nile virus risk assessment and the bridge vector paradigm. *Emerging infectious diseases.* 2005;11(3):425-9.
98. Vogels CBF, Hartemink N, Koenraadt CJM. Modelling West Nile virus transmission risk in Europe: effect of temperature and mosquito biotypes on the basic reproduction number. *Scientific reports.* 2017;7(1):5022-.
99. Muslu H, Kurt O, Ozbilgin A. [Evaluation of mosquito species (Diptera: Culicidae) identified in Manisa province according to their breeding sites and seasonal differences]. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2011;35(2):100-4.
100. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerging infectious diseases.* 2005;11(8):1167-73.
101. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
102. Alten B. Vektör ekolojisi ve Mücadelesi, Birinci Basım, EKİM 1998- ANKARA, s:76
103. Akiner MM, Öztürk M, Başer AB, Günay F, et al. Arboviral screening of invasive *Aedes* species in northeastern Turkey: West Nile virus circulation and detection of insect-only viruses. *PLoS neglected tropical diseases.* 2019;13(5):e0007334-e.
104. Zeller HG, Schuffenecker I. 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 Infect Dis.* 2004;23(3):147-56.
105. World Health Organization. The vector-borne human infections of Europe. WHO, Geneva, Switzerland, 2004. [05.12.2019]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/98765/e82481.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/98765/e82481.pdf).
106. Albayrak H, Ozan E, Kurt M. Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus (CCHFV) but not West Nile virus (WNV) in hard ticks from provinces in northern Turkey. *Zoonoses Public Health.* 2010;57(7-8):e156-60.
107. Rappole JH, Hubalek Z. Migratory birds and West Nile virus. *J Appl Microbiol.* 2003;94 Suppl:47s-58s.

108. Rudolf I, Betášová L, Blažejová H, Venclíková K, et al. West Nile virus in overwintering mosquitoes, central Europe. *Parasites & vectors*. 2017;10(1):452-.
109. World Wide Fund for Nature | Nile Delta flooded savanna [02.12.2019]. Available from: <https://www.worldwildlife.org/ecoregions/pa0904>
110. Birdlife International Asia | Migratory Birds and Flyways - Asia - Wiki [03.12.2019]. Available from: <https://www.birdlife.org/asia/programme-additional-info/migratory-birds-and-flyways-asia-wiki>.
111. Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, et al. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):311-22.
112. Reiter P. West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Eurosurveillance*. 2010;15(10):19508.
113. CDC | West Nile Virus Home | West Nile Virus & Dead Birds [09.12.1019]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/dead-birds/index.html>
114. Banet-Noach C, Simanov L, Malkinson M. Direct (non-vector) transmission of West Nile virus in geese. *Avian Pathol*. 2003;32(5):489-94.
115. Montgomery RR, Murray KO. Risk factors for West Nile virus infection and disease in populations and individuals. *Expert review of anti-infective therapy*. 2015;13(3):317-25.
116. Investigations of West Nile virus infections in recipients of blood transfusions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(43):973-4.
117. Pisani G, Cristiano K, Pupella S, Liumbruno GM. West Nile Virus in Europe and Safety of Blood Transfusion. *Transfusion medicine and hemotherapy : offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2016;43(3):158-67.
118. Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, Dhillon G, et al. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation*. 2014;97(9):881-9.
119. CDC | West Nile Virus [08.12.2019 ]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/index.html>
120. Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding--Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(39):877-8.
121. Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(50):1135-6.
122. Laboratory-acquired West Nile virus infections--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(50):1133-5.
123. Petersen L, Brault A, Nasci R. West Nile Virus: Review of the Literature. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310:308-15.
124. Lim SM, Koraka P, Osterhaus ADME, Martina BEE. West Nile virus: immunity and pathogenesis. *Viruses*. 2011;3(6):811-28.

125. Brenner W, Storch G, Buller R, Vij R, Devine S, DiPersio J. West Nile Virus encephalopathy in an allogeneic stem cell transplant recipient: use of quantitative PCR for diagnosis and assessment of viral clearance. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(4):369-70.
126. Busch MP, Kleinman SH, Tobler LH, Kamel HT, et al. Virus and antibody dynamics in acute west nile virus infection. *J Infect Dis*. 2008;198(7):984-93.
127. *Medical Microbiology, 7th Edition*, by Dr. Patrick R. Murray, Dr. Ken S. Rosenthal, and Dr. Michael A. Pfaller. 2013 s:553.
128. Wang T, Gao Y, Scully E, Davis CT, et al. Gamma delta T cells facilitate adaptive immunity against West Nile virus infection in mice. *J Immunol*. 2006;177(3):1825-32.
129. Ben-Nathan D, Huitinga I, Lustig S, van Rooijen N, Kobiler D. West Nile virus neuroinvasion and encephalitis induced by macrophage depletion in mice. *Arch Virol*. 1996;141(3-4):459-69.
130. Keller BC, Fredericksen BL, Samuel MA, Mock RE, et al. Resistance to alpha/beta interferon is a determinant of West Nile virus replication fitness and virulence. *J Virol*. 2006;80(19):9424-34.
131. Diamond MS. Evasion of innate and adaptive immunity by flaviviruses. *Immunol Cell Biol*. 2003;81(3):196-206.
132. Wang T, Town T, Alexopoulou L, Anderson JF, Fikrig E, Flavell RA. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med*. 2004;10(12):1366-73.
133. Chan-Tack KM, Forrest G. Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005;37(11-12):944-6.
134. Chabierski S, Makert GR, Kerzhner A, Barzon L, et al. Antibody responses in humans infected with newly emerging strains of West Nile Virus in Europe. *PLoS One*. 2013;8(6):e66507.
135. Diamond MS, Mehlhop E, Oliphant T, Samuel MA. The host immunologic response to West Nile encephalitis virus. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:3024-34.
136. Carson PJ, Prince HE, Biggerstaff BJ, Lanciotti R, Tobler LH, Busch M. Characteristics of antibody responses in West Nile virus-seropositive blood donors. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(1):57-60.
137. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses*. 2014;6(2):606-23.
138. Watson JT, Pertel PE, Jones RC, Siston AM, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile Fever. *Ann Intern Med*. 2004;141(5):360-5.
139. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1174-9.

140. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008. *MMWR Surveill Summ.* 2010;59(2):1-17.
141. Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS, Van Gerpen JA, et al. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerging infectious diseases.* 2003;9(7):788-93.
142. Bode AV, Sejvar JJ, Pape WJ, Campbell GL, Marfin AA. West Nile virus disease: a descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1234-40.
143. Jean CM, Honarmand S, Louie JK, Glaser CA. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(12):1918-20.
144. Murray K, Baraniuk S, Resnick M, Arafat R, et al. Risk factors for encephalitis and death from West Nile virus infection. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1325-32.
145. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M. Medical risk factors for severe West Nile Virus disease, United States, 2008-2010. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2012;87(1):179-84.
146. Emig M, Apple DJ. Severe West Nile virus disease in healthy adults. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):289-92.
147. Glass WG, Lim JK, Cholera R, Pletnev AG, Gao JL, Murphy PM. Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection. *J Exp Med.* 2005;202(8):1087-98.
148. Paz S, Semenza JC. Environmental drivers of West Nile fever epidemiology in Europe and Western Asia--a review. *International journal of environmental research and public health.* 2013;10(8):3543-62.
149. Richards SL, Mores CN, Lord CC, Tabachnick WJ. Impact of extrinsic incubation temperature and virus exposure on vector competence of *Culex pipiens quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY).* 2007;7(4):629-36.
150. Turell MJ, O'Guinn ML, Dohm DJ, Jones JW. Vector competence of North American mosquitoes (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *J Med Entomol.* 2001;38(2):130-4.
151. Cardenas VM, Jaime J, Ford PB, Gonzalez FJ, et al. Yard flooding by irrigation canals increased the risk of West Nile disease in El Paso, Texas. *Ann Epidemiol.* 2011;21(12):922-9.
152. Marra PP, Griffing S, Caffrey C, Kilpatrick MA, et al. West Nile virus and wildlife. *BioScience.* 2004;54(5):393-402.
153. Hribar LJ, Smith JM, Vlach JJ, Verna TN. Survey of container-breeding mosquitoes from the Florida Keys, Monroe County, Florida. *J Am Mosq Control Assoc.* 2001;17(4):245-8.
154. Brown HE, Childs JE, Diuk-Wasser MA, Fish D. Ecological factors associated with West Nile virus transmission, northeastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(10):1539-45.

155. Eisen L, Bolling BG, Blair CD, Beaty BJ, Moore CG. Mosquito species richness, composition, and abundance along habitat-climate-elevation gradients in the northern Colorado Front Range. *J Med Entomol.* 2008;45(4):800-11.
156. Liu H, Weng Q. Environmental factors and risk areas of West Nile Virus in southern California, 2007–2009. *Environmental Modeling & Assessment.* 2012;17(4):441-52.
157. Harrigan RJ, Thomassen HA, Buermann W, Cummings RF, Kahn ME, Smith TB. Economic conditions predict prevalence of West Nile virus. *PLoS One.* 2010;5(11):e15437.
158. Lockaby G, Noori N, Morse W, Zipperer W, et al. Climatic, ecological, and socioeconomic factors associated with West Nile virus incidence in Atlanta, Georgia, U.S.A. *J Vector Ecol.* 2016;41(2):232-43.
159. Rios J, Hacker CS, Hailey CA, Parsons RE. Demographic and spatial analysis of West Nile virus and St. Louis encephalitis in Houston, Texas. *J Am Mosq Control Assoc.* 2006;22(2):254-63.
160. Gibbs SE, Wimberly MC, Madden M, Masour J, Yabsley MJ, Stallknecht DE. Factors affecting the geographic distribution of West Nile virus in Georgia, USA: 2002-2004. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2006;6(1):73-82.
161. Dauphin G, Zientara S. West Nile virus: recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine.* 2007;25(30):5563-76.
162. Solomon T, Ooi MH, Beasley DWC, Mallewa M. West Nile encephalitis. *BMJ (Clinical research ed).* 2003;326(7394):865-9.
163. Tilley PA, Fox JD, Jayaraman GC, Preiksaitis JK. Nucleic acid testing for west nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis.* 2006;193(10):1361-4.
164. West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 4 th Revision, June 14, 2013.
165. Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(1):107-8.
166. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1214-7.
167. West Nile virus disease therapeutics | Review of the literature for healthcare providers [26.12.2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/WNV-therapeutics-summary-P.pdf>
168. Escribano-Romero E, Jimenez de Oya N, Domingo E, Saiz JC. Extinction of West Nile Virus by Favipiravir through Lethal Mutagenesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(11).
169. De Filette M, Ulbert S, Diamond M, Sanders NN. Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Vet Res.* 2012;43:16.
170. TÜİK | Eşdeğerlik Ölçeği [01.12.2019 ]. Available from: [http://www.tuik.gov.tr/MicroVeri/GYKA\\_2011/turkce/metaveri/tanim/essdeggerlik-oelcceggi/index.html](http://www.tuik.gov.tr/MicroVeri/GYKA_2011/turkce/metaveri/tanim/essdeggerlik-oelcceggi/index.html)

