



T.C

MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BURDUR YÖRESİNDEKİ KEDİ VE KÖPEKLERDE BATI NİL
VİRUS ENFEKSİYONUNUN SEROLOJİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Eda DİNÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER (ORTAK) VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

BURDUR-2018

T.C
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BURDUR YÖRESİNDEKİ KEDİ VE KÖPEKLERDE BATI NİL
VİRUS ENFEKSİYONUNUN SEROLOJİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Eda DİNÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER (ORTAK) VİROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

**Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0395-YL-16 proje numarası ile desteklenmiştir.**

BURDUR-2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Eda DİNÇ tarafından *Prof.Dr. Yakup YILDIRIM* yönetiminde hazırlanan *Burdur Yöresindeki Kedi ve Köpeklerde Batı Nil Virus Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Araştırılması* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Viroloji Anabilim Dalında (*Yüksek Lisans Tezi*) olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

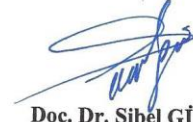
06/06/2018



Prof. Dr. Sibel YAVRU
Selçuk Üniversitesi
Veteriner Fakültesi



Prof.Dr. Yakup YILDIRIM
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi



Doç. Dr. Sibel GÜR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Veteriner Fakültesi

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 06/06/2018 Tarih ve 21...sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. M.Doğa TEMİZSOYLU

Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Hoşgörü ortamında bizleri eğitime gayreti içerisinde olan değerli zamanını, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam Prof.Dr. Yakup YILDIRIM'a

Eğitimim boyunca tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet KALE, Dr. Öğr. Üyesi Sibel HASIRCIOĞLU, Arş. Gör. Dr. Hasbi Sait SALTİK'a

Örnekleme toplama işlemlerinde yardımcı olan sabrını esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ramazan YILDIZ ve Biyolog Sinan KAYNAŞ'a

Yüksek lisans eğitimime devam etme olanağı sağlayan, Sağlık Kültür ve Spor Daire Başkanım Mehmet ŞİMŞEK'e, Şube Müdürü Ahmet SAKIZLI'ya ve tezin düzenlenmesinde yardımlarından dolayı değerli hocam Şube Müdürü Orhan KEMERKAYA'ya

Desteğini ve yardımlarını asla esirgemeyen her zaman yardıma hazır sevgili iş arkadaşlarım; Hatice ERDOĞAN ÇAVDAR, İkbâl ERSÖZ, Zuhâl ŞİMŞEK ve Hidayet KOÇ'a, tez yazımında büyük katkıları olan çok değerli Şefim Fatih ÖZDİNCER'e

Dualarıyla, sevgisiyle, koşulsuz desteğiyle her an yanımda olan canım annem Ayşe ÇELİK ve babam Cemal ÇELİK'e, desteği ve pozitif düşüncesiyle yanımda olduğu için abim Bayram ÇELİK'e, daima yardıma hazır olan eşim Muharrem DİNÇ'e yaşama sevincim canım kızım Hatice Berra DİNÇ'e, bu süreçte bana her daim destek olan kayınvalidem Hatice DİNÇ ve kayınpederim Cahit DİNÇ'e

Varlıklarından dolayı onur duyduğum tüm aileme, gelişimimde emeği olan tüm dostlarıma manevi destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

BEYAN

Burdur Yöresinde Bulunan Kedi Ve Köpeklerde Batı Nil Virus Enfeksiyonunun Serolojik Olarak Varlığının Araştırılması başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgiler akademik etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listeme aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



06/06/2018

Eda DİNÇ

ONAY



Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

Danışman

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Batı Nil Virusunun Tarihçesi	2
2.2. BNV Enfeksiyonunun Dünyadaki Durumu	3
2.3. Türkiyedeki Durumu	5
2.4. Etiyoloji	10
2.4.1. Batı Nil Virusunun Sınıflandırılması.....	10
2.4.2. Batı Nil Virusun Yapısı ve Genomu.....	14
2.4.3. Virusun Replikasyon Siklusu.....	16
2.5. Epidemiyoloji	18
2.6. Patogenez.....	20
2.7. Klinik.....	20
2.8. Tanı.....	24
2.8.1. Virus İzolasyonu	24
2.8.2. Antijen Testleri	25

2.8.3. Serolojik Testler.....	25
2.8.4. Moleküler Testler.....	28
2.8.5. Laboratuvar Bulguları.....	29
2.8.6. Ayırıcı Tanı.....	29
2.9. Tedavi.....	30
2.10. Aşı	32
2.11. Koruma Ve Kontrol.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Örneklenen Hayvanlar.....	37
3.2. Örneklerin Toplanması.....	38
3.3. Competitive Enzyme Linked Immunosorbent Assay (C-ELISA).....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER.....	70
9. ÖZGEÇMİŞ.....	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 2015 ve 2017 yılına kadar Avrupa ve Orta Doğu'da insanlardan bildirilen BNV vakaları	3
Şekil 2.2. Ülkemizde Batı Nil Virusu seroreaktivitesi saptanan iller	6
Şekil 2.3. Batı Nil Virüsü filogenetik sınıflandırılması	12
Şekil 2.4. Batı Nil Virusu'nun A)Şematik yapısı B)Elektron mikroskopik görünümü	14
Şekil 2.5. BNV yapısal ve yapısal olmayan proteinleri	15
Şekil 2.6. Batı Nil Virusunun replikasyon döngüsü	17
Şekil 2.7. BNV'nin bulaşma döngüsü	19
Şekil 2.8. Batı Nil Virus enfeksiyonunda viral ve serolojik göstergeler	26
Şekil 5.1. Türkiye'den geçen göçmen kuş rotası	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Türkiyede yapılmış bazı çalışmalar	7
Tablo 2.2. BNV serokompleksinin dağılımı	10
Tablo 2.3. BNV izolatları ile ilgili genel bilgiler	13
Tablo 2.4. New York (1999), Romanya (1996), İsrail (2000),Türkiye (2010) salgınları esnasında hastaneye kaldırılan hastalarda Batı Nil Virusu semptomları	22
Tablo 2.5. Amerika 1999, Romanya 1996 ve İsrail 2000 salgınlarında ensefalit meninjoensefalit ile menenjit oranları	23
Tablo 2.6. Veteriner hekimlikte kullanılan BNV aşılarının özellikleri ve kullanım şekli	33
Tablo 3.1. Kan örnekleri alınan köpek ve kedilerin sayıları	37
Tablo 4.1. Örnekleme yapılan hayvanların sahiplenilme yollarına, sahipsiz hayvanlarında barınma yerlerine göre dağılımı	41
Tablo 4.2. Örnekleme yapılan hayvanların barınma koşullarına göre dağılımı	42
Tablo 4.3. Materyal sağlanan hayvanların aşılama verileri	42
Tablo 4.4. Materyal sağlanan hayvanlarda görülen klinik bulguların dağılımı	42
Tablo 4.5. Hayvanların gezinti alanlarına göre dağılımları.	43
Tablo 4.6. Örnekleri alınan hayvanların gezindiği zaman dilimleri.	43
Tablo 4.7. Sahipli hayvanların gezintiye çıkarılma sıklıklarını gösterir tablo	44
Tablo 4.8. Materyal sağlanan hayvanların türlerine göre BNV antikor varlığı sonuçları	44
Tablo 4.9. BNV antikor pozitif bulunan hayvanlara ait bilgileri içeren tablo.	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ALFV	:	Alfuy Virus
BNV (WNV)	:	Batı Nil Virusu (West Nile Virus)
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
BSL-3	:	Biosafety Level-3
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
C	:	Kapsid (Capsid)
CDC	:	Centers for Disease Control
cDNA	:	Tamamlayıcı deoksiribo nükleit asit
CPCV	:	Cacipacore virus
DC-SIGN	:	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
DC-SIGNR	:	DC-SIGN Receptor
DEET	:	N,N- dietil-m-toluamid
E	:	Zarf (Envelope)
EEG	:	Electro Ensefalo Grafi
ELISA	:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ER	:	Endoplazmik Retikulum
FDA	:	Food and Drug Administration
HI	:	Hemaglütinasyon İnhibisyon
HRP	:	Horseradish Peroxidase
IF	:	İmmün Floresan
IFN	:	İnterferon
IFN- α/β	:	İnterferon Alfa/Beta
Ig-G	:	İmmün Globulin G
Ig-M	:	İmmün Globulin M
IV	:	İntravenöz
JEV	:	Japon Ensefaliti Virusu
KF	:	Komplement Fikzasyon
KOUV	:	Koutango Virus

KUNV	:	Kunjin Virus
M	:	Membran
MAC-ELISA	:	IgM-Antibody Captured-ELISA
MRG	:	Manyetik Rezorans Görüntüleme
mRNA	:	Messenger Ribonükleik Asit
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
MVEV	:	Murray Valley Ensefaliti Virus
NAT	:	Nükleik Asit Tarama
NASBA	:	Nükleik Asit Dizi Temelli Amplifikasyon
nm	:	Nanometre
NS	:	Non- Structural
OD	:	Optik Dansite
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyon
PrM	:	Öncü Membran
PRNT	:	Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi
RNA	:	RiboNükleik Asit
RT-PCR	:	Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyon
SLEV	:	Saint Louis Ensefaliti Virus
TGN	:	Trans-Golgi Ağında
TMB	:	Tetramethylbenzidine
USUV	:	Usutu Virus
VLP	:	Virus-Like Particles (Virus benzeri partikül)
YAOV	:	Yaounde Virus
YFV	:	Sarı Humma Virus (Yellow Fever Virus)

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Yüksek Lisans Tezi

**Burdur Yöresindeki Kedi ve Köpeklerde Batı Nil Virus Enfeksiyonunun
Serolojik Olarak Araştırılması**

“Eda DİNÇ”

Viroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

“Prof. Dr. Yakup YILDIRIM”

BURDUR-2018

ÖZET*

Virusların oldukça farklı ekosistemlerde var olabilme yeteneği sayesinde, yeni coğrafi alanlara yayılma potansiyelleri ve endemik bölgelerle komşuluğu göz önüne alındığında ülkemiz birçok arboviral enfeksiyona açıktır. Doğal yaşam döngüsü kanatlılar ve sivrisinekler arasında süregelen Batı Nil virusu; atlar, köpekler, kediler, insanlar ve diğer memeli hayvanlarda nöropatik hastalıklara neden olmaktadır. Özellikle son yıllarda baraj göllerinin artması ve sulu tarım yapılan alanların yaygınlaşması sonucu sokucu sinek popülasyonundaki artışa bağlı olarak, bunlar aracılığı ile aktarılan çeşitli insan ve hayvan enfeksiyonlarındaki artış dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır. Bu çalışmada, Burdur ilinde kedi ve köpeklerde Batı Nil virus (BNV) enfeksiyonunun varlığı/yaygınlığı C-ELISA yöntemi kullanılarak serolojik olarak araştırılmıştır. Bu amaçla söz konusu hastalığa karşı aşılammış farklı ırk, cinsiyet ve yaşta 82 adet kediden ve 106 adette köpekten koagulanlı tüplere kan örnekleri alındı. Ayrıca örnekleme yapılan hayvanlar arasında hastalık belirtisi gösterenler varsa ne tür klinik semptomlar gösterdikleri ve hayvanların barındırılma/yaşam koşulları ayrıntılı olarak sorgulandı. Test edilen köpek kan serumlarının %0,94'ünde (1/106), kedi kan serumların ise %1,22'sinde (1/82) BNV spesifik antikor varlığı tespit edildi. Araştırmada tutulan kayıtlardan, pozitiflik tespit

edilen kedinin 2 yaşında dişi, aşısız ve tekir cinsi sokak kedisi olduğu, kopeğin ise sahipli 4 yaşında, dişi, rutin aşıları yapılmış av kopeği olduğu belirlenmiştir. Her iki pozitif hayvanında herhangi bir klinik bulgu gostermediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, Burdur yoresindeki kopek ve kedilerde dusek oranlarda da olsa Batı Nil virus enfeksiyonunun varlığı ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Arbovirus, Kedi, C-ELISA, Kopek, Seroloji, Batı Nil Virus



(*)Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: 0395-YL-16

**Mehmet Akif Ersoy University
Institute of Health Science
Master of Science Thesis**

**Serological Investigation of West Nile Virus (WNV) Infection in
Cats and Dogs in The Burdur District**

Name and Surname

Eda DİNÇ

**Department of Virology
Supervisor**

Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

BURDUR-2018

ABSTRACT*

Our country is vulnerable to numerous arboviral infections considering the potential of viruses to spread around new geographical areas and their vicinity with endemic regions thanks to their ability to exist within highly different ecosystems. West Nile Virus, whose natural life cycle continues between pterygota-metabola and mosquitoes, causes neuropathic diseases in horses, cats, dogs, humans and other mammal animals. Particularly in recent years, as a result of the fact that the number of dam reservoirs have increased and areas where irrigated farming is applied have become widespread, depending on the increase in the population of stinger flies, the increase in various human and animal infections transmitted by these has reached remarkable levels. In this study, the presence/prevalence of WNV in cats and dogs around Burdur province was serologically searched using C-ELISA method. For this purpose, blood samples from 82 cats and 106 dogs of different race, gender and age that were not vaccinated against the so-called disease were taken into coagulant tubes. Besides, if there were any animals showing symptoms of disease among the sampled ones, the kind of the clinical symptoms and the housing/life conditions of the animals was broadly questioned. In the study, WNV specific antibody presence

was detected in 0.94% of the tested dog blood serum (1/106) and in 1.22% of the cat blood serum (1/82). From the research log, the cat detected as positive turned out to be a one-year old, female, non-vaccinated tabby stray cat and the dog was an owned, 4- year old, female, regularly vaccinated hound dog. Both positive animals showed no clinical findings. Consequently, in this study, WNV presence was revealed in cats and dogs the Burdur region even though it was at low rates.

Key words: Arbovirus, Cat, C-ELISA, Dog, Serology, West Nile Virus



(*) This study was supported by Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects Unit. Project Number: 0395-YL-16

1. GİRİŞ

Batı Nil Virus (BNV) insanlar, atlar, kanatlılar, kediler, köpekler ve diğer memelilerde nörolojik sekellere sebep olan, arthropotlarla taşındığı için *Arthropod Borne* virus sınıfında yer alır. Arboviruslar arasında *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae* ve *Togaviridae* virus ailelerinde yer alan 500'ü aşkın virus bulunmaktadır. Doğadaki döngüsü sivrisinekler ve kanatlılar arasında olan bir Ribonükleik asit (RNA) virüsü olup günümüzde yeniden güncellik kazanmıştır (19, 116, 173).

Batı Nil Virusu doğada 300'ü aşkın yabani ve evcil kuş türü ile özellikle *Culex* cinsi sivrisineklerin enfekte kuşları ısırmasıyla taşınır (44, 47). Virusun doğada kalma döngüsü, Arthropod-enfekte kuşlar-Arthropod geçişiyle olmaktadır. Kuşlar virusun çoğaldığı birincil konaklardır. Virusun doğal rezervuarı kuşlardır. Enfekte sivrisineğin ısırıldığı kuşlarda uzun süreli ve yüksek bir viremi oluşur. Özellikle kaz, güvercin, kırlangıç ve tavuk da yüksek prevelans söz konusudur (50). Virusun bir bölgeye tekrarlayan veya ilk kez girişinde özellikle göçmen kuşların önemli rolleri vardır. Gelişecek insan epidemileri ani kuş ölümlerine bakılarak öngörülebilir (50, 68, 135). Hasta insanlar, atlar, kediler, köpekler ve diğer memelilerden etkenin sağlıklı insanlara ve hayvanlara geçtiğine dair bir bulgu yoktur. Çünkü virus insan ve diğer hayvanların dokularında yeterli seviyede üreyemez. Diğer konaklara virusu aktaramadıklarından dolayı son konaktırlar (28, 119, 120).

Planlanan bu araştırmada; Burdur yöresinde bulunan farklı ırk, cinsiyet ve yaşta olan kedi ve köpeklerden toplanan serum örneklerinde BNV enfeksiyonunun varlığının indirekt C-ELISA yöntemi ile serolojik olarak saptanması ve söz konusu bölgedeki yaygınlığı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu hastalıkla ilgili olarak Türkiye de sınırlı sayıda, araştırmanın planlandığı bölgede ise hiç çalışma yapılmamış olmasından dolayı da literatür bilgilerine de katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

Bu veriler ışığında, Burdur yöresinde BNV enfeksiyonunun varlığı/yaygınlığı belirlenmesi ile enfeksiyon ile mücadele konusunda bilimsel yaklaşımda bulunulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Batı Nil Virusunun Tarihçesi

BNV ilk kez 1937 yılında, Uganda'nın kuzeyinde yer alan Batı Nil bölgesinde yaşayan 37 yaşında ateşli bir kadın hastanın kan serumundan izole edilmiştir (18, 68, 163). Hastanın bulunduğu bölge, sarıhumma virusuna ait geniş epidemiyolojik çalışmaların yapıldığı yerdedir. Ancak hasta serumunun fareye inokülasyonu ile virusun izole edilmesi sonucunda farklı 2 virusa ait - Saint Louis Encephalitis virusu (SLEV) ve Japon ensefalit virusu (JEV) - fiziksel ve patolojik özelliklerde benzerlikler ve bu viruslarla ortak immünolojik bağlantılar olduğu incelemelerde ortaya konulmuştur. Bu olguda yalnızca ateş olmasına rağmen ilk çalışmalar bu virusun patogenezinin öncelikle Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin virusun nörotropik özelliğine işaret ettiğini göstermiştir (153). Virusun ekolojisi ve epidemiyolojisi ise ilk kez 1950'li ve 1960'lı yıllarda Akdeniz Havzası'ndaki salgınlarda ayrıntılı olarak sınıflandırılmıştır (118).

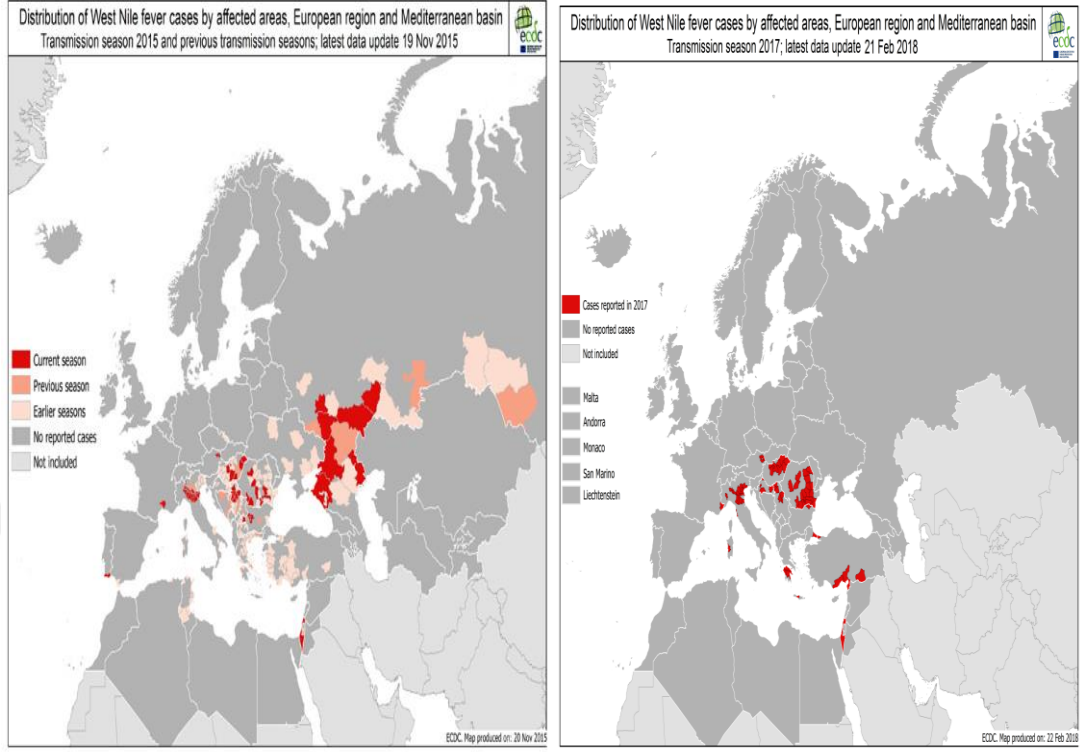
1950'li yılların sonlarına doğru etkenin insanlarda ve atlarda neden olduğu nörolojik bozukluklar bildirilmiştir. 1951 ve 1954 yılları arasında Mısır'daki görülen salgınlar virusun epidemiyolojisini, ekolojisini ve klinik özelliklerini çözümlenmede daha da yardımcı olmuştur (118).

Hayvanlar arasında yapılan serolojik çalışmalarda virusun insan ve kuşlar dışındaki memeli türlerinde de infeksiyöz olduğu gösterilmiştir. BNV nötralizan antikörlerin bilhassa kargalar olmak üzere kuşlar arasında yaygın olduğu belirlenmiştir. Etkenin insan hariç birçok memeli türünde infeksiyöz olduğu özellikle atlarda semptomatik ve ölümcül enfeksiyon oluşturduğu tespit edilmiştir (136).

Son yıllarda Avustralya, Avrupa, Afrika, Asya, Kuzey ve Güney Amerika kıtalarında BNV enfeksiyonunun yayıldığı belirlenmiştir (51, 109, 130, 134).

BNV enfeksiyonu Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilk olarak salgın şeklinde 1999 yılında New York'ta ortaya çıkmış ve bundan sonra bu enfeksiyona karşı dünyanın ilgisi daha da artmıştır (121). 2010 yılında Romanya, Yunanistan, Rusya, Macaristan ve İsrail'de BNV vaka bildirimleri yapılmıştır (32).

2.2. BNV Enfeksiyonunun Dünyadaki Durumu



Şekil 2.1. 2015 ve 2017 yılına kadar Avrupa ve Orta Doğu'da insanlardan bildirilen BNV vakaları (55)

Enfeksiyonla ilgili ilk epidemiyolojik verileri İsrail'de 1951 yılında bildirilmiş ve bunu takip eden senelerde de bu ülkede (1954 ve 1957 yılları arasında) salgınlar görülmüştür. İsrail'deki 1957 salgınında ileri yaşlı hastalarda görülen meningoensefalitin nedeni olarak BNV gösterilmiştir. İlerleyen senelerde de Fransa'da ve 1974 yılında Güney Afrika'da salgınlar bildirilmiştir. Yine benzer şekilde İsrail'deki salgınlardan sonra takip eden yıllarda İspanya'da, Rusya'da ve Hindistan'da çok sık olmasada benzer salgınlar bildirilmiştir (145). 1970'li yıllardan 1990'lı yıllara kadar salgınlar çok seyrek olarak görülmüştür. 1990'lı yılların ikinci yarısından sonra BNV epidemiyolojisinde ve klinik bulgularında değişiklikler ortaya çıkmıştır. 1996 yılında Bükreş'te ve Romanya'da ciddi BNV epidemileri ortaya çıkmış ve ağırlıklı olarak kentsel merkezli salgınlar olarak kaydedilmiştir. Ayrıca bu salgınlar semptomatik MSS enfeksiyonlarının ön plana çıktığı ilk salgınlardır (153). Fas (1996/2003), Tunus (1997), İtalya (1998), Rusya (1999) ve İsrail (1998-

2000)'den bildirilmiş olan salgınlar meningoensefalit tablosunun ön plana çıktığı salgınlardır (75).

Kuzey Yarım kürenin ılıman iklim görülen bölgelerinde BNV enfeksiyonları sivrisinek hareketlerinin yoğun bulunduğu Ağustos ve Ekim ayları arasında görülmesine rağmen, subtropik yörelerde bu periyot daha da uzamakta hatta bütün yıl boyunca salgınlar oluşabilmektedir. Sıcak ve kurak geçen sezonlar sonunda BNV enfeksiyonlarının artış gösterdiği bilinmektedir (155).

BN virusunun coğrafi dağılımı Batı ve Orta Avrupa, Hindistan, Afrika, Ortadoğu ülkeleri ile sınırlıyken; 1999'da New York şehrinde ilk kez saptanan virus bütün Amerika kıtasına hızla yayılarak önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (70). Virusun batı yarımkürede tespit edilmesi New York şehrindeki insanlarda görülen ensefalit salgını sırasındadır. Salgının görüldüğü bölgede meningoensefalit ve flask paralizi gelişen 59 vakanın ortaya çıkması üzerine yapılan epidemiyolojik ve çevresel analizler, arthropod kaynaklı (arbovirüs) bir virus olduğunu göstermiştir. İnsan ölümleri ile ortaya çıkan bu salgının sorumlusu olarak önce SLEV düşünülmüş; ancak bu dönemde şehir içinde çok sayıda ölü ve ölmek üzere olan kuşların olması ve SLEV'unun kuşları enfekte etme özelliğinin olmaması nedeniyle dikkatler başka bir arbovirus üzerinde yoğunlaşmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde bulunan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından yapılan araştırmalarda, bu virusun İsrail'de 1998 senesinde sirküle olan etken ile homolog olduğu belirlenmiş ve bu ajan BN virusu olarak sınıflandırılmıştır (77). Amerika'da 2002 yılında görülen BNV enfeksiyonlarında beklenmedik bir artış şekillenmiştir, tespit edilen 4156 insan BNV enfeksiyon vakasının maalesef 284'ü ölümlerle sonuçlanmıştır (123). Bu vaka sayısındaki ani artışın muhtemelen ABD'deki iklim koşullarının sivrisinek çoğalması için uygun olması ve virusun en güney eyaletlere kadar yayılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. 2002 yılı itibarıyla Kanada, Kolombiya, Karayipler ve Meksika gibi ülkelerde virusun yayılımı ile Amerika kıtası da, BNV enfeksiyonları için endemik bölge haline gelmiştir (120, 123). Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında görülen BNV enfeksiyonunda bildirilen vaka sayısı ise 9122 olup, bunlardan 223'ü maalesef ölümlerle sonuçlanmıştır (166). ABD'de görülen bu salgın bugüne kadar batı

yarımkürede bildirilmiş hem en büyük arboviral meningoensefalit epidemisi hem de en büyük BNV meningoensefalit epidemisi (145).

BNV enfeksiyonunun hayvanlardaki durumunu ortaya koymak için dünyanın farklı bölgelerinde birçok araştırma yapılmıştır. Almanya’da yapılan bir çalışmada nonsuppuratif meningoensefalitis olgusu tespit edilmiş 33 kediden 4’ünde (%12) BNV seropozitifliği belirlenmiştir (48). Amerika Birleşik Devletleri’nin Louisiana bölgesinde yapılan çalışmada bu bölgedeki kedilerde seropozitiflik %9 olarak tespit edilmiş ve seropozitifliğin sokak kedilerinde ev kedilerine göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (87). Çin’de Şangay bölgesindeki kedilerde %14.9 köpeklerde ise %4.9 oranında BNV antikor pozitifliği bildirilmiştir (95). Benzer şekilde Dominik Cumhuriyeti’nde yapılan çalışmada kuşlarda %15 (90), Trinidad’da yapılan çalışmada atlarda %3, kuşlarda %5 (89), El Salvador’da ise atlarda %25’lik BNV seropozitifliğibildirilmiştir (39). BNV virusunun etkin konaklarından olan atlarda enfeksiyonun seropozitifliği farklı oranlarda olup; İtalya’da %38 (5), Fransa’da %28 (117) Yunanistan’da %19.5 (29), Brezilya’da %2.9 (132) ve El Salvador’da %25 seviyesinde bildirilmiştir.

2.3. Türkiyedeki Durumu

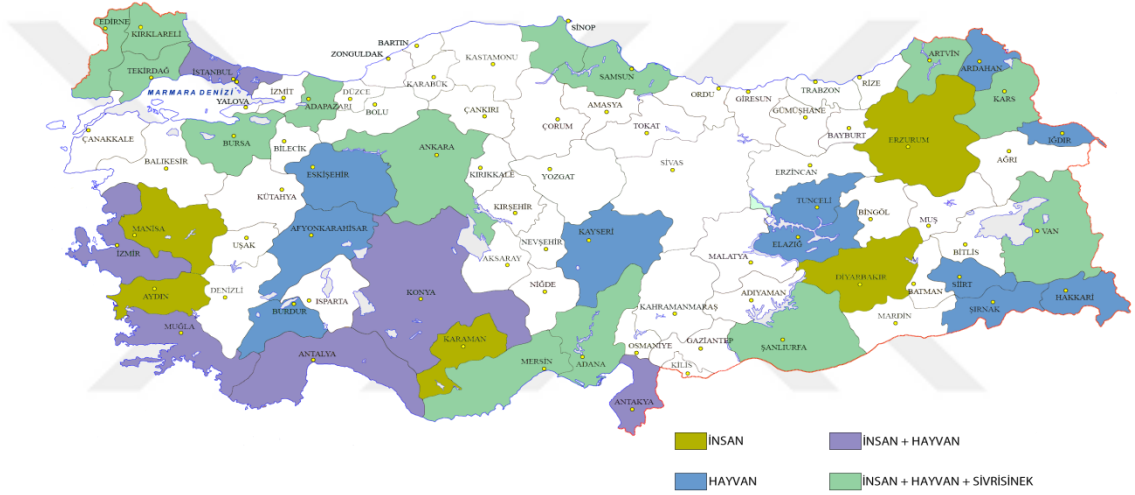
Ülkemizin endemik bölgelerle komşuluğu ve virusun farklı ekosistemlerde var olabilme kabiliyeti sayesinde yeni coğrafi bölgelere yayılma potansiyeli göz önüne alındığında birçok arboviral enfeksiyonlara açıktır. Türkiye’de BNV enfeksiyonunun görüldüğü yöreler (şekil 4.1.)’de gösterilmiştir.

Türkiye’de hayvanlarda BNV enfeksiyonunun serolojik durumu ortaya koymak için yapılan en ayrıntılı ilk çalışma Özkul ve ark.’ları (128) tarafından 2006 yılında yapılmıştır. Söz konusu bu çalışmada değişik bölgelerde bulunan 10 ilden topladıkları serum örneklerinde BNV’nin seropozitifliğini; eşek ve katırlarda %2.5, atlarda %13.5, koyunlarda %1, sığırlarda %4, kedilerde %0, köpeklerde %37.7 ve insanlarda %20.4 oranında bildirmişlerdir. Türkiye’nin kuzey kesimlerinde manda, koyun, keçi, at ve sığırlarda yapılan diğer bir çalışmada; sadece keçilerde %2.85 oranında BNV seropozitif bildirilmiştir (2). Ayrıca, Konya bölgesindeki tavuk

işletmelerinde yapılan bir çalışmada, tavuklarda BNV seronegatif olarak rapor edilmiştir (179).

Önceki yıllarda Türkiye'de insanlarda görülen BNV enfeksiyonları bildirimini zorunlu hastalıklar listesinde yer almaktaydı (21, 22). Batı Nil virüsü yüksek riskli bir patojen olduğu için tanısı genellikle referans laboratuvar ile sınırlı olsa da, virusun üretilmesi gerekmeyen testler klinik viroloji/mikrobiyoloji laboratuvarlarındada yapılabilir.

Ayrıca ülkemizde yıllara göre BNV ile ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları (tablo 4.1.)'de paylaşılmıştır.



Şekil 2.2. Türkiye’de Batı Nil Virusu seroreaktivitesi saptanan iller

Tablo 2.1. Türkiye'de BNV ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar

Yazar/Yıl	Bölge	İnsan/Hayvan	Toplam Sayı	Yöntem	Sonuç
Heperkan K. ve Arı A., 1964 (64)	İzmir, Erzurum, Adana, Diyarbakır	İnsan	559 serum	HI	Yaşın ilerlemesiyle seropozitifliğin arttığı ve zorunlu hastalıklar listesine alınması gerektiği belirtilmiştir.
Serter F., 1966 (150)	İzmir	İnsan	20 serum		Arbovirus enfeksiyonlarının serolojik varlığı gösterildi.
Radda A., 1971 (137)	Orta ve Doğu Anadolu	Hayvan	214 evcil hayvan serumu		Ankara çevresinde ve Hatay da muhtemel BNV seropozitifliklerinin varlığı saptanmıştır.
Arı A., 1972 (4)	Orta ve Batı Anadolu	İnsan ve Hayvan	270 insan 263 koyun		İstanbul, İzmir, Konya ve Ankara'da BNV seropozitiflikleri belirlendi.
Meço O., 1977 (106)	Güneydoğu	İnsan	937	HI	%38-47,8 seropozitiflik bulundu.
Serter D., 1980 (151)	Ege bölgesi	İnsan	1074	HI	%29,1'inde BNV antikorları saptanmış, bunun %74'lük bölümü nötralizasyon testiyle doğrulanmıştır.
Özkul A ve ark., 2006(122)	Farklı bölgelerde	Kedi, Köpek, At, Koyun, İnsan	764	PRNT	Hayvanlarda % 1-37,7 oranlarında, insanlarda %20,4 oranında seropozitiflik tespit edilmiştir.

Tablo 2.1. Türkiye'de BNV ile ilgili yapılmış bazı çalışmalar (Devamı)

Ergünay ve ark., 2007 (50)	Şanlıurfa Siverek	İnsan	181 sağlıklı kişiden alınan serum	İndirekt-IF, PRNT	Seropozitiflik oranı %16 olarak tespit edilmiş ve bu pozitifliklerin %9,5'i PRNT ile doğrulanmıştır.
Hızal ve ark., 2010 (65)	Ankara	İnsan	2821 kan donörü	ELISA	Örneklerin %0,9'u (28/2821) kesin, %1,4'ü (41/2821) şüpheli pozitiflik bulunmuştur.
Ergünay ve ark., 2010 (52)	Ankara	İnsan	87 BOS	ELISA ve IFA real-time PCR	Hastaların %9,2'sinde IgM, %3,4'ünde IgG tespit edilmiştir.
Kalaycıoğlu H. ve ark., 2012 (78)	15 farklı il	İnsan	47(2010) 5(2011)		İnsanlarda akut BNV enfeksiyonu olguları saptanmıştır.
Özkul A. ve ark., 2013 (123)	İç Anadolu	At			Köken 1 ilk defa tespit edilmiş ve %31,6'sı pozitiflik bulunmuştur.
Örsten S., 2013 (119)	Ankara	Sivrisinek	1006	Nested PCR	Pozitiflik tespit edilmemiştir.

Ergunay K. ve ark., 2014 (54)	15 ilde	İnsan,At, Koyun, Ördek, sivrisinek	1180 15 türe ait toplam 2642 sivrisinek	RT-PCR	%10.5 seropozitiflik, 256 at örneğinin %5.9'unda Viral nükleik asit, 4 adet de (%1.9) sivrisinek havuzun da nükleik asit varlığı tespit edilmiştir.
Kuçlu Ö., 2015 (94)	Kars platosu ve Aras havzası	Sivrisinek	15287	RT-PCR	BNV nükleik asit taraması yapılmış 15287 sivrisinekten 376 havuz oluşturulmuş ve 128'i pozitif bulunmuş.
Bakır E., 2015 (6)	İstanbul, Edirne, Sakarya ve Kocaeli	İnsan	226 serum	ELISA IFA	42 örneğin 4'ünde (%9,5) IgM, 4'ünde (%9,5) ise IgG pozitifliği belirlenmiştir.
Turan T., 2017 (172)	Doğu Anadolu (5 farklı ilde)	Eşek, Sığır ve Köpek	282 Eşek, 45 Sığır, 48 Köpek	c-ELISA	%5,87 oranında seropozitiflik saptanmış; BNV'ye karşı ortalama seropozitiflik eşeklerde %6,74 (282/19),sığırların %4.44'ü (45/2), köpeklerin %2.08 (48/1) oranlarında tespit edilmiştir.
Kale M.ve ark., 2017(82)	Türkiye'de farklı illerde	At ve Eşek	650 At, 234 Eşek	c-ELISA	Atlarda %4,15, eşeklerde %1,28 oranında pozitiflik bildirilmiştir.
Yıldırım Y. ve ark., 2018 (181)	Kuzeydoğu Anadolu'da	At, Eşek, Kaz	118 At, 70 Eşek, 378 Kaz	c-ELISA RT-PCR	19 (%3,4) numunede pozitiflik, 4 adet eşek numunesinde nükleik asit tespit edilmiştir.