171. Chancey C, Grinev A. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. 2015;2015:376230.
172. Brault AC, Langevin SA, Ramey WN, Fang Y, et al. Reduced avian virulence and viremia of West Nile virus isolates from Mexico and Texas. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;85(4):758-67.
173. Chowdhury P, Khan SA, Dutta P, Topno R, Mahanta J. Characterization of West Nile virus (WNV) isolates from Assam, India: insights into the circulating WNV in northeastern India. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*. 2014;37(1):39-47.
174. Frost MJ, Zhang J, Edmonds JH, Prow NA, et al. Characterization of virulent west nile virus kunjin strain, australia, 2011. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(5):792.
175. Heperkan Y, Arı A. A study on the presence of arbor-virus infection in Turkey. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*;1964;XXIV(2):7.
176. Meço O. *Mikrobiyoloji Bült* 1977;11(1):.
177. Serter D. Ege bölgesindeki arbovirusların genel durumu. *Ege Ü Tıp Fak Derg*,1979;18(2):251.
178. Casals J, Brown LV. Hemagglutination with arthropod-borne viruses. *J Exp Med*. 1954;99(5):429-49.
179. Ozkul A, Yildirim Y, Pinar D, Akcali A, Yilmaz V, Colak D. Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol Infect*. 2006;134(4):826-9.
180. Ozer N, Ergunay K, Simsek F, Kaynas S, et al. West Nile virus studies in the Sanliurfa Province of Turkey. *J Vector Ecol*. 2007;32(2):202-6.
181. Karakoc ZC, Tuzuner BM, Ergonul O, Pierro A, et al. West nile virus infection in the Mesopotamia region, Syria border of Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013;13(10):739-43.
182. Ergunay K, Aydogan S, Menemenlioglu D, Sener B, et al. [Investigation of West Nile virus in central nervous system infections of unknown etiology in Ankara, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44(2):255-62.
183. Ergunay K, Sayiner AA, Litzba N, Lederer S, et al. Multicentre evaluation of central nervous system infections due to Flavi and Phleboviruses in Turkey. *J Infect*. 2012;65(4):343-9.
184. Gazi H, Ozkutuk N, Ecemis O, Atasoylu G, et al. Seroprevalence of West Nile virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Francisella tularensis and Borrelia burgdorferi in rural population of Manisa, western Turkey. *J Vector Borne Dis*. 2016;53(2):112-7.
185. Bassal R, Shohat T, Kaufman Z, Mannasse B, et al. The seroprevalence of West Nile Virus in Israel: A nationwide cross sectional study. *PloS one*. 2017;12(6):e0179774-e.
186. Meshkat Z, Chinikar S, Shakeri M, Manavifar L, et al. Prevalence of West Nile virus in Mashhad, Iran: A population-based study. *Asian Pac J Trop Med*. 2015;8(3):203-5.
187. Soliman A, Mohareb E, Salman D, Saad M, et al. Studies on West Nile virus infection in Egypt. *J Infect Public Health*. 2010;3(2):54-9.