2.4. Etiyoloji

2.4.1. Batı Nil Virusunun Sınıflandırılması

Nöropatik bir arbovirus olan BNvirusu, *Flaviviridae* familyasında bulunan Flavivirus genusunda yer alır. Tek zincirli pozitif polariteli RNA taşıyan etkenin ait olduğu genusta 10 adet serolojik alt grup bulunur. BNV’u, Murray Valley encephalitis virus (MVEV), Saint Louis encephalitis virusu (SLEV), Alfuy virus (ALFV), Koutango virus (KOUV), Cacipacore virus (CPCV), Japon ensefalit virusu (JEV), Usutu virus (USUV), Yaounde virus (YAOV) ve Kunjin virusunda (KUNV) içerisinde yer aldığı JE-serokompleksi olarak adlandırılan grupta bulunur (18, 19, 22, 23, 135, 173). Genetik ve antijenik yakınlıktan dolayı özellikle Kunjin virusu BNV’nin alt tipi olarak kabul edilmektedir (114).

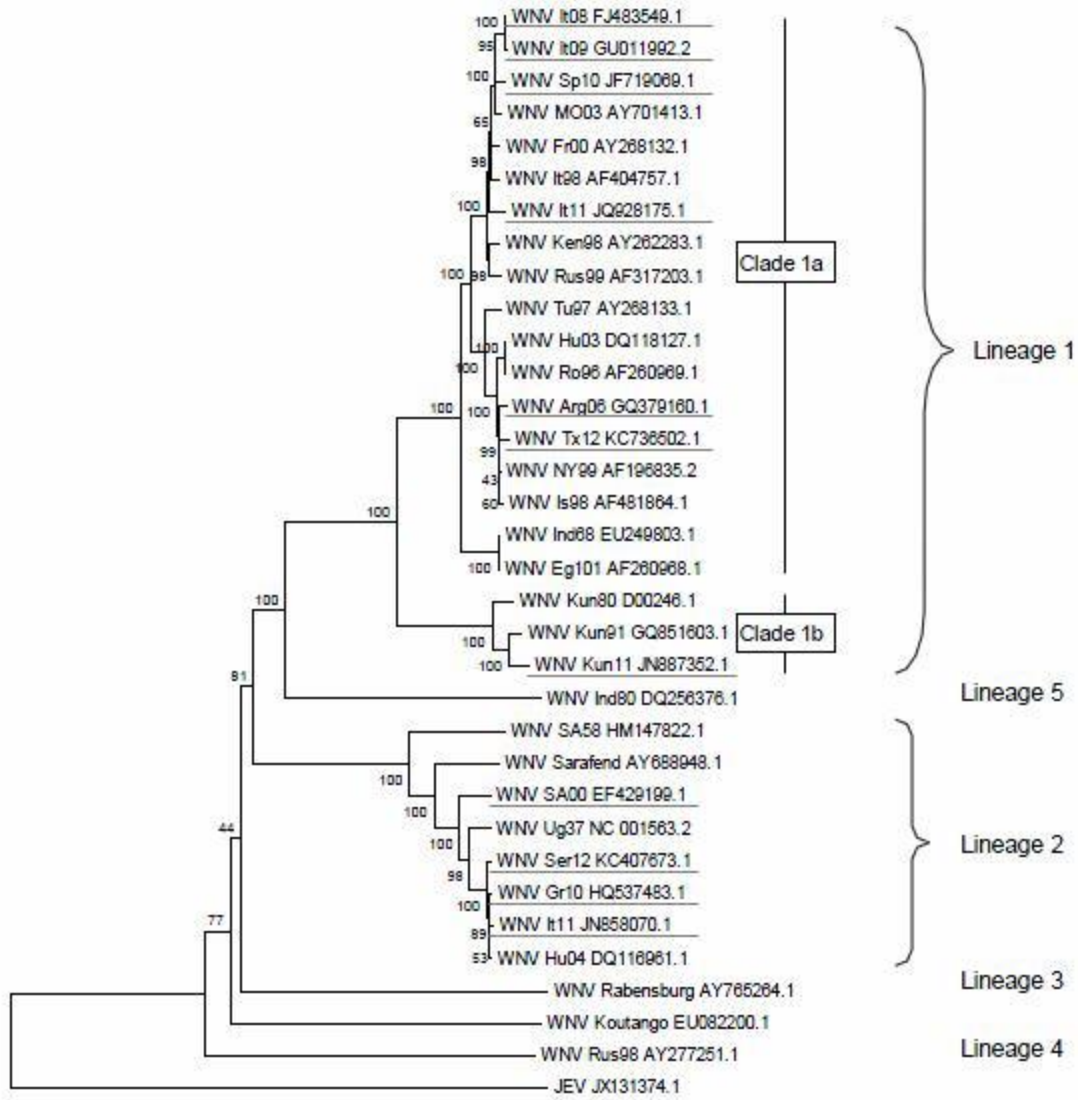
Tablo 2.2. BNV serokompleksinin dağılımı (71)

VİRUS	KISALTMASI	COĞRAFİ DAĞILIMI
Batı Nil Virusu	BNV	Asya, Avrupa, Afrika, Kuzey Amerika
Japon Ensefaliti	JEV	Asya, Avustralya
Cacipacore	CPCV	Kuzey Amerika
Alfuy	ALFV	Avustralya
Koutango	KOUV	Afrika
Yaounde	YAOV	Afrika
Murray Vadisi Ensefaliti	MVEV	Avustralya
Kunjin	KUNV	Avustralya
St.Louis Ensefaliti	SLEV	Kuzey Amerika, Güney Amerika
UsutuVirus	USUV	Afrika

Virusun izolatları arasında görülen patojenite farklılıklarının; E, prM ve yapısal olmayan proteinlerde bulunan nükleotid dizilimlerindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (119, 146, 169). Batı Nil virus izolatlarının filogenetik analizler ile zarf proteinlerindeki aminoasit dizilim değişiklikleri ve oluşan delesyonlara göre 5 değişik genetik kökeni belirlenmiştir (Tablo 2.3.). BNV izolatlarının köken 1'e ait olanları insanlarda önemli hastalıklara sebep olurlar. İki alt grubu (clade 1a, clade 1b) belirlenen köken 1'in Avrupa, Asya, Avustralya, Afrika ve Amerika'da bildirimi yapılmıştır (18, 68, 116).

Güney Afrika, Madagaskar ve Avrupa'da 2010 yılından sonra bulunan BNV izolatlarının da köken 2'ye ait olduğu tespit edilmiştir (32, 146). İzolatlar arasında yapılan kıyaslamada köken 1'e ait suşların daha virulent olduğu belirlenmiştir.

Son yıllarda BNV ile ilgili yapılan çalışmalarda Rusya'da farklı türlerde köken 4, Avustralya'da köken 3 ve Hindistan'da da köken 5'e ait BNV'nin farklı izolatları tespit edilmiştir (16).



Şekil 2.3. Batı Nil Virüsü filogenetik sınıflandırılması (45)

BNV suşları 5 genetik köken içinde gruplandırılmıştır (106). Köken 1 Asya, Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Afrika'da izole edilen etkenin antijenik olarak farklı izolatlarını kapsamaktadır. Köken 1 iki farklı gruba ayrılır; Clade-1a Asya, Afrika, Kuzey Amerika ve Avrupa'da bulunur (110). Diğer grup Clade-1b ise Avustralya'da görülür. Diğer taraftan Hindistan izolatlarını kapsayan üçüncü bir grupta (Clade-1c) köken 5 olarak tanımlanmıştır (18). Köken 2 grubunda ise Madagaskar ve Sahra Altı Afrika'dan izole edilen suşlar bulunur. Bu suşların son zamanlarda yapılan çalışmalarda Avrupa ülkelerinde de görüldüğü belirtilmiştir. Macaristan'da yapılan çalışmada yırtıcı kuşlarda bu suşların varlığı tespit edilmiştir (11). Köken 3 grubu; memelilerde patojenite oluşturan ve Çek Cumhuriyeti

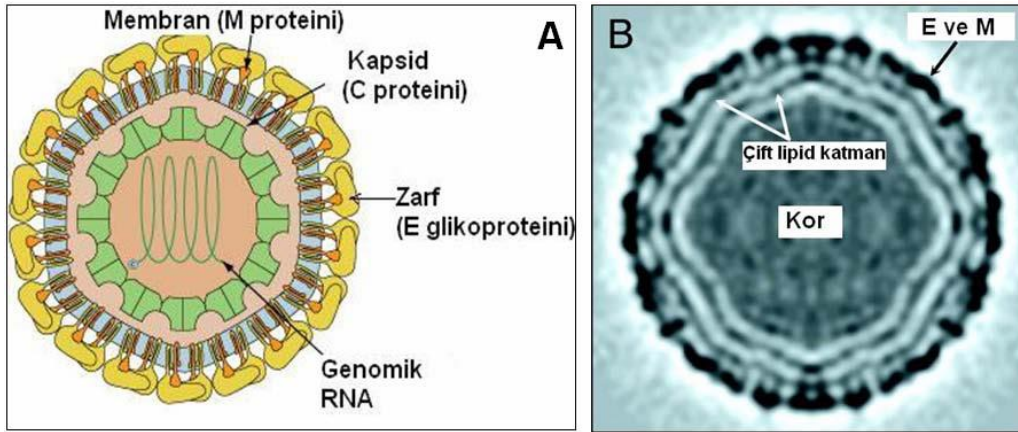
ile Güney Moravia da belli *Culex* ve *Aedes* türü sivrisinekler arasında sirküle olan "Rabensburg virusunu" içerir (10). Köken 4 grubunda *Dermacentor marginatus* kene türü aracılığı ile taşınan ve Kafkasya'da izole edilen BNV suşları içerir (105).

Tablo 2.3. BNV izolatları ile ilgili genel bilgiler (16)

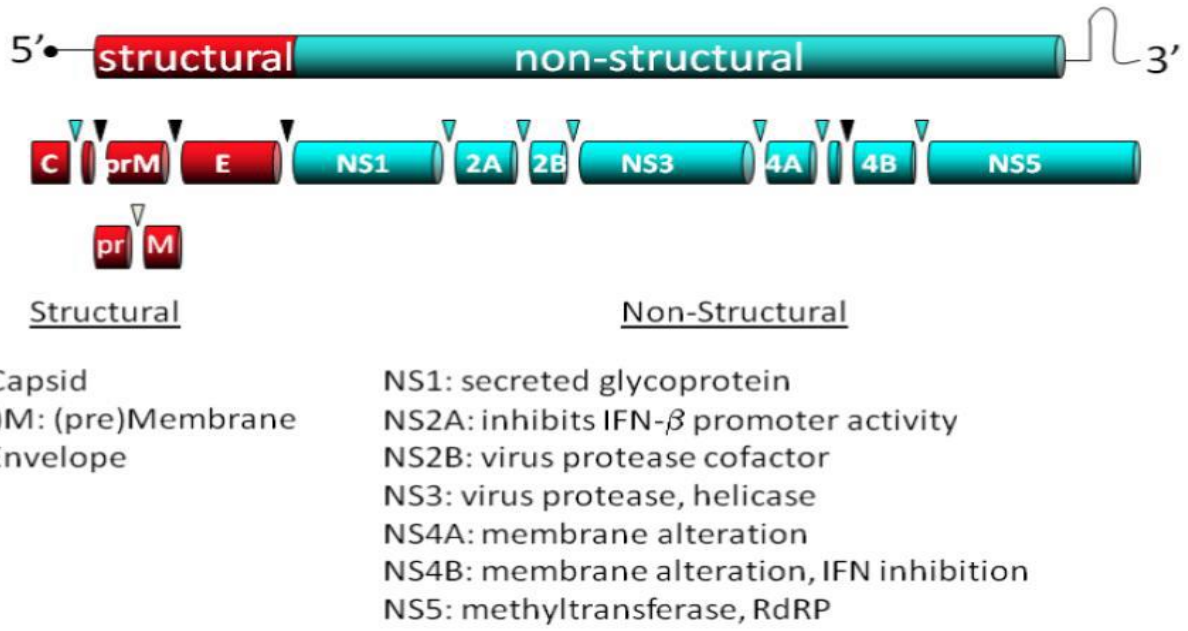
BNV	Yayılım Alanı	İnsanlarda Oluşturduğu Hastalık Belirtileri	Etkilediği Hayvanlar	İzole Edildiği Canlılar
Köken 1 (Clade 1a)	Dünya Çapında	Menenjit, Ateş, Ensefalit, Akut Flask Paralizi	Memeliler, Sürüngen, Kuş,	Sürüngen, İnsan, Kuş, Memeli, Sivrisinek
Köken 1 (Clade 1b)	Avustralya (Kunjin)	Menenjit, Ensefalit	Ateş, Kuşlar	İnsan, Sivrisinek
Köken 2	Sahra altı, Afrika, Madagaskar, Avrupa	Menenjit, Ensefalit	Ateş, Atlar, Kuşlar	İnsan, Sivrisinek, At, Kuş
Köken 3	Avusturya	Veri yok	Veri yok	<i>Culex Pipiens</i>
Köken 4	Rusya	Veri yok	Veri yok	<i>Dermacentor Marginatus</i>
Köken 5 (Köken1, Clade1c)	Hindistan	Menenjit, Ensefalit	Ateş, Meyve Yarasaları	Kuş, Sivrisinek, Yarasa

2.4.2. Batı Nil Virusun Yapısı ve Genomu

BNV virionları pozitif polariteli, tek zincirli RNA kapsar. Virus 45-50 nm çapında, sferik ikozahedral simetriye sahiptir ve yaklaşık 12000 nükleotit içerir. Virion zarflı olduğu için ısı, lipid çözücülerle veya deterjan ihtiva eden dezenfektanlar içinde hızla inaktive olur (44, 114, 135, 149). Batı Nil virusunun yapısında yedisi yapısal olmayan (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b ve NS5), üçü yapısal (kapsid [C], zarf [E] ve premembran [prM]/ membran [M]) viral replikasyona iştirak eden toplam 10 protein bulunmaktadır (68, 116, 119, 146).



Şekil 2.4. Batı Nil Virusu'nun A)Şematik yapısı B)Elektron mikroskopik görünümü (57)



Şekil 2.5. BNV yapısal ve yapısal olmayan proteinleri (84)

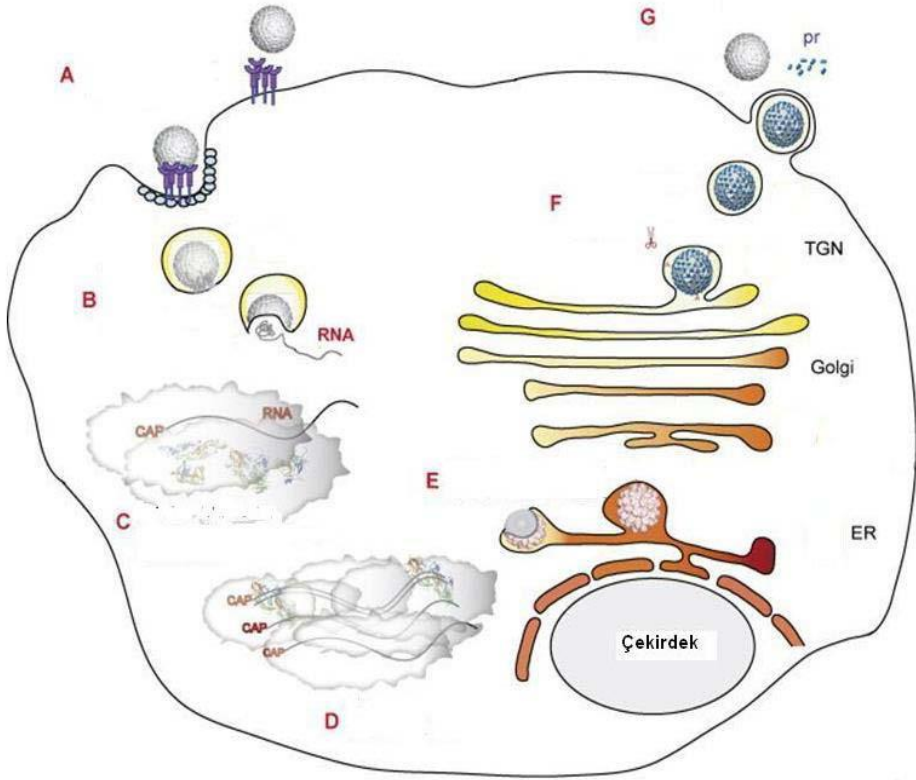
Viral poliproteinler çoklu transmembran alanları içerdiği için olgun viral proteinlerin poliproteinlerden kesilme işlemini takiben NS3, NS5 ve Cproteinleri sitoplazmada, NS1, E, ve PrM proteinleri lümen içinde, NS2A, NS2B, NS4A ve NS4B proteinleri ise endoplazmik retikulumun (ER) çift katlı membranı içerisinde lokalize olur (100, 101).

Hücre içerisinde viral RNA'nın çoğalması sırasında yapısal olmayan proteinlerin görev aldığı tespit edilmiştir. Batı Nil virusu ile enfekte memeli hücrelerinde fazla miktarda sentezlenen yapısal olmayan NS1 proteininin, virusa karşı oluşan immun cevabın sinyal yollarının düzenlenmesinde görev aldığı belirlenmiştir. NS5 proteininin ürünü olan viral RNA-bağımlı RNA polimeraz viral genomun sentezlenmesinden sorumludur. Virusun en önemli immunolojik proteini olan E, aynı zamanda hemagglütinasyon ve hücreye tutunmasını sağlayan etkenin başlıca virulans faktörüdür (135, 146, 170).

2.4.3. Virusun Replikasyon Siklusu

Batı Nil Virusunun hücrenin yüzeyinde bulunan reseptörlerine adsorbsiyonu ile başlayan replikasyon siklusunun ilk basamağı invitro şartlarda oldukça karmaşıktır. BNV'nin integrin $\alpha\beta3$, DC-SIGNR ve DC-SIGN gibi hücre adezyon moleküllerine sahip olduğu tespit edilmiştir (17, 36, 42). Bu aşamada hücre yüzeyine bağlanan virus klatrin endositoz yoluyla hücrenin içerisine girer. Virusun E proteininin değişimiyle virus ve hücre zarları birleşir bunu takiben nükleokapsit sitoplazma içine geçer. Bu aşamada virusun mRNA görevi gören pozitif polarite özelliğine sahip olan RNA'sı öncül proteinlerin sentezinde görev alır. Bu olayı müteakiben hücresel ve viral proteazların birlikte çalışmaları ile virusun yapısal (C, E, prM) ve yapısal olmayan proteinleri sentezlenir. Protein sentez aşamasında konak hücreye ait endoplazmik retikulumdaki (ER) sinyal peptidaz enzimi ile virusa ait NS3 proteazı fonksiyon gösterir. Virus nükleik asidinin replikasyonunda, pozitif sarmal kalıp olarak kullanarak NS5'in kodlandığı RNA polimeraz enzimi sayesinde virusun nükleik asidinin kalıbında kullanılacak negatif polariteli RNA sentezi gerçekleştirilir. Virusa ait yapıların sentezi sonrasında indüklenen endoplazmik retikulum kaynaklı membran içinde virus toparlanması tamamlanır. Daha sonrada immatür virionlar tomurcuklanma yolu ile hücre sitoplazmasına geçerler (20, 100).

İmmatür virionlarda prM ve E yapısal proteinler bulunmaktadır. Hücre lümenine bırakılan E yapısal proteinleri endoplazmik retikulum sekresyonları vasıtası ile düzleşerek dimerik yapılar biçiminde virusun yüzeyinde lokalize olurlar. Batı Nil virusun yüzeyinde yer alan yapısal prM proteinleri konağın serin proteazları vasıtasıyla kesilerek virusun olgunlaşma aşaması tamamlanır ve ekzositoz yoluyla hücre dışına bırakılır. Protein sentezinin (prM, E, v.s.) yetersiz olduğu durumlarda virionların olgunlaşması gerçekleşmez (92, 93, 137).



Şekil 2.6. Batı Nil Virusunun replikasyon siklusu (58)

A) Virionun hücre yüzeyi reseptörüne tutunması ve endositoz ile hücreye giriş; B) Endozom içinde düşük pH ortamında viral glikoproteinler ile endozomal membranın füzyonu, genomik RNA'nın sitoplazmaya geçişi; C) Viral RNA'nın translasyonu ve oluşan büyük poliproteinin viral ve hücresel proteazlarla kesimi; D) Yapısal olmayan viral proteinlerin yardımıyla progeni RNA'ların transkripsiyonu; E) Endoplazmik retikulum (ER) membranında kapsid proteinleri ve progeni RNA'ların paketlenmesi, ER lümeninden E+prM heterodimerlerini içeren zarfı alarak tomurcuklanma; F) Olgunlaşmamış viral partiküllerin salgısal yolağa geçişi, trans-Golgi ağında (TGN) prM proteininin furin tarafından kesimi ve virionların olgunlaşması; G) Olgun virionların sitoplazmadan geçerek ekzositoz ile çıkışı.

2.5. Epidemiyoloji

Mısır'da 1952 ve 1954 yılları arasında yapılan BNV çalışmalarında, virusun sadece sivrisineklerden izole edilmiş olmasında dolayı sivrisinekler birincil vektör olarak kabul edilmişlerdir. Bu tez konaktan beslenmeyle başlayan enfeksiyonun vektör döngüsünü yalnızca sivrisineklerin sürdürebildiğinin ve virusun bulaş siklusunu sivrisineklerin ısırmasıyla aktarılmaya devam ettiğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (118, 166). Sonra ki yıllarda virusun yabani kuş göçleri ile birçok ülkeye (Rusya, ABD, İsrail, Güney Afrika, Fas, Sudan, Romanya, Cezayir, Kongo, Çek Cumhuriyeti, Tunus, İtalya, Fransa ve Kanada) yayıldığı tesbit edilmiştir (108). Bu nedenle, Batı Nil Virusunun taşınma döngüsünde yabani ve evcil kuşlar ile özellikle *Culex* türü (*Cx. antennatus*, *Cx. univittatus* ve *Cx. pipiens*) sivrisinekler ana vektörlerdir, bunun yanında *Aedes* ve *Anopheles*'lerde bulaşın olduğu bildirilmiştir. Sivrisinek cinsleri arasında transovaryal geçişde mevcuttur (178). Kuş türleri BNV'nin çoğaldığı birincil ana konak olarak kabul edilirler. Ayrıca, yerleşik ve göçmen kuşlar uzun menzilli veya yerel göçlerinde Batı Nil virusunun yayılmasında rol oynarlar (91, 143). Çeşitli çalışmalarda göçmen kuşların Afrika'daki kışlama alanlarından, Avrupa'daki üreme alanlarına virüsü taşıdıklarına dair kanıtlar sunulmuştur. Yaban kazları, kırlangıç gibi göçmen kuşlar ve özellikle kargalar virusdan etkilenen kuş türleri arasındadır (7, 27, 175). İnsanlarda ve atlarda kısa viremi döneminin aksine, evcil ve yabani kuş türlerinde uzun süreli ve yüksek viremi düzeyi oluşur (23,88).

BN virusunun bulaş döngüsünde görev alan vektör sivrisineklerin üreme/dinlenme yerlerinin seçimini güneş ışığı, sıcaklık, rüzgar ve nem gibi iklimsel koşullar belirler. Sivrisineklerin beslenme şartları elverişli ise çoğalma/dinlenme mekanlarından fazla uzaklaşmadan kan emerek hayatlarını idame ettirirler. *Anopheles* cinsi sivrisinekler sığır ve köpeklerden genellikle kan emerek beslenirler. Sıcaklığın etkisi ile sivrisineklerde virusun çoğalma hızı arasında doğru bir orantı vardır. Bu da BNV'nin yayılım oranını ve diğer canlılara bulaş riskini artırır. Sivrisineklerde virusun replikasyonu için optimum sıcaklığın 22°C olduğu tespit edilmiştir (118, 166, 178)

BNV enfeksiyonu bazı kuş türlerinde özellikle kargalar ve sarı gagalı saksaganlarda çok yüksek viremi ile birlikte seyrederek ve mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu hastalığın yeni bölgelere gelişi ve yayılımını izlemek için bu kuş ölümlerinin takibi iyi bir yöntem olabilir. BNV enfeksiyonunda değişken mortalite ve düşük titreli viremi gösteren kuş türleri, bu virus için birincil konak hatta amplikasyon konakçı olarak düşünülebilir. Ölüm oranlarının yüksek olduğu genç kuşlar ve evcil kazlar gibi kanatlılarda hastalık salgınlar şeklinde görülür.

Enfeksiyon tavuklar ve güvercinlerde genellikle klinik formda görülmez ve bu türlerde vektör sivrisinekleri enfekte etmek için yetersiz düzeyde (düşük titreli) bir viremi gelişir. İnsanlar ve diğer memeli türleri özellikle atlar virus rezervuarı olarak kabul edilirler ve bunlar BN virusunun sonu olmayan konakçılarıdır. Oluşan enfeksiyonun şiddeti virusun suşuna ve yaş gibi konakçı bireysel faktörlere bağlı olmakla birlikte hastalıktan en fazla etkilenen hayvan atlardır. Köken 1'e dahil Batı Nil viruslarının neurovirulent suşları özellikle atlar için patojendirler. Bu bakımdan bir bölgede BNV enfeksiyonunun izlenmesinde atların serolojik takibi önemli sonuçlar verebilir (63).



Şekil 2.7. BNV'nin bulaşma döngüsü (77, 86)

İnsanlar, kediler, köpekler ve özellikle atlar Batı Nil virusu için alternatif konak olabilirler ve bunlara enfeksiyon etkeninin asıl bulaş yolu enfekte sivrisineklerin ısırmasıyla gerçekleşebilir. Etkenin vektörsüz bulaştığı durumlar ise kan transfüzyonu, organ nakli, diyaliz, anne sütü veya intrauterin, perkutan ve aerosol yollardır (1, 35).

Batı Nil virüs enfeksiyonu insanlarda genellikle subklinik hastalık tablosu oluşturur. Nadiren görülen akut vakalarda (%1) BNV enfeksiyonu ile karakterize menenjit, ensefalit, uzun vadeli nörolojik sekeller ve akut flask paralizi (AFP) şekillenebilir (99).

2.6. Patogenez

Batı Nil virusunun suşları arasındaki virulans farklılıkları, laboratuvar verileri ile doğrulanmış insan olgularının azlığı ve hastalığın klinik bulgularının hafif seyir göstermesi nedenlerinden dolayı BNV'nin patogenezi ile alakalı bilimsel çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu sebeplerden dolayı BNV'nin patogenezi ile ilgili bilgilerimizin birçoğu kemirgenler üzerinde yapılan bilimsel çalışmalardan elde edilmiştir (33). Ancak bu araştırmalar yine de Batı Nil virusun insanlarda meydana getirdiği doğal enfeksiyonların seyrini tam olarak açıklayamamaktadır. BNV taşıyan vektör sivrisineğin ısırması sonucunda organizmaya giren etken ilk olarak lenf nodüllerine yerleşir ve burada primer replikasyon aşamasını gerçekleştirir (25, 33, 98). Daha sonra birkaç gün devam eden düşük düzeyli viremiyi takiben IgM'ler sentezlenir (68, 116, 119, 146). Dalak, böbrek ve karaciğer gibi organlara viremi aşamasında ulaşan etken bu organlara yerleşir. Ancak viremi basamağında beyne gelen etkenin, kan-beyin bariyerini nasıl geçtiği net olarak bilinmemekle birlikte endotel replikasyonu veya aksonal taşınma yoluyla bu bariyeri geçtiği tahmin edilmektedir. Merkezi sinir sistemine ulaşan etken ciddi immun patolojik bozukluklar ile apoptozise sebep olur. Nörovirulan özellik gösteren Batı Nil virüsü MHC sınıf I ve II antijen sunumunu, interferon üretiminden sorumlu genleri, apoptozis mekanizmasını ve T hücre transferini bozar (74, 81, 144, 156). BNV enfeksiyonun da viremi süresi ve düzeyi; bireyin immun durumu, yaşı ve kronik hastalıkları belirler.

BNV enfeksiyonu kaynaklı ölüm olgularına yapılan patolojik muayenelerde medulla spinalis ve beyinde peteşilerle birlikte nöronal dejenerasyonlar görülür. Hastalığın prognozu iyi olduğu durumlarda iyileşme şekillenebilir fakat haftalar/aylar sonra enfeksiyonun tekrarlayabileceği göz önünde tutulmalıdır (85, 180).

2.7. Klinik

Batı Nil virusunun insanlarda neden olduğu enfeksiyon tablosu subklinikten akuta kadar varan derecelerde karşımıza çıkmaktadır. Nörolojik semptomların şekillenmediği olgular BN ateşi olarak isimlendirilirken, meningoensefalit gibi nörolojik semptomların

geliştiği vakalar ise BN meningoensefaliti olarak isimlendirilmektedir. İnsanlarda BNV vakalarının yaklaşık %80'i asemptomatik şekillenirken, %20'si de inkübasyon periyodunun 2-15 gün arasında değiştii farklı klinik semptomlarla seyreder (9). Akut vakalarda görülen önemli klinik semptomlar ateş, baş ağrısı, retroorbital ağrı, titreme, halsizlik, kırgınlık, eklem ve kas ağrısı, ishal, kusma, çoğunlukla çocuklarda roseolar veya makülopapüler döküntü şeklinde görülür (167, 177). Bununla birlikte hastaların çoğunda lenfadenopati de gelişir.

Akut vakaların %1'inde flask paralizi, menenjit ve ensefalit bulgularıyla seyreden ve ölümlle son bulan nöroinvaziv enfeksiyon tablosu gelişebilir. Ensefalit tablosu genellikle yaşlılarda ve virusun yeni giriş yaptığı insan popülasyonlarında görülür. Oluşan nöroinvaziv vakaların %55-60'ında ensefalit tablosu geliştiği, bunlarında yaklaşık %20'sinin ölümlle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Yine insanlardaki akut flask paralizine bağlı mortalite %10-50 arasındadır. Batı Nil virusun spinalkordda meydana getirdiği hemoraji ile karakterize nöral dejenerasyon ve beyinde yaygın inflamasyon sonucu ölümlle şekillenir (28, 29, 43, 120, 157).

Perakut olgularda genel durum bozukluğu ile birlikte uyuşukluk, optik nörit, boynun dik tutamama, poliradikülit, myelit, mental durum değişikliği, hareket bozuklukları, zihinsel karışıklık, konvülziyonlar, paraliz ve koma durumu gelişebilir (43, 149, 169, 170). Virusun spinal kord nöronlarına yerleştii durumlarda duyu muayeneleri normal olmasına rağmen bazı vakalarda flaskparaliz tablosu oluşabilir. Bazı olgularda baş ağrısı, ateş ve diğer klinik tablolar görülmeksizin paraliz şekillenebilir. Solunum kaslarının etkilenmesi sonucu akut solunum güçlüğü meydana gelir. Ensefalit ve MSS semptomları gelişmeyen vakalarda prognoz iyi seyirli iken ensefalit ve menenjit tablosu görülen hastalarda sonuçlar kötü olabilir, eğer bu hastalar iyileşirse sekel kalabilir (84, 93, 122, 130, 135, 156, 173).

Batı Nil virusunun neden olduğu enfeksiyonun sonucu meydana gelen ensefalit olguları hepatit C virüs enfeksiyonu, kardiyovasküler rahatsızlıklar, diyabet ve immüsupresyon gibi durumlarla birleşirse ölüm olasılığı artar (102, 150). Çocuk ve gençlerde, ileri yaşlılara oranla daha seyrek görülen BNVirus enfeksiyonunda mortalite %3-15 oranları arasında değişir (50, 80, 169, 180). New York'da 1999 yılında görülen salgında ensefalitli hastaların sadece %35'i bir yıl içinde tam olarak iyileşebilmişken; diğer hastalarda halsizlik, kronik baş ağrıları, bellek kaybı, yürüme güçlüğü, kas zayıflığı ve depresyon gibi çeşitli nörolojik sekeller kalmıştır (177). Bu oranlar 70 yaşından büyük hastalar için ise; Romanya'da %15 ve İsrail'de %29 olarak belirtilmiştir. New York salgını sırasında yapılan

analizde, genç yaş grubu ile karşılaştırıldığında, 50-59 yaş grubunda ciddi nörolojik hastalık gelişme insidansı 10 kat, ≥ 80 yaş grubunda ise 43 kat yüksek bulunmuştur (77, 121).

Tablo 2.4. New York (1999), Romanya (1996), İsrail (2000), Türkiye (2010) salgınları esnasında hastaneye kaldırılan hastalarda Batı Nil virusu semptomları (121, 177)

Semptom	Lokasyon%			
	Amerika	Romanya	İsrail	Türkiye
Örnek sayısı	n=59	n=393	n=233	n=47
Ateş	90	91	98	95,2
Halsizlik	56	-	-	-
Bulantı	53	71,4	-	-
Kusma	51	53	31	71,4
Baş ağrısı	47	77	58	78,6
Akli durumda değişimler	46	34+	40+	52,4+
İshal	27	-	19	-
Döküntü	19	-	21	7,3
Öksürük	19	-	-	-
Boyun sertliği	19	57	29	-
Kas ağrısı	17	-	15	-
Arthralji	15	-	-	-
Lenfadenopati	2	-	10	-

(-) Listelenen bazı semptomlar Türkiye, Romanya ve İsrail'de raporlanmadı.

(+) Konfüzyon olarak rapor edildi.

Tablo 2.5. Amerika 1999, Romanya 1996 ve İsrail 2000 insanlardaki salgınlarda ensefalit meninjoensefalit ile menenjit oranları (121,134)

	Ensefalit	Menenjoensefalit	Menenjit	Ölüm oranı
Amerika 1999	%62	%32		%12
Romanya1996	%60	%40		%4
İsrail 2000	%58	%16		%14

Hayvanlarda da enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyretmekte ve olguların yaklaşık %10'unda klinik bulgular oluşabilmektedir (23). Hayvanlarda nadiren şekillenen akut BNV enfeksiyonlarında, klinik belirtiler türler arasında farklılık gösterebilir.

Atlarda genellikle MSS etkilenmiş ve diğer ensefalitlerle ortak olan halsizlik, yüz ve kaslarda seyirme, depresyon, ateş, bacaklarda titreme gibi belirtilerin yanı sıra ataksi, ayaklarda zayıflık, yürüyüş bozuklukları, kafa titremeleri, tremor, diş gıcırdatma, körlük, iç organ lezyonları, nöral nekrozlar, beyin ve omurilikte nonsuppuratif ensephalomyelitis gibi klinik bulgular bildirilmiştir. BNV enfeksiyonundan etkilenen atlarda kısa süreli bir viremi oluşur ve ölüm oranı %25-45 arasındadır (170).

Köpeklerde akut BNV enfeksiyonuna bağlı ataksi ve kriz şeklinde yuvarlanma hareketi ilk görülen klinik bulgulardır. İlerleyen olgularda aralıklı ateş, iştahsızlık, aşırı salivasyon, göz yaşı ve burun akıntısı, konjunktivitis, genaralize tremor, boynun bir yöne doğru eğik duruşu, paraliz, kaslarda atrofi, gergin ve sert yürüyüş, poliartritis, abdominal ağrı, ishal, miyokarditis ve solunum güçlüğü görülebilir (104).

Kedilerde viremi dönemi 3.5-4.5 gün arasında değişiklik gösterir (19). Deneysel olarak oluşturulan enfeksiyonlarda geçici uyuşukluk ve değişken ateş görülmüştür (104). Kedilerde BNV enfeksiyonunun klinik bulguları köpeklere kıyasla daha belirgindir. Yüksek ateş, nörolojik bulgular ve letarji şekillenir. Yapılan araştırmalarda kedilerin Batı Nil virus enfeksiyonunun epidemiyolojisinde önemli rollerinin olduğu belirlenmiştir (59)

Kanatlılarda da diğer hayvanlarda görülen semptomlara benzer halsizlik, burun akıntısı, ateş, tüylerde dökülme ve depresyon gibi klinik belirtilerle karşılaşılabilmektedir (108, 170). Kuşlarda BNV enfeksiyonuna bağlı olarak depresyon, uyuşukluk, kalp kası yangısı, tüylerde dökülme, ataksi, kilo kaybı, felç gibi nörolojik ve nörolojik olmayan klinik semptomlar gelişebilir. BN virusuna karşı çok hassas olan kuş türlerinde yüksek titreli viremi ile birlikte çoklu organ hasarları gelişebilir. Beyin, akciğerler, kalp, pankreas, böbrek, dalak, karaciğer, deri, yemek borusu ve adrenal bezler başlıca etkilenen organlardır (88). Mavi alakargalar ve kargalar BNV enfeksiyonuna karşı oldukça duyarlı oldukları için Amerika'da karga ölüm oranlarındaki artış insanların salgından etkilenmesini öngörmek için bir gösterge olarak değerlendirilir (49,79). Nörolojik semptom görülmeyen hasta hayvanlarda tamamen iyileşme şekillenirken, MSS klinik bulguları gösterenlerde hastalık uzun bir seyir gösterir ve bu vakalarda mortalite oranı %10'u aşabilir (149).