188. Hadjichristodoulou C, Pournaras S, Mavrouli M, Marka A, et al. West Nile Virus Seroprevalence in the Greek Population in 2013: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *PLoS one*. 2015;10(11):e0143803-e.
189. Hızal K, Yenicesu I, Erdal B, Yeşilyurt E, Fidan I, Kalkancı A, et al. Investigation of West Nile virus seroprevalence in healthy blood donors. *Mikrobiyol Bul*, 2010;44(3):425-30.
190. Ayturan S, Aydoğan S, Ergünay K, Özcebe OI, Us D. Investigation of West Nile virus seroprevalence in Hacettepe University Hospital blood donors and confirmation of the positive results by plaque reduction neutralization test. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2011;45(1):113-24.
191. Biceroglu SU, Karatayli E, Bayram A, Turhan A, et al. Investigation of West Nile virus among healthy blood donors in the western part of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2015;45(1):84-8.
192. Ulusal Kan Ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım Ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016 [04.01.2020]. Available from: [https://www.kanver.org/Upload/Dosya/ulusal\\_kan\\_rehberi.pdf](https://www.kanver.org/Upload/Dosya/ulusal_kan_rehberi.pdf).
193. Ayla ERSOY KILINÇ "Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezine Başvuran Donörlerde Batı Nil Virüsü Seroprevalansinin Araştırılması" (Uzmanlık Tezi) MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ, 2013 sayfa:43.
194. Manİsa İli 2017 Yılı Çevre Durum Raporu, Çed ve Çevre İzinlerinden Sorumlu Şube Müdürlüğü, 2018 [12.12.2019]. Available from: <https://webdosya.csb.gov.tr/db/ced/icerikler/son1-manisa-20181001151132.pdf>.
195. T.C. Orman ve Su İşleri Bakanlığı IV. Bölge Müdürlüğü İzmir Şube Müdürlüğü | Gediz Deltası Kuş Türleri Listesi [21.11.2019]. Available from: [http://izmir.ormansu.gov.tr/izmir/AnaSayfa/izmir\\_kus\\_cenneti/gediz\\_deltası\\_kus\\_turleri\\_listesi.aspx?sflang=tr](http://izmir.ormansu.gov.tr/izmir/AnaSayfa/izmir_kus_cenneti/gediz_deltası_kus_turleri_listesi.aspx?sflang=tr).
196. Trawinski PR, Mackay DS. Identification of environmental covariates of West Nile virus vector mosquito population abundance. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010;10(5):515-26.
197. Diaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Rodríguez-Morales AJ, Rojas-Calero RA, Luna-González ML, Díaz-Quijano RG. Association between the level of education and knowledge, attitudes and practices regarding dengue in the Caribbean region of Colombia. *BMC public health*. 2018;18(1):143-.
198. Han LL, Popovici F, Alexander JP, Jr., Laurentia V, et al. Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis*. 1999;179(1):230-3.



## 8. EKLER

**Ek 1. BNV IgM Antikoru Pozitif Bulunan Katılımcıların Sosyodemografik Verileri (n:17)**

Katılımcı Sıra	Cinsiyet /Yaş	İkamet Ettiği İlçe	Meslek	Öğrenim Durumu	Yıllık KBE Gelir
1	E/81	Salihli	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Altı
2	K/68	Şehzadeler	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar	3265TL Üstü
3	K/24	Kula	Ücretli Çalışan	Okur-Yazar	3265TL Altı
4	E/35	Alaşehir	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı
5	E/54	Saruhanlı	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı
6	E/57	Saruhanlı	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı
7	E/18	Şehzadeler	Ücretli Çalışan	İlkokul	3265TL Altı
8	K/51	Demirci	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Altı
9	K/12	Gölmarmara	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü
10	K/33	Soma	İşsiz	İlkokul	3265TL Üstü
11	K/15	Şehzadeler	Öğrenci	Ortaokul	3265TL Altı
12	E/25	Turgutlu	Ücretli Çalışan	Ortaokul	3265TL Üstü
13	E/36	Saruhanlı	Tarım İşçisi	Ortaokul	3265TL Üstü
14	K/32	Ahmetli	İşsiz	Lise	3265TL Altı
15	K/20	Turgutlu	İş Gücü Dışı	Lise	3265TL Üstü
16	K/6	Sarıgöl	Tarım İşçisi	Okur-Yazar değil	3265TL Üstü
17	E/8	Sarıgöl	Tarım İşçisi	Okur-Yazar	3265TL Altı

**Ek 2. BNV IgG Antikoru Pozitif Bulunan Katılımcıların Sosyodemografik Verileri ve BNV IgG Kantitasyon Değerleri (n:47)**

Katılımcı Sıra	Cinsiyet /Yaş	İkamet Ettiği İlçe	Meslek	Öğrenim Durumu	Yıllık KBE Gelir	RU/mL
1	K/48	Yunus Emre	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	214,4
2	E/35	Yunus Emre	Ücretli Çalışan	İlkokul	3265TL Altı	203,6
3	E/53	Saruhanlı	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı	200
4	E/22	Selendi	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	194,4
5	E/75	Alaşehir	Ücretli Çalışan	İlkokul	3265TL Üstü	188,3
6	E/51	Şehzadeler	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı	188
7	E/59	Turgutlu	İşveren	İlkokul	3265TL Üstü	185
8	E/46	Turgutlu	Düzensiz Gelirli	İlkokul	3265TL Altı	183,7
9	K/51	Şehzadeler	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	172,6
10	K/45	Şehzadeler	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Altı	169
11	E/32	Şehzadeler	Düzensiz Gelirli	İlkokul	3265TL Altı	160
12	K/78	Yunus Emre	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	160
13	K/82	Saruhanlı	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	143,4
14	E/62	Sarıgöl	İşveren	İlkokul	3265TL Altı	136,8
15	E/46	Turgutlu	Ücretli Çalışan	İlkokul	3265TL Altı	125,5
16	K/88	Yunus Emre	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	120,4
17	E/60	Akhisar	Ücretli Çalışan	İlkokul	3265TL Altı	119,8
18	E/63	Turgutlu	Kendi İş	İlkokul	3265TL Altı	117,8
19	E/71	Yunus Emre	Kendi İş	İlkokul	3265TL Altı	116,7
20	K/76	Şehzadeler	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	115,8
21	K/70	Salihli	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar	3265TL Altı	111,9
22	K/88	Alaşehir	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	Veri yok	108,7
23	K/62	Salihli	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	104,5
24	E/53	Turgutlu	Tarım İşçisi	Lise	3265TL Altı	101
25	K/84	Alaşehir	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar	3265TL Üstü	96,5