2.8. Tanı

Birçok arbovirus enfeksiyonunda olduğu gibi Batı Nil virus enfeksiyonunda da anamnez bilgileri ve semptomlar teşhise yardımcı olurlar fakat kesin teşhisin laboratuvar yöntemleri ile yapılması gerekir. Çünkü Batı Nil virusu enfeksiyonu ile aynı klinik semptom gösteren, ensefalit, aseptik menenjit ve ateşli hastalık tablosu oluşturan birçok patojen etken vardır. Ayırıcı tanıda bu durumlara dikkat edilmelidir (51, 146, 149).

Batı Nil virusu enfeksiyonundan şüphelenilen durumlarda; serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve diğer vücut sıvılarından alınan numune örnekleri hastalığın teşhis edilmesi amacıyla ilgili laboratuvarlara gönderilebilir. BNV hastalığının serolojik teşhisinde Japon ensefalit kompleksiyle çapraz reaksiyon oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bundan dolayı BN virus enfeksiyonunun teşhisinde viral antijenlerin veya virus nükleik asidinin saptanması, virüs izolasyonu ve spesifik immün cevabın tespitine yönelik komplement fikzasyon (KF), IgM Antibody Captured-ELISA (MAC-ELISA), hemaglutinasyon inhibisyon (HI), plak redüksiyon ve nötralizasyon testi (PRNT) gibi spesifik teknikler kullanılmalıdır (70). BNV hastalığının teşhisinde kullanılan başlıca metotlar:

2.8.1. Virus İzolasyonu

Virus izolasyon tekniği enfeksiyonun teşhisinde altın standart metot kabul edilmektedir. Bu yöntemde hem sivrisinek hem de memeli dokularından orijin alan hücre

hatları (Vero E6- RK-13- AP61- C6/36) kullanılır. Ancak rutinde virusun hücre kültürlerine duyarlılığının düşük olmasından dolayı virus izolasyonu oldukça zordur. Doku, serum, plazma ve BOS örneklerinden ekimler yapılmakta fakat virus kolaylıkla izole edilememektedir. Özellikle viremi seviyesinin düşük seyrettiği insanlar ve atlarda etkenin kandan izolasyonu oldukça güçtür. Buna karşın, virus izolasyonu beyin ve diğer solid dokular gibi otopsi materyallerinden izole edilebilir (40, 160, 171).

BNV ile ilgili çalışmalar, biyogüvenlik seviyesi III. derece olan laboratuvar (BSL-3, Biosafety Level-3) şartlarında yapılmalıdır. Hücre kültürlerine marazi maddelerden yapılan ekimler sonrası sitopatik etkinin görülmesi 3-7 gün kadar sürer. Hücre kültürlerinde sitopatik etkenin saptanması durumunda, özgül monoklonal antikörlerin kullanıldığı İmmün Floresan (IF) veya Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyon (RT-PCR) yöntemleri ile virus üremesinin doğrulanması yapılmalıdır (41, 149).

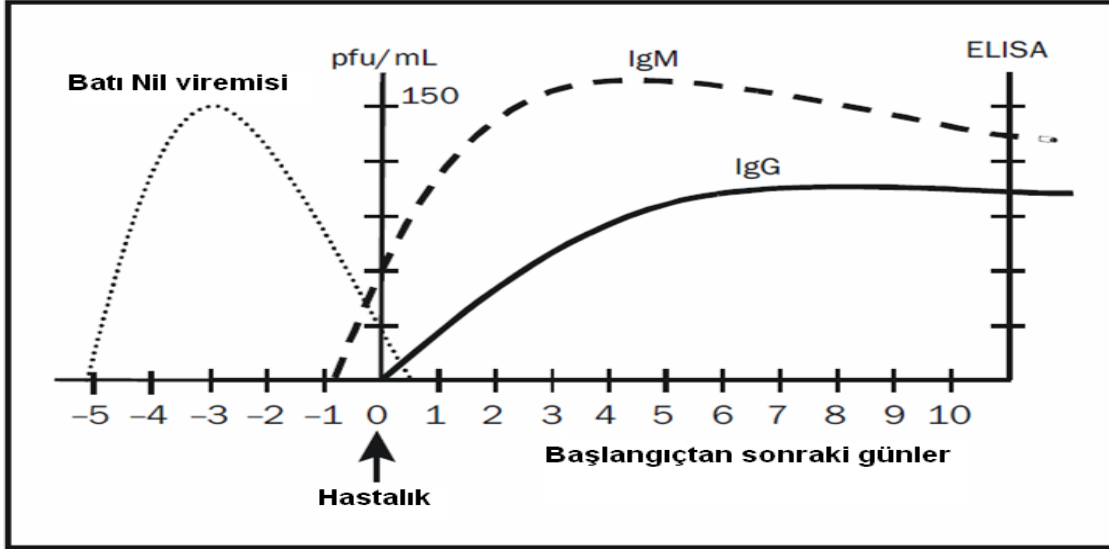
2.8.2. Antijen Testleri

Tarama araştırmalarında, kanatlılarda ve sivrisineklerde viral antijenlerin saptanması amacıyla geliştirilen farklı yöntem ve duyarlılıklara sahip, ticari test sistemleri vardır (VecTest™, RAMP™). VecTest BNV antijen testi enfekte sivrisineklerde BNV'nin niteliksel tayinini amaçlayan hızlı bir immuno kromatografik testtir. VecTest antijen analizi, ticari olarak bulunabilen, dip-stick formatında kolloidalgolda çekilen, türe spesifik monoklonal antikörleri kullanan sivrisinek havuzlarında arbovirus antijenin varlığını göstermek için kullanılan testlerdir (51, 52, 127). Antijen testleri nükleik asit testlerine oranla daha düşük duyarlılığa sahiptir. Buna rağmen sürveyans çalışmalarında antijen testleri yinede tercih edilebilmektedirler (33, 96).

2.8.3. Serolojik Testler

İnsanlarda BN virus enfeksiyonunun teşhisinde genel olarak spesifik antikör tespitine dayalı yöntemler kullanılmaktadır. Ancak flaviviruslar arasında meydana gelen antijenik çapraz reaksiyonlardan dolayı serolojik yöntemlerin doğruluğu sınırlıdır. Bu yöntemlerde virusun yapısında yer alan özgül zar proteinine (E) karşı oluşmuş spesifik nötralizan antikör cevabın tespitine dayalı test tekniği ile daha az özgül olan yapısal olmayan proteinlere ve membran proteinine karşı oluşan spesifik antikör yanıtın tespitine dayalı test tekniği birleştirilir. Bu test yaklaşımına dayanılarak BNV antikörlerinin saptanması temel olarak iki ana alt gruba ayrılır. Birinci grup; ELISA ve IF'ye dayalı yöntemleri kapsarken, ikinci grup;

etkenin hücre kültüründe üremesi sırasında oluşturduğu sitopatolojik etkinin görülmesi temeline dayalı PRNT, HI ve KF testlerini kapsar. (41, 149).



Şekil 2.8. Batı Nil Virus enfeksiyonunda viral ve serolojik göstergeler (149)

(MAC-ELISA), indirekt IgG ELISA ve IF yöntemlerine dayanılarak geliştirilmiş farklı testlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri de antijen kaynağı ve test platformuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple antijenik benzerliklerin görüldüğü flaviviruslara karşı geliştirilen HI, ELISA veya IF testleri sonucunda belirlenen antikor pozitifliği, en özgül test tekniği olan plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile doğrulanmalıdır (77, 147, 149).

BNV enfeksiyonunda semptomların görülmesinin ardından, 8-21 gün sonrasında alınan serum örnekleriyle, enfeksiyonun ilk sekiz günü içinde alınan beyin omurilik sıvısında (BOS) MAC-ELISA yöntemi ile BNV'ye spesifik IgM'lerin saptanması en iyi tanı yöntemlerinden biridir. Bu yöntemin duyarlılığı %95'dir (170). IgM'lerin serum veya BOS sıvısında MAC-ELISA yöntemi kullanılarak tespiti akut BNV hastalığını gösteren çok önemli bir bulgudur (51, 52, 157, 158). Çünkü IgM kan-beyin bariyerini geçemez, bu sebeple BOS sıvısındaki antikor varlığı MSS enfeksiyonuna işaret eder. BNV enfeksiyonuna bağlı ensefalit ve menenjit vakalarının %90'ında IgM varlığı tesbit edilmiştir. Fakat yakın bir zaman önce Deng ateşi, Japon ensefaliti ve yellow fever gibi *Flaviviridae* familyasında yer alan bir virüsle enfekte olmuş ya da bu etkenlerden korunmak için aşılansın olan bireylerde epitope blocking (EIA) test sonucu pozitif olabilir. Ancak aşılansın ile ya da MSS dışı hastalıklarda beyin

omurilik sıvısında IgM sentezlenmediği inaktif aşuların IgM sentezini indüklemediği unutulmamalıdır (70, 165).

BNV spesifik IgM'ler enfeksiyonun başlangıcında serum ve plazmada tespit edilemez. Yapılan bir çalışmada Batı Nil ateşi klinik belirtileri gösteren hastaların yalnızca %58'inde MAC-ELISA ile sonuçlar pozitif bulunmuştur (133, 168). Enfeksiyondan IgA'lar IgM'lerle aynı zamanlarda oluşurken IgG'ler IgM'lerin peşi sıra dördüncü günde sentezlenmeye başlarlar (122). BNV enfeksiyonunda vakaların çoğunun asemptomatik seyretmesi ve enfeksiyona spesifik oluşan IgM'lerin altı aydan daha uzun süre kalması, endemik bölgelerde yaşayan insanlarda önceki enfeksiyonlara bağlı IgM pozitifliği tanısal laboratuvar testlerinde reaktif sonuçlar verebilir (83, 158).

BNV enfeksiyonunun teşhisinde kullanılan başlıca serolojik testler:

İndirekt-immunofluoresan (IF) testi; enfekte konağın antikor yanıtını tespit etmeye dayanan bir testtir. IF testi duyarlılığı ve özgünlüğüyle ELISA' dan farklıdır (147).

Hemaglutinasyon-İnhibisyon (HI) testi; enfekte konağın virusa verdiği immun yanıtın tepkisini tespit etmek için kullanılmaktadır. Testten doğru sonuç almak için numune bekletilmemeli hemen çalışılmalıdır. Bu yöntemin dezavantajı çok geniş çapraz reaksiyon vermesidir. Bu yüzden pek tercih edilmez (147).

Komplement fikzasyon (KF) testi; bu yöntem virusa spesifik oluşan immun yanıtın tespitine dayanır. Hem analitik hem de okuma aşamasında zahmetli, zor ve zaman alan bir testtir, ayrıca duyarlılığı ve özgünlüğü yeterince güvenilir değildir (140).

Plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT); arthropod kaynaklı flavivirüsler için en spesifik test olarak kabul edilen PRNT çapraz reaksiyonları ekarte ederek özgül antikorların belirlenmesinde oldukça duyarlı bir metottur. (83). PRNT'nin prensibi etkenin oluşturduğu sitopatolojik etkinin spesifik antikorlarla önlenmesi esasına dayalıdır (169). Daha önce herhangi bir serolojik test metoduyla pozitif bulunan örnekler PRNT ile doğrulanması gerekir (65, 169). PRNT Batı Nil enfeksiyonunun teşhisinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

İnsanlarda BNV enfeksiyonlarının teşhisinde kullanılan serolojik testlerin uygulaması sırasında; bireyin daha evvel geçirdiği arboviral hastalıklar, bunlarla alakalı yapılmış

aşılmalılar, Batı Nil virusunun bölgesel epidemiyolojisi ve enfeksiyonun endemik görüldüğü yörelere yapılan seyahat/tatil bilgileri bir bütün olarak değerlendirilmelidir (70,170).

2.8.4. Moleküler Testler

Batı Nil virusunun nükleik asidi enfeksiyon sonrasında kanatlı ve memelilerin kan plazması, kan serumu ve dokularından 2.-3. günler ile 14.-18. günler arasında belirlenebilir. Benzer şekilde vektör arthropodlardan hazırlanan örneklerden de virus genomu tespit edilebilir. Enfeksiyonun teşhisinde kullanılan moleküler tekniklerin analitik duyarlılıkları oldukça yüksektir. Bu amaçla Batı Nil virus enfeksiyonunun teşhisinde viral RNA sekansının yapıldığı RT-PCR yöntemi sıklıkla kullanılır. 5' -3' eksonükleaz aktivitesi ile hedef primerlere bağlı olarak çalışmaktadır (160). Viral gen dizisinin olduğu Cdna amplifiye edilir ve amplifiye edilmiş üründen virus gen dizisini tespit eder (26). Doku örneklerinde BNV'nin belirlenmesi ve flavivirusların identifikasyonunda polimeraz zincir reaksiyonu tekniği, floresan boya ile işaretlenmiş problemlerin duyarlılığı artırmasıyla diğer tekniklere göre önemli bir avantaja sahiptir (147). Gerçek zamanlı (RT)-PCR yöntemi ayrıca, ABD'nde 2003 yılından beri uygulanan donör serumlarının taranması amacıyla da kullanılmaktadır (41).

Diğer bir moleküler yöntem olan Nested PCR tekniği; BNV'nin tanısında duyarlılığı çok yüksek fakat uzun sürmesi ile birlikte kontaminasyon riski fazla olan bir tekniktir (26, 151).

Ayrıca son zamanlarda TaqMan-RT-PCR test sistemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemin, klasik PCR tekniğine nazaran daha duyarlı ve daha iyi kantitasyon verdiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu teknoloji insan serumu, kanatlı dokuları, sinek havuzları ve beyin örneklerinde BNV RNA'sının belirlenmesinde kullanılabilir. TaqMan prob temelli testler viral RNA teşhisinde oldukça hassas olmasına rağmen bazen viruse ait yeni varyantları bulmada yetersiz kalmaktadır (96).

Moleküler yöntemler arasında en duyarlı olanların, nükleik asit dizi temelli amplifikasyon (NASBA) ve gerçek zamanlı RT-PCR olduğu ifade edilmekte ve bu yöntemlerin saptama düzeyinin ≥ 50 kopya/ml (yaklaşık 0.1pfu/ml; hücre kültüründen 1000 kat daha duyarlı) olduğu belirtilmektedir (131). Ancak prob/primer bağlanma dizilerinde mutasyon olan suşların teşhisinde bu tekniklerin duyarlılık ve etkinlikleri değişebilir (147)

Başka bir tanı tekniği olan "SYBR Green" temelli testler TaqMan testleri kadar duyarlıdır ancak daha az spesifiktir. Spesifikliğin azalması her iki test için de dezavantaj

olabilir. Çünkü çeşitli virüslerden kaynaklanan yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasına neden olur. Buna rağmen BNV varyantlarını daha iyi tanımladığı ve daha ekonomik olduğu belirtilmektedir (147).

2.8.5. Laboratuvar Bulguları

BN virus enfeksiyonunun laboratuvar sonuçlarında spesifik özellik yoktur. Fakat periferik kan tablosunda lökosit sayısı normal iken lenfositopeni veya anemi tablosu gelişebilir. Ayrıca periferik kan tablosunda monositöz görülebilir. Genellikle eritrositlerin sedimentasyon hızı ve trombosit sayısı normal değerlerdedir. Karaciğere bağlı alkalenfosfataz düzeyleri normal sınırlarda iken transaminaz düzeyleri yüksek seviyelerde belirlenebilir. Batı Nil ateşine bağlı gelişen ensefalit vakalarda oluşan hiponatremi, Lejyoner enfeksiyonu ile karışmasına sebep olur. Hastalığın merkezi sinir sistemi formunda yaygın çift taraflı anormallikler elektroensefalografide (EEG) ile belirlenebilir. Pleositos gösteren beyin omurilik sıvısı (BOS) berraktır ve hücre sayısı 45-1720 hücre/mm³ civarındadır. Enfeksiyonun erken döneminde BOS'daki hücrelerin içinde lenfosit yoğunluğu fazladır (134).

BOS'ki protein (1000mg/dL) ve lenfosit sayısının artışı (>%50) tanının konmasına yardımcı olur (24, 67, 70, 121). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) birçok hastada normal olmasına rağmen, pons ve talamusta beyaz madde sinyal dansitesinde artış görüntülenmesi önemli bir bulgudur.

2.8.6. Ayırıcı Tanı

Batı Nil virus enfeksiyonunun bulguları MSS tutulumuna neden olan birçok viral hastalık ile benzerdir. Ayrıca arbovial enfeksiyonların serolojik teşhisinde çapraz reaksiyonlar görülme olasılığından dolayı ayırıcı teşhis önemlidir. Bu tür virusların sebep oldukları enfeksiyonların ayırıcı tanısında bölgedeki endemik durum, hastanın yaşı, coğrafi dağılım vs. göz önüne alınmalıdır. Batı Nil ateşinin yaşlılarda ve yetişkinlerde daha sık görülmesi ve bu olguların yaklaşık %10'nun ölümlerle sonuçlanması, diğer flavivirusların neden olduğu enfeksiyonlarından farklılık gösterir. Nedeni tespit edilemeyen aseptik menenjitli hastaların vücutlarında makülopapüler lezyonların görülmesi, hepatit semptomlarının veya ensefalit bulgusu halinde bu vakalar BNV enfeksiyonu açısından tetkik edilmelidirler (112, 113).

BNV'nin epidemik olmadığı Kuzey Amerika gibi bölgelerde söz konusu hastalık SLEV enfeksiyonu ile karışabilmektedir. SLEV'nin yaz aylarında "inme"(stroke) epidemilerine neden olması, dilde ve ekstremitelerde tremor, dizüri ile seyretmesi (%20

vakada) ve lökositoz oluşması, bu iki viral ensefalitin ayırıcı tanısında önemli bulgulardır (46, 171).

Yaz ve ilkbahar mevsimlerinde sulara aseptik menenjitte sebep olabilen enterovirüsler, BN virus enfeksiyonunda olduğu gibi ishal, boğaz ağrısı, yüzde ve gövde makülopapüler döküntü semptomlarına neden olmasından dolayı karıştırılabilmektedir (40, 121, 141).

BNV enfeksiyonunun diğer ensefalite sebep olan viral hastalıklardan (herpes simpleks virus) ayırımında; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektro ensefalografi, BOS'da eritrosit görülmemesi ve BOS'da antikor tespiti yeterli olmaktadır (113).

2.9. Tedavi

BNV enfeksiyonunun insanlarda standart bir tedavisi olmadığı için semptomatik tedaviye başvurulur (9). Bu amaçla hafif olgularda ateşin düşürülmesi, kusma/bulantının önlenmesi ve kas/baş ağrısının giderilmesi için antipiretik, antiemetik ve analjezik ilaçlar kullanılabilir (77, 149).

Hastanede müşahede altına alınması gereken şiddetli olgularda ise hastada aşırı kusma durumu varsa intravenöz (İV) sıvı verilmeli, ileri aşamada kas zayıflaması gelişmişse mekanik ventilasyon ve entübasyon yapılmalı, beyinde şekillenecek ödemin önlenmesi/tedavisi, gerekli hallerde antikonvülsan ilaçların verilmesi ayrıca paraliz açısından değerlendirmeler yapılmalı ve sekonder enfeksiyonlara karşı önlemler alınmalıdır (52, 70, 133).

Beyin herniasyonu ve ödemeine karşı kısa süreli osmotik ve steroid solüsyonlar kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda, pirazidin nükleozidleri, alfa-interferon (IFN- α) ve ribavirin gibi antiviral ilaçların Batı Nil virusuna karşı invitro aktiviteleri kanıtlanmıştır (3, 78). Bununla ilgili yapılan bir araştırmada (78), yüksek doz ribavirinin invitro ortamda insan oligodendrogliyal hücrelerine verilmesi durumunda BN virus replikasyonunun ve sitopatojenitesinin baskılandığı belirlenmiştir. Bu araştırmada ribavirinin in-vitro şartlarda profilaktik etkisinin olduğu belirlenmiş ancak tedavi edici etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir.

İnterferon alfa-2b'nin (IFN- α 2b) düşük dozlarda hücreye BN virus ile enfekte olmadan önce veya sonra uygulanması durumunda viral sitotoksitenin inihibe olduğu belirlenmiştir.

Farelerde yapılan uygulamalarda beta ve alfa interferonlarının BNV enfeksiyonunu karşı koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar IFN- α 2b ile meningo ensefalitli vakaların başarıyla tedavi edildiğini bildirmişlerdir (34, 97). IFN- α 2b'nin in-vitro şartlarda ribavirinden daha etkin tedavi edici aktivitesi vardır. Fakat hepatit C virusunun neden olduğu enfeksiyonunun tedavisinde olduğu gibi birçok antiviral ajanın kombine kullanımı için ileri çalışmalara gerek vardır (3). Çünkü bu antiviral ajanların in-vivo şartlarda kullanımı ile ilgili kontrollü/destekleyici klinik bilgiler mevcut değildir.

Batı Nil ateşi hastalığı ile ilgili farelerde yapılan deneysel bir araştırmada (72) antiviral bir bileşiğin kan-beyin bariyerini sıkılaştırdığı ve virusun beyne geçişini zorlaştırdığı tespit edilmiştir. Hatta diğer patojenlerin, hatalı bağışıklık hücrelerinin bu bariyer geçişini engelleyen/zorlaştıran ve yan etkisi benzerlerine göre daha az olan bu antiviral ajanın interferon- λ olduğu belirlenmiştir. Gelecekte BNV enfeksiyonu ile mücadelede bu ve benzeri antiviral ajanların geliştirilmesi yararlı olacaktır.

BNV'nin ABD'de yüksek oranlarda nöroinvazif hastalık tablosu oluşturmasından dolayı son yıllarda özgül ve yeni antiviral ajanların geliştirilmesi ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır (102). 2004 senesinden itibaren, özellikle Batı Nil virusunun NS5 (metil transferaz ve RNA polimeraz) ve NS3 (helikaz ve proteaz) gibi yapısal olmayan proteinleri ile yapısal zarf proteinleri (prM ve E) hedef alınarak koruma ve tedavi amaçlı araştırmalara odaklanılmıştır (148). Bunu takiben 2005 yılında plazmid tabanlı DNA aşısı geliştirilmiş ve bu aşının hayvan deneyleri uygulamalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (38).

Batı Nil virusuna özgül antikorları kapsayan yüksek doz intravenöz immünglobulin uygulamalarının, terapötik ve proflaktik etkinliği olduğu tespit edilmiştir (12). Bu bilgiye paralel olarak yapılan deneylerde etkinliği ispatlanmış hiperimmün gamaglobülinin insanlarda görülen salgınlarda kullanılması başarılı sonuçlar vermiştir (9, 161).

Hayvanlarda görülen BNV enfeksiyonlarında da insanlardakine benzer tedavi teknikleri uygulanır. Semptomatik tedavi yolu izlenir. Yüksek ateş durumundaki antipiretik ilaçlar, ağrılı seyreden olgularda analjezikler kullanılabilir. Özellikle MSS hastalığına dair klinik bulgular gösteren atların çok sıkı takibi ve semptomatik tedavileri yapılmalıdır (13, 33). Köpeklerde ve kedilerde görülebilecek kusma vakalarında antiemetik preparatlar verilmelidir.

2.10. Aşı

İlerleyen teknoloji ile birlikte kuş ve atlarda kullanılmak üzere inaktif virustan hazırlanmış veya genetik olarak değiştirilmiş virüs suşlarından elde edilmiş biyoteknolojik aşılar geliştirilmiştir (176). Bu aşılar monoklonal ve poliklonal olarak kullanıma sunulmuştur.

Kedilerde yapılan rekombinant canarypoxvector aşı uygulamalarında BNV enfeksiyonundan koruyucu seviyede nötralizan antikor oluştuğu tespit edilmiştir (48).

Atları BNV enfeksiyonundan korumak için lisansı alınmış etkili aşılar bulunmaktadır. Özellikle 6 aydan büyük atlarda kullanılacak 4 adet lisanslı aşı mevcuttur. Bunlar genetiği değiştirilmiş canlı virus aşıları, canlı attenüe aşılar, DNA aşılar ve inaktif virustan hazırlanmış aşılardır (9, 41, 63). Atlarda kullanıma sunulun bu aşılardan ilki, 2003 senesinde lisans almış formalinle inaktive tüm virustan hazırlanmış aşıdır. Bir diğeri ise 2004 yılında lisans almış rekombinant canlı canarypoxvirustan hazırlanan aşısıdır (41). Bu 2 aşının atlarda oluşabilecek BNV viremisine karşı koruyuculuğunun %95-100 oranlarında olduğu bildirilmiştir

Tablo 2.6. Veteriner hekimlikte kullanılan BNV aşularının özellikleri ve kullanım şekli (14)

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

Günümüzde insanları BNV enfeksiyonundan korunmak amacıyla FDA (Food and Drug Administration) onayı alınmış ticari bir Batı Nil virus aşısı mevcut değildir. Ancak inaktifvirus, rekombinant canlı virus, DNA ya da alt ünitelerden oluşan aşılar üzerinde çalışılmaktadır (41, 69).

Primer hedefin E ve prM yapısal proteinlerini kodlayan genler olduğu Rekombinant aşılar, insanları BNV enfeksiyonundan korumada umut olmuşlardır. Aynı teknoloji ile üretilmesi hedeflenen E ve prM alt ünitelerinden oluşan ve enfeksiyöz karakter göstermeyen virus benzeri partiküllerden (Virus Like Particles, VLP) aşı üretme çalışmaları da yapılmaktadır.

Ancak BNV aşı çalışmalarında birçok olumsuzluklarla karşılaşmıştır. Mesela VLP alt ünitelerin kullanılması sonucu elde edilen aşılarının uygulanması sırasında koruyucu immün yanıt geliştirebilmesi için oldukça yüksek miktarlarda verilmesi büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır (9, 164). Benzer şekilde humoralimmün cevabı iyi uyaran inaktif virustan hazırlanan aşılarda da rutin uygulamalarında bazı istenmeyen durumlar gelişmiştir. Humoralimmün yanıtı iyi uyaran ve ekonomik olan attenüe aşılarda immünsüprese insanlara uygulanması mümkün olmamaktadır (41, 96).

Yapılan çalışmalarda viremiyi önleyebilen, in-vivo ortamlarda replike olabilen, iyi düzeyde nötralizan antikor yanıtı oluşturan ve tek doz uygulama ile yeteri immünizasyon oluşturarak etkin koruma sağlayan farklı genetik kökenli kimerik aşılardan umut verici sonuçlar alınmıştır (41).

Günümüzde 2 tür kimerik BN virus aşısı üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bunlardan ilki, uzun yıllardır uygulamaları yapılan etkili ve güvenli olduğu ısıpatlanmış sarı hummavirusu (YFV) 17D aşısının vektör olarak kullanıldığı aşıdır (94). Bu teknolojiye, YFV 17D aşı suşunda kullanılan genlerinin (YF-prM/E) yerine BNV yapısal proteinlerini kodlayan genler (WN-prM/E) yerleştirilmektedir. Bu konuyla ilgili Amerika'daki yapılan araştırmalar, faz I ve faz II aşamasında olup başarılı neticelerin elde edildiği bildirilmektedir (115). İkincisi canlı attenüe kimerik aşı türü ise, WN-prM/E bölgelerini kodlayan genlerin Dengue tip-4 virusuna entegrasyonu yapılarak elde edilen aşıdır. Bununda faz I insan araştırmaları devam etmektedir (139).

2.11. Koruma ve Kontrol

Batı Nil virüs enfeksiyonunu karşı geliştirilmiş etkili ve güvenli bir aşı olmadığından dolayı, söz konusu hastalığın önlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi, toplumsal düzeyde 4 önemli hususa dikkat edilmesi ile mümkün olabilir.

- 1) Kuşlardaki ölüm vakalarının ve atlardaki enfeksiyonun tablolarının izlenmesi,
- 2) Vektör sivrisineklere ait larva haritaları çıkarılmalı ve bunlar her sene güncellenmeli,
- 3) Vektör sivrisineklerin kontrolünün sağlanması için çaba sarf edilmeli,
- 4) Bireysel olarak korunma tedbirlerinin alınması (85).

Özellikle kuşlarda uygulanacak sürveyans araştırmaları ve enfeksiyonun takibi insanlar ve diğer konakçı hayvanlarda oluşabilecek muhtemel BNV hastalık oranını azaltabilir. Bundan dolayı diğer kuşlara nazaran kargalar enfeksiyona daha duyarlı olduğu için ölü olarak bulunmuş kargaların ilgili sağlık kuruluşlarına ve veteriner hekimlere bildirimleri yapılarak bu leşlerin BNV yönünden kontrollerinin yapılması sağlanmalıdır (61).

Spesifik bir tedavisi olmayan BNV enfeksiyonunun yayılımını önlemede anahtar nokta sivrisineklerle temastan korunmak ve sivrisinek popülasyonunun kontrolüdür. Yapılan çalışmalarla kuşlar, insanlar ya da hayvanlarda BNV'nin aktif olduğu alanlar belirlenmeli ve buralarda yerel yönetimler tarafından sivrisinek kontrol programları uygulanmalıdır (61, 149).

Fiziksel şartlara dayanıksız olan BNV; lipid çözücüler, deterjanlı dezenfektanlar ve yüksek ısıda hızla inaktif olur. Deriye uygulanan DEET (N,N-dietyl-m-toluamid) veya permetrin içeren preparatlar, nispeten insanlara zarar vermeyen ve etkili sinek kovuculardır.

İnsanlar ve atlar, sivrisinek sokmalarına karşı korunmalı, sivrisineklerin en aktif olduğu şafak vakti ve gün batımı, sinek kovucular kullanılmalı, kapalı kıyafetler giyilmeli, kapı ve pencereler kapalı tutulmalı ya da sineklik, cibinlik ile korunma tedbirleri alınmalıdır (61). Ağustos ayında en yüksek popülasyon yoğunluğuna ulaşan sivrisinekler, Eylül sonuna kadar hatta sıcak yörelerde Ekim ayında da kan emmeye devam ederler. Durgun sular sivrisineklerin yumurta, larva ve pupa dönemlerini geçirecekleri en ideal yerlerdir. Bundan dolayı bu döngüyü kesmek için su birikintileri kurutulmalı ve durgun sular ortadan kaldırılmalıdır. Ayrıca larvaların bulunduğu alanlar larvasidler ile ilaçlanmalıdır. Ergin hale gelmeden sivrisineği kaynağında kontrol altına almak çok daha kolay olduğundan sivrisinek üreme alanlarında yapılan larvasit mücadelesi çok daha önem arz etmektedir (127, 180).

Sivrisinekler ile mücadelede dikkat edilmesi gereken noktaları daha anlaşılabilir olması açısından maddeler halinde belirtmek gerekirse;

- ✓ Vektör sivrisineklerin yumurtalarını içine bırakabileceği, içerisinde su birikebilecek kullanılmayan malzeme ve eşyaların (seyyar havuz, plastik kaplar, otomobil lastikleri, teneke kutular, şişe vb) tekniğine uygun olarak imhası sağlanmalıdır.
- ✓ Teras veya çatılarda biriken suların boşaltılmasını sağlayan yağmur olukları ve boruların temizliği düzenli aralıklarla yapılarak tıkanık bölümler açılarak, suların buralarda birikmesinin önüne geçilmelidir.
- ✓ Süs havuzlarına sivrisinek yiyen balıklar konmalıdır.
- ✓ Lağım ve fosseptik çukurlarının ağzı açık bırakılmamalıdır.
- ✓ Sarnıç, varil ve çöp kutularının ağzları kapakla kapatılmalıdır.
- ✓ İnsan ve hayvanların kapalı yaşam alanlarının kapı ve pencerelerine sineklikler takılmalıdır.
- ✓ Kene ve sivrisineklerden korunmada, insan sağlığına zararsız olduğu bilinen DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) ihtiva eden repellentler kullanılmalıdır.
- ✓ Sivrisineklerin aktif olduğu, gün batımı ve şafak vakti gibi zaman dilimlerinde dışarı çıkılmamalı; eğer dışarı çıkılacaksa da uzun kollu gömlek ve pantolon gibi kapalı kıyafetlerin giyilmesi tercih edilmelidir. Aynı şekilde Batı Nil virusunun muhtemel konakçı hayvanları da bu zaman dilimlerinde mümkünse dışarı bırakılmamalıdır.
- ✓ Halka BNV enfeksiyonu ile ilgili eğitimler verilerek, kamuoyunda konu ile alakalı farkındalık oluşturulmalıdır (61, 149, 170)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklenen Hayvanlar

Bu araştırmada, Burdur yöresinde sahipli (evde ya da bahçede beslenen) veya sahihsiz farklı ırk, cinsiyet ve yaşta herhangi bir klinik semptom gösteren yada göstermeyen, 82adet kedi ve 106 adet köpekten ile toplam 188 adet kan örneği toplandı (Tablo 3.1.) Üç ay yaştan daha büyük hayvanlardan örnekleme yapıldı. Silikonlu tüplere alınan kan örnekleri soğuk zincir altında laboratuvara getirildi.

Tablo 3.1. Kan örnekleri alınan köpek ve kedilerin sayıları

Tür	Erkek	Dişi	Toplam
Köpek	69	37	106
Kedi	34	48	82
TOPLAM	103	85	188

Burdur bölgesinde yaşayan kedi ve köpek sayılarını gösterir resmi veya özel hiçbir kayda rastlayamadığımız için araştırmada kullanılacak örnek sayısını belirlerken Burdur ilinde serbest çalışan veteriner hekimlerden ve üniversitemiz Veteriner Fakültesi klinik bilimlerinde görevli öğretim üyelerinden tahmini hayvan sayıları alınmış ve %95 güven aralığında %10 oranın altında tahmini seroprevalans olabileceği öngörüsü ile örnekleme sayısı belirlenmiştir.

Kan örnekleri alınan 82 kediden 48'i dişi, 34'ü erkekti ve bunların 63'ü sahipli, 19'u ise sahihsizdi. Örnekleri alınan kedilerin en küçüğü 3 ay yaşta en büyüğü ise 8 yaşındaydı. Çalışmada kan örnekleri alınan 106 adet köpekten 37'si dişi, 69'u erkekti. En küçüğü 3 ay yaşta en büyüğü de 13 yaşın da olan bu köpeklerin 47'si sahipli, 59'u ise sahihsizdi.

Ayrıca kedi ve köpeklerden kan örnekleri toplanması sırasında sahiplerine birer anket uygulandı. Ankette kedi ve köpeklere ait (yaş, ırk, beslenme şekli, köpeğin tıraş ettirilme sıklığı, klinik semptom durumu ve aşılama durumu) bilgiler, kedinin ve köpeğin yaşam koşulları ve gezinti alanı varlığı sorgulandı.

3.2. Örneklerin Toplanması

Silikonlu tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kısmı stok tüplere konularak test aşamasına kadar -20 °C de saklandı.

3.3. Competitive Enzyme Linked Immunosorbent Assay (C-ELISA)

Kedi ve köpeklerden alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda competition-ELISA yöntemi kullanılarak BN virusunun yapısal zarf proteinine (prE) karşı oluşan anti-prE antikorların varlığı araştırıldı. Bu amaçla ID.vet firmasının ürettiği ID Screen® West Nile Competition Multi Species ELISA test kiti (Ürün kodu: WNC-2P, Lot no: A76, IDvet, Grabels, Fransa) kullanıldı.

Bu yöntem solid faz indirekt competitive - ELISA prensibinde çalışmaktadır. Kan serumu örnekleri non-enfeksiyöz BNV antijeni ile kaplı mikrotitrasyon pleytlerinin gözlerine konulmakta ve eğer serumda BNV antikorları varsa antijenlere bağlanmaktadır. İnkübasyon süresin sonunda mikropleytin kuyucuklarının yıkanmasını müteakiben, BNV antikorları ile kompleks oluşturabilen HRP (Horseradish Peroxidase) konjugatı ortama ilave edilmektedir. Substrat (TMB 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) solüsyonu eklenmeden önce yıkama işlemi yapılarak ortamdaki bağlanmamış antikorlar uzaklaşmaktadır. Konjugat ve substrat etkileşimine bağlı olarak kuyucuklarda meydana gelen mavi renk pozitifliğin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Reaksiyon stop solüsyonu eklenerek durdurulmakta ve fotometrik olarak pleytin kuyucuklarının optik dansitesi (OD) ölçülerek kantitatif değerler elde edilmektedir.