26	E/62	Gördes	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı	94,0
27	E/48	Saruhanlı	İşveren	Ortaokul	3265TL Üstü	93,7
28	K/64	Turgutlu	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Altı	86,1
29	E/46	Yunus Emre	Kendi İş	Ortaokul	3265TL Üstü	84,7
30	E/79	Ahmetli	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	81,5
31	E/81	Salihli	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Altı	77,1
32	K/53	Şehzadeler	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	69,8
33	E/55	Turgutlu	Düzensiz Gelirli	Ortaokul	3265TL Altı	69,1
34	E/46	Şehzadeler	Ücretli Çalışan	İlkokul	3265TL Altı	68,1
35	K/59	Salihli	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	67,8
36	E/16	Salihli	Öğrenci	Ortaokul	3265TL Altı	61,7
37	K/61	Alaşehir	Tarım İşçisi	Okur-Yazar Değil	3265TL Üstü	61,7
38	K/64	Salihli	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	59,3
39	K/80	Salihli	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	52,2
40	K/29	Şehzadeler	Düzensiz Gelirli	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	49,3
41	E/73	Salihli	Tarım İşçisi	Okur-Yazar Değil	3265TL Üstü	41,8
42	E/47	Turgutlu	İşveren	İlkokul	3265TL Altı	39,9
43	E/14	Turgutlu	Öğrenci	Ortaokul	3265TL Altı	38,8
44	K/52	Salihli	İşsiz	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	37,2
45	K/65	Salihli	İş Gücü Dışı	Okur-Yazar Değil	3265TL Altı	37,15
46	K/32	ALAŞEHİR	Tarım İşçisi	İlkokul	3265TL Altı	29,6
47	K/64	SALİHLİ	İş Gücü Dışı	İlkokul	3265TL Üstü	25,6

### Ek 3. Etik Kurul Onayı

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

Sayın Doç.Dr.Özgen Alpay ÖZBEK

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4116-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> MÜNFERİT ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/> YÜKSEKLİSANS <input type="checkbox"/> DOKTORA <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Manisa İlinde Batı Nil Virüsü ve Zika Virüs Seroprevalansı
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Özgen Alpay ÖZBEK Tıbbi Mikrobiyoloji A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/17-07	Tarih:05.07.2018
	Doç.Dr.Özgen Alpay ÖZBEK'in sorumlusu olduğu "Manisa İlinde Batı Nil Virüsü ve Zika Virüs Seroprevalansı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

#### Ek 4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

**Manisa’da Aşı İle Önlenebilen Bazı Hastalıkların Seroprevalansının Belirlenmesi başlıklı** çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### **Çalışmanın Amacı Nedir?**

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca ve suçiçeği bağışıklama yapılmadığı durumda çocuk ölümlerine yol açabilen çok önemli çocukluk çağı bulaşıcı hastalıklarındandır. Kızamık ayrıca salgınlara yol açabilmektedir. Kızamıkçık, suçiçeği çocukluk çağında geçirilmez ve erişkin yaşta hamileyken geçirilirse bebekte kalp hastalığı, sağırılık, kol ve bacakların gelişmemesi gibi durumlara yol açabilmektedir.

Tüm bu hastalıklar zaman içinde ulusal aşı takvimine eklenmiştir. Ancak toplumun tamamının bu hastalıklara karşı bağışıklığı bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca ve suçiçeğine karşı toplumdaki bağışıklık durumunu belirlemektir.

#### **Katılma Koşulları Nedir?**

Bu araştırmaya Manisa ilinde ikamet eden, tüm yaş gruplarından rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen kişilerden araştırmaya katılmayı kabul edenler katılabilir.

#### **Nasıl Bir Uygulama Yapılacaktır?**

Araştırma kapsamında öncelikle sizlerin araştırmayı katılmayı kabul ettiğinize dair rızanız alınacak ardından araştırmacı tarafından sizlere konu ile ilgili önceden hazırlanmış bir anket uygulanacaktır. Soruları yanıtlamanızın ardından bir hemşire tarafından sol kolunuzdan enjektör ile 5cc (çocuklardan 3 cc) kan alma işlemi uygulanacaktır. Alınan kanlarda yapılan aşularla ilgili bağışıklık yanıtı olup olmadığı incelenecektir. Testler yapıldıktan sonra kalan serum dondurularak gelecekte planlanacak ek araştırmalar kapsamında biyokimyasal ve mikrobiyolojik testler yapılmak üzere Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında saklanacaktır.

#### **Sorumluluklarım Nedir?**

Sizin bu araştırma kapsamındaki sorumluluğunuz, araştırmacının hazırladığı anket sorularını yanıtlama ve kan örneği vermenizdir.

### **Katılımcı Sayısı Nedir?**

Bu araştırmaya Manisa il sınırları içinde yaşayan, her yaş grubundan toplam 1738 kişi katılacaktır.