Test, üretici firmanın bildirdiği prosedür doğrultusunda gerçekleştirildi. Buna göre tüm materyaller uygulama öncesi oda ısısına çıkarılarak bir süre bu ortamda tutuldu.

Test sırasında pleyt kuyucuklarının yıkanmasında kullanılacak olan konsantre yıkama solüsyonu yeteri miktarda 1/20 oranında olacak şekilde distile su ile sulandırılarak hazırlandı.

Kullanılacak pleytler usulüne uygun olarak ambalajlarından çıkarılarak numaralandırma yapıldı. Pozitif ve negatif kontroller için ikişer kuyucuk işaretlenerek ayrıldı ve testin uygulanmasına geçildi. Bütün gözlere kit içeriğinde bulunan dilisyon buffer-2'den 50µl konuldu. Bunun üzerine pozitif kontrol için ayrılan kuyucuklara ellişer µl pozitif kontrolden, negatif kontrol amacıyla ayrılan kuyucuklara ellişer µl negatif kontrolden, diğer kalan kuyucuklara da ellişer µl örneklerden eklendi ve pleytler 21°C (±5 °C) de 90±6 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra önceden hazırlanan yıkama solüsyonundan

pleyitin bütün kuyucuklarına 300µl konularak yıkama yapıldı. Bu yıkama işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra 1/10 oranında dilisyon buffer-2 ile sulandırılan HRP konjugatından bütün kuyucuklara yüzerµl ilave edilerek 30±3 dakika 21 °C (±5 °C) de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda yukarıda ki yıkama işlemi tekrarlandı ve her bir kuyucuğa yüzer µl substrat (TMB) solüsyonu konularak 15±2 dakika 21 °C (±5 °C) de inkübe edildi. Süre sonunda mikroyeğin bütün kuyucuklarına yüzer µl stop solüsyonu (0.5 M- H₂SO₄) konularak reaksiyon durduruldu. ELISA tabletleri, 450 nm dalga boyuna sahip filtrenin kullanıldığı ELISA okuyucusunda (Mindray MR-96A, Hamburg-Almanya) değerlendirildi. Elde edilen absorbans değerleri söz konusu kitin protokolünde belirtildiği şekilde hesaplandı.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Testin geçerliliği; negatif kontrol optik dansite (OD_{NC}) değerinin 0.700'den büyük (>0.700) olmasına ve pozitif kontrol optik dansite (OD_{PC}) değerinin negatif kontrol optik dansite (OD_{NC}) değerine oranının 0.300'den küçük (<0.300) olmasına bağlıdır.

$$(OD_{PC}) \div (OD_{NC}) < 0.3$$

Örneklerin değerlendirilmesinde; örneğin bulunduğu pleyt gözünün optik dansite (OD_{Sample}) değerinin negatif kontrol optik dansite (OD_{NC}) değerine oranını 100 ile çarparak sonuç hesaplandı ve test prosedüründe belirtilen tabloya göre sonuç değerlendirildi. Bu işlem her örnek için ayrı ayrı hesaplandı ve tabloda belirtilen değerlere göre her bir örneğin durumu tespit edildi (pozitif/negatif/şüpheli).

$$S/N \% = (OD_{Sample} \div OD_{NC}) \times 100$$

Sonuç	Durum
S/N % ≤ 40%	Pozitif
40% < S/N % ≤ 50%	Şüpheli
S/N % > 50%	Negatif

İstatistik Değerlendirme

İstatistik değerlendirme, Minitab 16 Statistical Software yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Türler arasında belirlenen seropozitiflik oranlarına karşılaştırmalı olarak Ki-Kare (χ^2) testi uygulandı. Araştırmada $P < 0.05$ değeri elde edilen veriler anlamlı olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Araştırma kapsamında kan örnekleri alınan hayvanların 110'nu sahipli, 44'ü sokakta, 34'ü ise barınakta yaşamaktaydı. Hayvan sahiplerinin bu hayvanları sahiplenme yolları pet dükkanından (n=27), barınaktan (n=14), sokaktan (n=22), özel olarak getirtme (n=8), arkadaştan edinme (n=36) ve bu sınıflandırmaya uymayanlarda diğer (n=3) olarak gruplanmıştır. Örnekleme yapılan kedi ve köpeklerin sahiplenme yollarının dağılımı aşağıdaki tabloda belirtildiği şekildedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Örnekleme yapılan hayvanların sahiplenilme yollarına, sahipsiz hayvanlarında barınma yerlerine göre dağılımı.

Sahiplenme Şekli/sahipsiz hayvanların barınma yerleri	Kedi	Köpek	Toplam
Pet dükkanından sahiplenme	10	17	27
Barınaktan sahiplenme	9	5	14
Sokaktan sahiplenme	19	3	22
Özel getirtme	7	1	8
Arkadaştan edinme	17	19	36
Diğer	1	2	3
Barınakta yaşayan	5	29	34
Sokakta yaşayan	14	30	44
Toplam	82	106	188

Kan örnekleri alınan hayvanların 44'ünün kötü, 34'ünün orta 110'ununda iyi derecede sınıflandırabileceğimiz şartlarda barındırıldığı belirlendi. Bu barınma koşullarının türlere göre dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 4.2). Bu veriler sahipli hayvanlarda anamnez bilgilerinden derlendi.

Tablo 4.2. Örnekleme yapılan hayvanların barınma koşullarına göre dağılımı.

Barınma Koşulları	Kedi	Köpek	Toplam
Kötü	14	30	44
Orta	5	29	34
İyi	63	47	110
Toplam	82	106	188

Çalışma kapsamında numune örnekleri alınan hayvanların 110'nunun tam aşı, 34'ünün eksik aşı, 44'ünde aşısız olduğu tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Materyal sağlanan hayvanların aşılama verileri.

Aşılama Durumu	Kedi	Köpek	Toplam
Tam Aşılı (Karma-Kuduz-Parvo)	63	47	110
Eksik Aşılı	5	29	34
AŞISIZ	14	30	44
Toplam	82	106	188

Materyal sağlanan hayvanların 130'unda hiçbir klinik semptom görülmezken, 9'unda hem sinir hem de sindirim sistemi, 24'ünde solunum sistemi ve 16'sında da diğer klinik bulguların olduğu belirlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Materyal sağlanan hayvanlarda görülen klinik bulguların dağılımı.

Klinik Bulgular	Kedi	Köpek	Toplam
Sinir sistemi	2	7	9
Solunum sistemi	9	15	24
Sindirim sistemi	7	2	9
Diğer	10	6	16
Belirti göstermeyenler	54	76	130
Toplam	82	106	188

Batı Nil virusunun epidemiyolojik özelliklerinden dolayı çalışma sonucunda elde edeceğimiz verilerin değerlendirilmesine ve tartışılmasına katkı sağlaması açısından araştırma kapsamında örnekleri alınan köpek ve kedilerin gezindiği alanlar, gezinme zaman dilimleri ve gezinme sıklıkları sorgulandı (Tablo 4.5. - 4.7.).

Örnekleri alınan toplamda 154 hayvanın açık alanda, park/bahçede, göl/çay/dere kenarında gezindiği belirlendi.

Tablo 4.5. Hayvanların gezinti alanlarına göre dağılımları.

Gezinti Alanları	Kedi	Köpek	Toplam
Açık alanda (sokakta yaşayanlar)	14	30	44
Park/ bahçe alanlarında	38	23	61
Göl/çay/dere yakınında	25	24	49
Barınakta kalanlar	5	29	34
Toplam	82	106	188

Hayvanların gezinme saatleri sabah, öğlen, akşamüstü ve sürekli geziyor olarak tablo halinde sunuldu.

Tablo 4.6. Örnekleri alınan hayvanların gezindiği zaman dilimleri.

Gezinme Zamanı	Kedi	Köpek	Toplam
Sabah	20	24	44
Öğlen	27	7	34
Akşam üstü	16	16	32
Sürekli geziyor (Sokakta yaşayanlar)	14	30	44
Hiç gezmiyor (Barınakta kalanlar)	5	29	34
Toplam	82	106	188

Tablo 4.7. Sahipli hayvanların gezintiye çıkarılma sıklıklarını gösterir tablo

Gezinme Sıklığı	Kedi	Köpek	Toplam
Hergün	9	31	40
İki günde bir	24	9	33
İki günden daha fazla	30	7	37
Toplam	63	47	110

Hayvan sahiplerine uygulanan anketlerde, kısırlaştırma yapılmamış olan kedilerin çiftleşme dönemlerinde evden uzaklaştıkları bilgisine ulaşılmıştır. Aynı şekilde yapılan bu anketler göre sahipli hayvanların bir kısmının belirli aralıklarla tıraş ettirildiği hayvan sahipleri tarafından beyan edilmiştir.

Batı Nil virus antikor tespiti için yapılan C-ELISA sonucunda BNV enfeksiyonu için seropozitiflik oranı kedilerde %1,22 (1/82), köpeklerde %0,94 (1/106) olarak tespit edildi. Kontrol edilen örneklerin hayvan türlerine göre seroprevalansı (Tablo 4.8.) verildi.

Tablo 4.8. Materyal sağlanan hayvanların türlerine göre BNV antikor varlığı sonuçları.

Tür	Materyal sayısı	C-ELISA Pozitif	%
Köpek	106	1	0,94
Kedi	82	1	1,22
Toplam	188	2	1,06

Seropozitiflik tespit edilen kedinin 2 yaşından büyük, dişi ve sokak kedisi olduğu belirlendi. Bu kediye herhangi bir enfeksiyona karşı koruyucu aşı yapılmadığı ve sokakta yaşadığı cinsinin de tekir olduğu tespit edilmiştir. Seropozitiflik tespit edilen köpeğin ise sahipli 4 yaşında av köpeği olduğu, dişi ve rutin aşılarının yapıldığı belirlenmiştir. Her iki pozitif hayvanında herhangi bir klinik semptom göstermediği saptanmıştır.

Tablo 4.9. BNV antikör pozitif bulunan hayvanlara ait bilgileri içeren tablo.

Tür	Cinsi	Yaş	Cinsiyet	Sahiplenilme Şekli	Aşılama Durumu	Semptom	Gezinti Alanı	Tıraş	Sahibinin Eğitim Durumu
Kedi	Tekir	2yaş	Dişi	Sokak Kedisi	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
Köpek	Av Köpeği	4yaş	Dişi	Arkadaştan Edinme	Var	Yok	Var	Yok	Üniversite

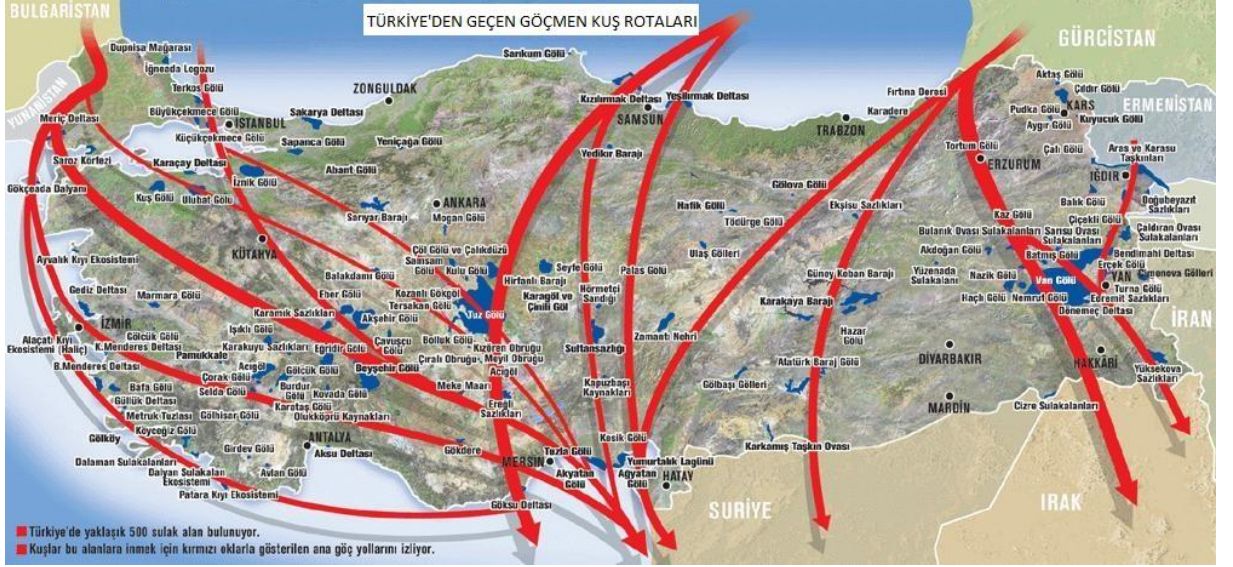
İstatistik değerlendirme sonuçları

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, köpek ve kedilerde tespit edilen seropozitiflik değerleri arasındaki farklılıkların, istatistiki açıdan karşılaştırıldığında önemli olmadığı ($P>0.05$) tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Arthropodların bulaş kaynağı hastalıklar (kırım kongo ateşi, batı nil virusu, kene ensefaliti virusu, kum sineği ateşi) sivrisinekler, keneler ve kum sinekleri gibi kan emici arthropodlar tarafından bulaştırılırlar. Arboviruslar küresel ısınma, demografik değişimler, modern taşıma sistemlerinin hızla gelişmesi, doğal ekolojik sınırların kentleşme nedeniyle ortadan kalkması ve vektör türler ile konaklarının iletişimini arttıracak yeni alanların ortaya çıkması gibi nedenlerden dolayı yeni milenyumda dünyanın yüzleştiği çok önemli halk sağlığı problemleri arasında yer almaktadır.

Batı nil virusunun asıl döngüsü kuşlar ve sivrisinekler arasında olduğundan dolayı, virusun taşınımı ile göçmen kuşların bağlantısını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (62, 64, 76, 107). Göçmen kuşların göç yolları; Avrupa, Orta ve Kuzey Asya'dan Kuzey ve Doğu Afrika'nın sulak alanları, nehirleri ve kıyı şeritleri boyunca uzanır. Bu açıdan değerlendirildiğinde Türkiye Afrika, Asya ve Avrupa kıtaları arasında göç eden kuşlar için köprü oluşturması ve 400'ü aşkın göçmen kuş türü barındırması açısından özel bir konuma ve uluslararası öneme sahiptir. Dünyanın en önemli göç yollarından ikisi Türkiye'nin kuzeybatı ve kuzeydoğusundan girip Antakya'da birleşir, ardından Afrika'ya iner (Şekil 5.1.). Sonbaharda Rusya ve Kafkaslardan gelip Ortadoğu ve Afrika'ya giden, ilkbaharda da geri dönen milyonlarca kuş ülkemizi boydan boya kat eder. Dolayısıyla enfekte olmuş göç eden kuşlar, hastalık etkenlerini yerel yabani kanatlılara bulaştırabilirler. Bu bulaşma modeli birçok yerde tespit edilmiştir. Türkiye 135 büyük yerleşim yeri ile Orta Doğu ve Avrupa'nın yabani hayvan yerleşimleri itibariyle en zengin ülkelerinden birisidir. Bundan dolayı her senenin göç mevsimi zamanında yabani kuşların taşıyıcılığını yaptığı enfeksiyonlar bakımından ülkemiz büyük risk altındadır. Özellikle göçmen kuşların uçuş rotaları üzerinde veya yakınında bulunan yerler, akarsular, kıyı şeritleri ve sulak alanların olduğu bölgeler özel risk alanı olarak değerlendirilmelidirler.



Şekil 5.1. Türkiyeden geçen göçmen kuş rotası

(<http://www.kusgribi.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EFA26CBFD5F51B259F>)

Bu bakımdan mevcut araştırmanın yapıldığı bölgenin coğrafi lokalizasyonu oldukça önemlidir. Çalışmanın yapıldığı Türkiye'nin Akdeniz Bölgesindeki Burdur ili, 37°43' Kuzey 30°17' Doğu koordinatlarında bulunmakta ve rakımı da 950 metredir. İl Türkiye'nin Akdeniz Bölgesinde yer alan ve göller yöresi olarak ifade edilen zengin su yatakları ve akarsuların olduğu bir coğrafya da bulunmaktadır. Burdur şehrinin yanında, koordinatları 37°45' Kuzey, 30°12' Doğu olan ve yüzölçümü 250 km² (2013 DSİ) ile büyüklük açısından Türkiye'nin yedinci büyük gölü olan ve 100'e yakın yabancı kuş türüne ev sahipliği yapan "Burdur Gölü" yer almaktadır. Ayrıca şehrin bulunduğu yörede irili ufaklı birçok doğal veya sulama amacıyla kurulmuş baraj gölleri mevcuttur. Coğrafi yerleşik durum açısından Türkiye'den geçen göçmen kuş rotalarından birisi üzerinde bulunan Burdur ili bu göçmen kuşların kullandıkları göç yollarında mola verdikleri sulak alanlar bakımından oldukça zengindir. Bunların yanı sıra bölgede sulamaya dayalı tarım aktif bir şekilde yapıldığı gibi hayvancılıkta yaygın olarak yapılmaktadır. Bütün bu şartlar değerlendirilerek, Batı Nil virusunun epidemiyolojik siklusu göz önüne alındığında yabancı kuşlar ve vektör sivrisineklerin yaşam alanları için Burdur ili ideal ortam olarak görülmektedir.

Bu bölgenin iklimsel değerlendirmesini yapacak olursak, yıllık ortalama sıcaklık değeri 13.2°C, rakımı 950 m ve yıllık ortalama yağışlı gün sayısı 89 olarak tespit edilen Burdur'un

çevre yerleşim birimlerinde ise bu değerler; yaklaşık 144 km batısında bulunan Denizli'de yıllık ortalama sıcaklık değeri 16.3°C, rakımı 324 m ve yıllık ortalama yağışlı gün sayısı 90; 120 km güneyindeki Antalya'da yıllık ortalama sıcaklık değeri 18.7°C, rakımı 43 m ve yıllık ortalama yağışlı gün sayısı 74; 31 km doğusundaki Isparta'da ise yıllık ortalama sıcaklık değeri 12.2°C, rakımı 1049 m ve yıllık ortalama yağışlı gün sayısı da 98'dir (74). Yıllık ortalama sıcaklık ve yıllık ortalama yağışlı gün sayısındaki değişikliğin, Burdur'un denize olan mesafesinden ve topografik yapıdan kaynaklanan yükselti farkının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, çalışma yöresi olarak seçilen alan, çok çeşitli sulak alanlarıyla sivrisinek larvalarına uygun habitatlar sağlamakta ve yoğun hayvancılık faaliyetlerinden dolayı da ergin bireylerin beslenebileceği değişik konak türlerini de beraberinde bulundurmaktadır. Alanın barındırdığı tüm şartlar göz önüne alındığında batı nil virusu enfeksiyonu için potansiyel riskli bir alan olduğu söylenebilir.