### **Katılımım Ne Kadar Sürecektir?**

Sizin çalışmaya katılımınız için yapılacak görüşmenin süresi en çok 20-30 dakika kadar olacaktır. Alınan kanlardan aşınızın tutup tutmadığı saptandıktan sonra eğer tutmamışsa Aile Hekiminiz aracılığıyla bilgilendirilip yeniden aşınızın yapılması sağlanacaktır.

### **Çalışmaya Katılma İle Beklenen Olası Yarar Nedir?**

Çalışmaya katılımınız ülkemizde uygulanmakta olan aşı programının değerlendirilmesi için gerekli bilgiyi sağlayacaktır. Örneğin, yanlış bilgiler nedeni ile aşı yapılması ret edildiye toplumu bilgilendirme çalışmalarına ağırlık verilecektir. Kişilerin yer değiştirmesine bağlı olarak aşılama yapılamadıysa izlem çalışmaları arttırılacak ya da aşılana karşı bağışıklık gelişmediyse soğuk zincir basamakları gözden geçirilecektir. Bu özellikleri ile çalışma ülkemizde uygulanan aşılama programlarının değerlendirilmesine katkıda bulunacaktır.

### **Çalışmaya Katılma İle Beklenen Olası Riskler Nedir?**

Size bu araştırmada herhangi bir ilaç verilmeyeceği ya da yöntem uygulanmayacağı için herhangi bir olası risk ile karşılaşmanız söz konusu değildir.

### **Araştırma Sürecinde Birlikte Kullanılmasının Sakıncalı Olduğu Bilinen İlaçlar/Besinler Nelerdir?**

Çalışmada kullanılması sakıncalı olan hiçbir ilaç ya da besin yoktur.

### **Hangi Koşullarda Araştırma Dışı Bırakılabilirim?**

Çalışmada anket uygulamasını kabul etmez veya kan örneği vermezseniz çalışma dışında kalırsınız.

### **Diğer Tedaviler Nelerdir?**

Araştırmada herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

### **Herhangi Bir Zararlanma Durumunda Yükümlülük/Sorumluluk Kimdedir Ve Ne Yapılacaktır?**

Araştırma kapsamında herhangi bir ilaç ya da yöntem kullanılmayacağı için sizin herhangi bir zarar görmeyiz söz konusu değildir.

### **Araştırma Süresince Çıkabilecek Sorunlar İçin Kimi Aramalıyım?**

Araştırma süresince, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorunu paylaşmak için Manisa Halk Sağlığı Müdürlüğü'nden UzmDr Gonca Atasoylu'ya(Tel: 2311904- 138) ya da Prof. Dr. Belgin Ünal'a (Tel: +232 41240001) başvurabilirsiniz.

### **Çalışma Kapsamındaki Giderler Karşılancak Mıdır?**

Çalışma kapsamındaki giderlerin karşılanması için Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerine başvuru yapılmıştır. Sizden alınan kanlarda yapılacak testlerin ücreti proje bütçesinden karşılanacaktır. Masraflar size ait SGK ya da özel sigortadan karşılanmayacaktır.

### **Çalışmayı Destekleyen Kurum Var Mıdır?**

Çalışma bütçesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerine başvuru yapılmıştır. Ayrıca çalışmanın yürütülebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan ve Manisa İl Halk Sağlık Müdürlüğü'nden gerekli izinler alınacaktır.

### **Çalışmaya Katılmam Nedeniyle Herhangi Bir Ödeme Yapılacak Mıdır?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **Araştırmaya Katılmayı Kabul Etmemem veya Araştırmadan Ayrılmam Durumunda Ne Yapmam Gerekir?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğimize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları tamamıyla bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizin katkınızla elde edilen veriler gerekirse yalnızca bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **Katılmama İlişkin Bilgiler Konusunda Gizlilik Sağlanabilecek Mıdır?**

Çalışma kapsamında size ait tüm kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları kimlik belirtecek herhangi bir isim ya da işaret içermeyecektir. Elde edilecek bilgiler bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Size özel bilgiler ve çalışmanın sonuçları kesinlikle gizli tutulacaktır. Ancak araştırmanın izleyicileri, denetim yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde bilgilerinize ulaşılabilir.

Bu çalışma 164-SBKA EK Dosya numarası ile DEÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na değerlendirilmiş ve 26.12.2013 tarih, 2013/26-01 Karar numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca T.C. Manisa Valiliği Halk Sağlığı Müdürlüğü'nden 16.12.2013 tarih, 54532031 sayılı yazı ile araştırma izin talebi alınmıştır.



### Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

<b>Çalışma kapsamında alınan kandan elde edilen serumun dondurularak gelecekte planlanacak ek araştırmalarda kullanılmasına <u>izin veriyorum.</u></b>	
<b>Çalışma kapsamında alınan kandan elde edilen serumun dondurularak gelecekte planlanacak ek araştırmalarda kullanılmasına <u>izin vermiyorum.</u></b>	

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		
AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

## Ek 5. Veri Toplama Formu

**Manisa’da Aşı İle Önlenebilen Bazı Hastalıkların Sıklığının Belirlenmesi** adlı araştırmaya katılmak üzere davet edildiniz. Bu çalışma, **Manisa Halk Sağlığı Müdürlüğü ile Dokuz Eylül Üniversitesi’nin ortak çalışmasıdır.** Çalışmada, Manisa İli’nde kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği ve boğmaca hastalıklarına karşı bağışıklık durumunun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışma ile ülkemizde uygulanan aşılama programlarının değerlendirilmesi için bilgi sağlayacaktır.

Sizinle çalışma kapsamında en çok 20-30 dakika sürecek bir görüşme yapılacaktır.

Anket formunda yaşınız, öğreniminiz, geliriniz gibi sosyal özellikleriniz ve aşılama durumunuz hakkında sorular bulunmaktadır. Anket sorularını yanıtlamanızın ardından bir hemşire tarafından sol kolunuzdan kan alınacaktır. Vereceğiniz kandan **kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği ve boğmaca** hastalıklarına karşı koruma düzeyinizin yeterli olup olmadığı değerlendirilecektir. Araştırma sonunda hastalıklara karşı korunma düzeyinizin yeterli olmaması durumunda size Aile hekiminiz tarafından bilgi verilecek ve aşı olmaya davet edileceksiniz.

Verdiğiniz tüm bilgiler kesinlikle gizli kalacaktır.

Katılmayı kabul ederseniz ad soyad ve tarih bilgilerinizi doldurarak ekteki rıza (onam) formunu imzalamanız gerekmektedir. Çalışmaya katılımınızın bizim için çok değerlidir.

***Katılımınız için çok teşekkür ederiz.***

Görüşülen kişinin araştırma için onayı alındı mı?	1. Evet, anket ve kan için onayı alındı 2. Anket için onay alındı kan için alınmadı 3. Kan için onayı alındı, ankete katılmadı 4. Anket ve kan için onam vermedi
---	---

1. Anket numarası: ..... (Yazılı değilse listeden kişinin adı bulunarak anket numarasını yazınız)

2. Anketör adı: ..... (Anketörün adı mutlaka yazılacaktır)

3. Görüşmenin yapıldığı tarih: .....(Gün/ay/yıl olarak belirtilecektir)

4. Adınız Soyadınız: .....(Ad soyad tam olarak alınacaktır)
5. Cep telefonunuz.....  
(Kişinin telefon numarasını mutlaka alın. Çocuk ise anne veya babasının telefon numarasını alın. Bu numaranın aşının koruyuculuğunun düşük olması durumunda kendisine bilgi verilmesi için kullanılacağını belirtin. Kişinin kendisine ait telefon no'su yoksa ulaşabilecek bir yakınının numarasını alın. Yakınının kim olduğunu açıkça yazın)
6. Cinsiyetiniz (Uygun olanı işaretleyiniz)  
(1)Erkek (2) Kadın
7. Doğum tarihiniz: .....(Gün/ay/yıl olarak belirtilecektir)
8. Son 5 yıl içinde yaşadığınız yeri değiştirdiniz mi? (Kişinin kendisinin-çocuksa çocuğun son beş yılda taşınıp taşınmadığını not edin)  
(1) Hayır (2) Evet

**Bu soruya Evet yanıtı verenlerde 9'uncu sorudan devam ediniz. Hayır yanıtı verenlerde 11'inci soruya geçiniz.**

9. Yanıtınız evet ise bundan önceki yaşadığınız yer neresiydi?  
(Birden fazla yer değişikliği varsa en sonuncusu için ilin, varsa ilçe ve köyün adı ayrıntılı olarak belirtilecektir)  
(1) İlin adı: .....  
(2) İlçenin adı: .....  
(3) Köyün adı: .....
10. Yanıtınız evet ise yer değiştirmenizin nedeni neydi?  
.....  
(Nedeni belirtilecektir)
11. Çocukluğunuzun ilkokul ve öncesindeki en uzun dönemini nerede geçirdiniz?  
(İlin, varsa ilçe ve köyün adı ayrıntılı olarak belirtilecektir, gelen kişi çocuksa da en uzun bulunduğu yerin bilgisi alınacaktır)  
(1) İlin adı: .....  
(2) İlçenin adı: .....  
(3) Köyün adı: .....

12. Oturduğunuz evde kaç kişi yaşıyorsunuz?.....

*(Kendisi dahil toplam kişi sayısı belirtilecektir. Misafir olarak yaşayanlar dahil edilmeyecektir.)*

13. Oturduğunuz evde kimlerle birlikte yaşıyorsunuz?

*(Tek başına yaşamıyorsa birden fazla seçenek işaretlenebilir, şıklarda olmayan cevap olursa diğer seçeneğini doldurunuz)*

(1) Tek başıma yaşıyorum.

(2) Tek başına yaşamıyorsanız lütfen belirtiniz.

a) Eşiniz b) Anneniz c) Babanız d) Çocuğunuz e) Arkadaşınız f)Diğer

14. Oturduğunuz evde yaşayanların yaş aralıkları nedir? *(Kendisi dahil herkesi belirtmesi gerekmektedir)*

(1) 0-14 yaşında .....kişi

(2) 15-64 yaşında .....kişi (3) 65 yaş ve üzerinde:.....kişi

15. Öğrenim durumunuz hangisidir? *(Mezun olduğu okul işaretlenecektir)*

(1) Okur-yazar değil (2) Okur-yazar (3) İlkokul

(4) Ortaokul (5) Lise (6) Üniversite veya üstü

**16-17 numaralı sorularda 15 yaşın üzerindeki kişilerin kendisinin bilgisi, 15 yaşın altındaki kişiler içinse aile reisinin bilgilerini alın. Aile reisi eve en fazla para getiren kişi olarak kabul edilecektir.**

16. Ne iş yapıyorsunuz?.....

*(Ayrıntılı olarak sorulacak ve not edilecektir. Emekli olanlara emekli olmadan önce en uzun süre yaptığı işi sorup yazın. Verilen yanıtı 18'inci soruda işaretleyin)*

17. Halen gelir getiren bir işte çalışıyor musunuz?

*(Çalışma durumuna karşılık gelen tek bir seçenek işaretlenecektir)*

(1) İşsiz (iş arıyor)

(2) İşsiz (iş aramıyor)

(3) Ev kadını (iş arıyor)

(4) Ev kadını (iş aramıyor)

(5) Öğrenci

(6) Sanayi, fabrika, inşaat, atölye vb işyerlerinde çalışan üretim işçisi

- (7) Tezgahtar, garson, pazarlama gibi işlerde çalışanlar
- (8) Beceri gerektiren, büro ve benzeri işlerde çalışanlar(hemşire, sekreter)
- (9) Doktor, mühendis, avukat yüksek eğitim gerektiren işler
- (10) Yanında 3 ve üzerinde işçi çalıştıran işveren
- (11) Yanında 3 den az işçi çalıştıran işveren
- (12) İşçi çalıştırmayan kendi hesabına çalışan esnaf, zanaatkar
- (13) Düzensiz geliri olan işlerde çalışanlar (işporta, götürü ya da gündelikçilik gibi işler)
- (14) Tarım çalışanı
  - a) Kendi toprağım var, yanımda işçi çalışıyor
  - b) Kendi toprağım var, yanımda işçi çalışmıyor
  - c) Kendi toprağım yok. Başkasının toprağında çalışıyorum
- (15) Emekli

18. Emekli olmadan önce en uzun yaptığınız işiniz neydi? **(18'inci soru emekli ise yanıtlanacaktır)**

- (1) Sanayi, fabrika, inşaat, atölye vb işyerlerinde çalışan üretim işçisi
- (2) Tezgahtar, garson, pazarlama gibi işlerde çalışanlar
- (3) Beceri gerektiren, büro ve benzeri işlerde çalışanlar (hemşire, sekreter)
- (4) Doktor, mühendis, avukat yüksek eğitim gerektiren işler
- (5) Yanında 3 ve üzerinde işçi çalıştıran işveren
- (6) Yanında 3 den az işçi çalıştıran işveren
- (7) İşçi çalıştırmayan kendi hesabına çalışan esnaf, zanaatkar
- (8) Düzensiz geliri olan işlerde çalışanlar (işporta, götürü ya da gündelikçilik gibi işler)
- (9) Tarım çalışanı
  - a) Kendi toprağım var, yanımda işçi çalışıyor
  - b) Kendi toprağım var, yanımda işçi çalışmıyor
  - c) Kendi toprağım yok. Başkasının toprağında çalışıyorum

**Şimdi soracağım iki soru (19 ve 20. Sorular) gelir durumunuzla ilgili. Bunları sormamızın nedeni gelir durumu ile araştırdığımız hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemektir ve bize vereceğiniz bilgiler kesinlikle gizli kalacaktır.**

19. Hanenizin gelirini nasıl değerlendiriyorsunuz? (Kendisinin nasıl algıladığı önemlidir, buna göre işaretleyiniz, 18 yaş ve sonrası kendisine; 18 yaşın altında anne veya babaya sorulacak)
- (1) Gelirim giderimden fazla  
 (2) Gelirim giderim ile denk  
 (3) Gelirim giderimden az
20. Hanenizin toplam aylık geliri ne kadardır? .....(Eve giren maaş, kira veya diğer ek gelirin toplamından oluşur)
21. Yaşadığınız ev kendinize mi ait? (Evin tapusu aileden birine ait ve/veya kira ödenmiyorsa “evet” şıkkını işaretleyin)
- (1) Hayır (2) Evet
22. Yaşadığınız ev kaç odalı?.....(Salon dahil oda sayısını not edin. Bu sayıya mutfak, banyo, tuvaletidahiletmeyin)
23. Eviniz nasıl ısınıyor? (Kişinin evinde kullanılan ısınma/yakıt türünü işaretleyiniz, birden fazla ısınma/yakıt türü varsa hepsini işaretleyiniz)
- (1) Soba (2) Kalorifer (3) Elektrik (4) Katalitik(tüpgaz) (5)Jeotermal (6)Diğer
24. Evinizde tuvaletin konumu nasıldır? (Kullanılan tuvalet evin sınırları içinde ise içeride, bahçe gibi evin dışında bir yerdeyse dışarıda şıkkını işaretleyin)
- (1) İçeride (2) Dışarıda

25. Daha önce doktor tarafından size aşağıdaki hastalıklardan birini geçirdiğiniz söylendi mi?				
		Evet	Hayır	Bilmiyorum
	a Kızamık			
	b Kızamıkçık			
	c Kabakulak			
	d Suçiçeği			
	e Boğmaca			

**KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.**