Bunun yanı sıra Burdur'a komşu olan turizmin başkenti Antalya ilinin BNV vektörleri için uygun yaşam alanları vardır. Antalya uluslararası hava limanı, yat limanı, kıyı şeridinin otoyol bağlantılarının bu bölgeden geçmesi ve bölge ikliminin de ideal olması nedeni ile başka yörelerden/ülkelerden direk virus ile enfekte vektör sivrisineklerin buralara taşınması potansiyel risk oluşturmaktadır. Dolayısı ile yakın komşu illerden Burdur yöresine BN virusunun bulaşma olasılığı mevcuttur.

Yapılan çalışmalar, özellikle sonbahar ile sıcak ve yağışsız geçen yaz mevsimlerinde, insanlar ve atlarda BNV enfeksiyonunun arttığını doğrulamaktadır. Etkenin ilk orijinal izolasyonunun yapıldığı 1937 senesinden günümüze kadar birçok dönemde Afrika, Asya, Amerika, Avrupa kıtalarında ve özellikle Akdeniz'e sınırı olan birçok ülkede epidemilere rastlanılmıştır (23, 44, 47, 111).

Batı Nil virusu enfeksiyonu ilk başlarda tarihsel olarak Afrika, Orta Doğu, Asya ve Avustralya'daki insanlar arasında sporadik vakalar şeklinde hafif ateşli hastalığın bir nedeni olarak görülmüştür. Daha sonra 1990'larda, Orta Doğu'da Batı Nil virusu salgını patlak vermiş bu salgın Doğu Avrupa ve daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı bölgelerine yayılım göstererek kuşlar, insanlar ve atlarda ölümlere neden olmuştur. Virus günümüzde Kuzey Amerika, Orta ve Güney Amerika'da insanlar, atlar, deve kuşları ve kuşlarda önemli bir viral ensefalit nedeni olarak kabul edilmektedir.

Dünyada değişik laboratuvar teknikleri kullanılarak BNV enfeksiyonu ile ilgili insan ve hayvanlarda yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Birçok hayvan türünde yapılan bu araştırmalarda BNV antikor pozitifliği %2,9-38 oranları arasında bildirilmiştir (5, 29, 39, 48, 87, 89, 90, 95, 117, 132) Kedilerde %9-14,9 oranları arasında pozitiflik tespit edilmişken (48, 87, 95), köpeklerde Çin'de %4,9 (95) ABD %26 (87) oranında seropozitiflik bulunmuştur.

Türkiye'nin bulunduğu coğrafi konum ve enfeksiyonun coğrafik olarak dağılımı göz önüne alındığında ülkemiz birçok arboviral enfeksiyona açıktır. Türkiye'de BNV enfeksiyonu ile ilgili ilk veriler 1970 yılına aittir. Batı Anadolu bölgesinden toplanan insan ve koyun serumlarına yapılan Hemaglutinasyon İnhibisyon testi (HI) sonucu, seropozitiflik insanlarda %6, koyunlarda ise %1-5 oranlarında tespit edilmiştir (4, 142). Beş yıl sonra Güneydoğu Anadolu Bölgesinden elde edilen insan serum örnekleri HI kullanılarak, BNV antikor varlığı yönünden kontrol edilmiş ve enfeksiyonun seroprevalansı %40'a varan oranlarda saptanmıştır (113). Türkiye'nin bazı illerinden (Hatay, Muğla, Şanlıurfa, İzmir, Adana, Bursa, Ankara, Antalya) toplanan katır, kedi, sığır, köpek, at, insan ve koyuna ait 764 kan serumu örneklerine yapılan PRNT sonucunda BNV seroprevalansı katırlarda %2-5, sığırlarda %4, köpeklerde %7-37, atlarda %5-13, insanlarda %4-20, koyunlarda %1 oranında bildirilmiş ancak kedilerde seropozitifliğe rastlanmamıştır (128). Başka bir çalışmada da, Şanlıurfa ilinden sivrisinek örnekleri (*Culex pipiens* Linnaeus, *Ochlerotatus cospius* ve *Aedes türleri*) ve insan kan serum örnekleri toplanmıştır. Sivrisinek örneklerine yapılan Real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), VecTest ve Vero hücre kültürü çalışmaları sonucu pozitif sonuç elde edilemezken, 181 insan kan serumunda indirekt immün floresans testi sonucunda %16 oranında BNV seropozitifliği tespit edilmiştir (126). Türkiye'de birçok farklı laboratuvar tekniği kullanılarak BNV enfeksiyonu ile ilgili insanlarda yapılan araştırmalarda BNV seropozitifliği %0,9-47,8 oranları arasında bildirilmiştir (4, 45, 47, 62, 87, 100, 125). Hayvanlarda ise %1-37 oranları arasında BNV antikor pozitifliği bildirilmiştir (82, 100, 101, 172, 181). Kale ve arkadaşlarının (82) 2017 yılında Türkiye'nin birçok ilinde bulunun at ve eşeklerden topladıkları kan serumlarında BNV antikor taraması yaptıkları çalışmalarında, Burdur ilinden sağladıkları at kan serumlarında BNV antikorlarına rastlamamışlardır. Ülkemizde BNV ile alakalı en son yapılan çalışma, Kuzey Doğu Anadolu bölgesinde at, eşek ve evcil kazlarda Yıldırım ve ark. (2018) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmada (181) atlarda %0,8, eşeklerde %20, kazlarda da %1,1 oranında BNV antikor pozitifliği tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada toplam 188 adet örnek de WNV spesifik antikorların varlığı C-ELISA yöntemiyle araştırıldı. Test edilen köpek kan serumlarının %0,94'ünde (1/106), kedi kan serumların ise %1,22'sinde (1/82) WNV spesifik antikor varlığı tespit edildi. Araştırmada tutulan kayıtlardan, pozitiflik tespit edilen kedinin 1 yaşında dişi, aşısız ve tekir cinsi sokak kedisi olduğu, köpeğin ise sahipli 4 yaşında, dişi, rutin aşıları yapılmış av köpeği olduğu belirlenmiştir. Her iki pozitif hayvanında herhangi bir klinik bulgu göstermediği tespit edilmiştir.

Bizim araştırmamızda tespit ettiğimiz seropozitiflik oranı Türkiye'de daha önce yapılmış çalışmalarla paralellik göstermektedir. Ayrıca bizim çalışmamız Türkiye'de kedilerde pozitiflik tespit edilmiş ilk araştırma olma özelliğindedir.

Çalışmamızda BNV antikor pozitifliği tespit edilen kedi ve köpeğin yaşam şartları göz önüne alındığında, her ikisinin de serbest gezinti alanlarının olması ve açık alanlarla sürekli bir temaslarının bulunmasından dolayı, sulak ve yeşil alanlarda daha çok bulunma ihtimali mevcut enfeksiyon etkenini taşıyan vektörlerle karşılaşma olasılıklarının daha yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde antikor pozitif tespit edilen av köpeğinin kullanım alanı ve av mevsimi dikkate alındığında özellikle vektör sivrisinek popülasyonlarının en fazla bulunduğu yaz ve sonbahar mevsimlerine denk gelmesine bağlı hastalığa yakalanmış olabileceği değerlendirildi.

BNV ile diğer flaviviruslar (JE kompleksi) arasında serolojik çapraz reaksiyonların olabileceği göz önüne alındığında, ülkemizde JE kompleksi enfeksiyonlarının bildirimini yapılmadığından dolayı tespit ettiğimiz antikorların BNV spesifik olduğu kararına varılmıştır.

Son yüzyılda atmosferdeki sera gazı konsantrasyonlarının artması; havanın ısınmasına, buzulların erimeye başlamasına ve buna bağlı olarak kıyılarda deniz seviyesinin yükselmesine, fırtınalara ve kuraklıklara neden olmuştur. Küresel ısınma ve beraberinde getirdiği etkiler canlıların yaşam ortamlarında değişikliklere neden olarak onları mevcut duruma uymaya veya daha yüksek bölgelere yerleşmeye zorlamıştır. Bütün bu nedenlere bağlı olarak atmosferik değişimlerin sonucu Batı Nil virusunun vektörü olan sivrisineklerin hastalığı yayma potansiyelleri de gün geçtikçe artmaktadır.

BNV enfeksiyonunun epidemiyolojik ve halk sağlığı sonuçları hakkında daha fazla bilgi edinmek için mevcut salgınların analizin bütün yönleriyle yapılmasına büyük önem

verilmelidir. Ayrıca söz konusu hastalıktan korunmak için vektör kene ve sivrisinekler ile insanlar arasındaki temasın azaltılması enfeksiyonuna bağlı mortalite, morbitide ve enfeksiyon oranının düşürülmesine yardımcı bir yöntemdir ve bunun sivrisinek/kanatlı yani vektörlerin kontrol programları ile önlenebileceği unutulmamalıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile Burdur ilindeki kedi ve köpeklerde Batı Nil virus enfeksiyonunun seroprevalansının belirlenmesine çalışılmış ve söz konusu enfeksiyonun varlığı/yaygınlığı serolojik olarak ortaya konulmuştur.

Araştırmada kedi ve köpek kan örneklerinin toplanması sırasında BNV enfeksiyonunun epidemiyoloji göz önünde alınarak sahipli olan hayvanların sahiplerine birer anket uygulaması yapıldı. Ankette kedi ve köpeklere ait (yaş, ırk, sahibinin eğitim durumu, cinsiyet, klinik semptom gösterip göstermediği, aşılama durumu vs.) bilgiler, hayvanların yaşam koşulları ve gezinti alanları sorgulandı.

Bu çalışma sonucunda BNV antikor pozitifliğinin köpeklerde %0,94 (1/106), kedilerde ise %1,22 (1/82) oranında olduğu tespit edildi. Araştırma sonuçlarına göre BNV'nin bölgede sirküle olduğu görülmektedir. Elde ettiğimiz veriler son yıllarda yapılmış bu tür çalışmalarla paralellik göstermesiyle birlikte ülkemizde bu konuyla ilgili kedilerde yapılmış ilk çalışma olması bakımından da önem arz etmektedir.

Birçok ülkede 1960 yılından sonra insanlarda BNV enfeksiyonu görülmüş ancak son 15 yılda bu salgınların sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Yeni coğrafi bölgelerde BNV vakalarının görülmesinin nedeni; göç eden ve etmeyen kuşlar, vektör sivrisinekler ve insanlar arasında etkileşime elverişli ekolojik alanların mevcudiyeti insanlara BN virusunun etkili ve aktif şekilde bulaşmasının bir sonucu olarak değerlendirilmektedir. Bundan dolayı önümüzdeki yıllarda BN virusundan etkilenen alanların coğrafi olarak genişlemesi muhtemeldir. Enfeksiyonun geniş coğrafi alanlara yayılmasını önlemek için Batı Nil virusunun soyları ile ilgili yoğun takip çalışmalarının yapılması, ülkeler arasında bilgi paylaşımı ve iş birliği faydalı olacaktır. Etkilenen tüm ülkelerde ve risk altındaki ülkelerinde alınan önlemlerin uygulanmasının izlenmesi BNV kaynaklı halk sağlığı riskinin takibi açısından esastır. BN virusunun soylarının; vektör yelpazesini, epidemiyolojisi ve bulaşma dinamikleri üzerine ayrıntılı araştırmaların yapılması ve farklılıkların ortaya konulması, epidemiyolojik verilerinin toplanmasına dönük çalışmaların desteklenerek vektör haritalarının sürekli güncellenmesi hastalıkla mücadelede yararlı olacaktır.

BN virusunun insanlara bulaşının önlenmesine dönük tedbirler alınırken, ulusal düzeyde halk sağlığı ve veteriner hekim hizmetlerinden sorumlu idari makamlar arasındaki işbirliği ve sürveyans bilgilerinin paylaşılması, etkenin coğrafi dolaşım alanlarına sınırlamalar getirmesi

bakımından büyük önem taşımaktadır. Virusun sivrisinek havuzlarında, kuşlarda veya diğer konaklardaki durumunun ortaya konulması ve identifikasyon çalışmaları dolaşımdaki virusların özellikleri hakkında ek bilgiler sağlayabilir.

Salgınların oluşma aşamasında ve bulaşması durumunda vektör sivrisineklerin ergin ve larvalarına dönük mücadele programları salgınların yayılmasını sınırlayabilir veya durdurabilir. Bu önlem alınırken de vektör kontrol stratejisinin etkisini ve maliyet-fayda oranını hesaplayarak hareket edilmelidir.

Hastalıktan korunmada, insan veya hayvan Batı Nil ateşi vakalarının bildirildiği bölgelerde oturan ve buraları ziyaret edecek kişilere en azından sivrisinek mevsimi boyunca sivrisinek ısırıklarından “kişisel korunma” tavsiye edilebilir. Bu bölgelerde yaşayan insanlar bütün vücudu kapatacak kıyafetler giymeli, dış mekanlarda sinek kovucu preparatlar kullanmalı ve pencere/kapılara sineklikler takmalıdırlar. Enfeksiyonun görüldüğü bölgelerdeki kan bağışçılarının sistematik nükleik asit tarama (NAT) testlerinin düzenli bir şekilde yapılması kan ürünleri yoluyla bulaşmanın önlenmesine yardımcı olacaktır.

Gelecek yıllarda özellikle göçmen kuşlar, yerleşik kuşlar, vektör sivrisinekler ve insanlar arasındaki etkileşim için elverişli ekolojik parametrelerin oluşacağı öngörüsü, enfeksiyonun global bir yayılım riskini artırmaktadır. Bundan dolayı ülkeler arasında BNV enfeksiyonu ile alakalı bilgi paylaşımlarının yapılması, eldeki yeni verilerin güncellenmesi ve hastalığın uluslararası mücadelesinde hızlı risk değerlendirmelerinin yapılması oldukça önemlidir.

Bunun yanısıra insanlar arboviral enfeksiyonlar konusunda bilgilendirilmeli, hastalığın güvenilir teşhisi için laboratuvarların kapasiteleri güçlendirilmeli, aşı çalışmalarının önemi unutulmamalı ve bu konularda her zamankinden daha fazla çaba harcanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Alpert SG, Ferguson J, Noel LP** (2003): Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol.*, **136**, 733–735.
2. **Albayrak H, Ozan E** (2013): Seroepidemiological Study of West Nile Virus and Rift Valley Fever Virus in Some of Mammalian Species (Herbivores) in Northern Turkey J. *Arthropod Borna Dis.*, **7(1)**,90-3.
3. **Anderson JF, Rahal JJ** (2002): Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerging infectious diseases.*, **8(1)**, 107-108.
4. **Arı A** (1972): Türkiye’de Arbovirüslerin faaliyeti ve ekolojisi üzerine incelemeler. *Türk Hij. Tecr. Biyol. Derg.*, **32**, 134-143.
5. **Autorino GL, Battisti A, Deubel V, Ferrari G, Forletta R, Giovannini A** (2002): West Nile virüs epidemic in horses, Tuscany region, Italy. *Emerging Infectious Diseases.*, **8(12)**, 1372-8.
6. **Ayturan S** (2010): *Hacettepe Üniversitesi Kan Donörlerinde Batı Nil Virüsü (Bnv) Seroprevalansının Araştırılması*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi.
7. **Azap A, Meço O** (2010): Batı Nil Virüsü Ansefaliti. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, *Klinik Gelişim Dergisi.*, **23(3)**,51-55.
8. **Bagnarelli P, Marinelli K, Trotta D, Monchetti A, Tavio M, Del Gobbo R, Capobianchi MR, Menzo S, Nicoletti L, Magurano F, Varaldo PE** (2011): Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Euro Surveill.*, **16(43)**, 1-4.
9. **Bakır E** (2015): *Batı Nil Virüsü Varlığının Marmara Bölgesi Kan Donörlerinde Serolojik Ve Moleküler Yöntemler İle Araştırılması*. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi.
10. **Bakonyi T, Hubalek Z, Rudolf I, Nowotny N** (2005): Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, **11(2)**, 225-31.

11. **Bakonyi T, Ivanics E, Erdelyi K, Ursu K, Ferenczi E, Weissenbock H, Nowotny N** (2006): Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, **12**(4),618-23.
12. **Ben-Nathan D, Gershoni-Yahalom O, Samina I, Khinich Y, Nur I, Laub O, Gottreich A, Simanov M, Porgador A, Zisman BR, Orr N** (2009): Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. *BMC infectious diseases.*, **9**, 18.
13. **Biendenbender R, Bevilacqua J, Gregg AM, Watson M, Dayan G** (2011): Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to investigate the immunogenicity and safety of a West Nile virus vaccine in healthy adults. *J Infect Dis.*, **203**, 75-84.
14. **Bilgili İ, Mamak N** (2016): Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu. *MAE Vet Fak Derg.*, **1** (2), 31-38.
15. **Blair CD, Adelman NZ, Olson EK** (2000): Molecular strategies for interrupting arthropod-borne virus transmission by mosquitoes. *Clin. Microbiol. Rev.*, **13**, 651-661.
16. **Blut A** (2013): West Nile Virus, *Transfus Med Hemother.*, **40**, 265-284.
17. **Bogachek MV, Zaitsev BN, Sekatskii SK, Protopopova EV, Ternovoi VA, Ivanova AV, Kachko AV, Ivanisenko VA, Dietler G, Loktev VB** (2010): Characterization of glycoprotein E C-end of West Nile virus and evaluation of its interaction force with alphaVbeta3 integrin as putative cellular receptor. *Biochemistry.*, **75**, 472-480.
18. **Bondre VP, Jadi RS, Mishra AC, Yergolkar PN, Arankalle VA** (2007): West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J. Gen. Virol.*, **88**, 875-884
19. **Briese T, Rambaut A, Pathmajeyan M, Bishara J, Weinberger M, Pitlik S, Lipkin WI** (2002): Phylogenetic analysis of a human isolate from the 2000 Israel West Nile virus epidemic. *Emerg. Infect. Dis.*, **8**, 528-531.
20. **Brington MA** (2014): Replication Cycle and Molecular Biology of the West Nile Virus. *Viruses.*, **6**, 13-53.
21. **Bulaşıcı Hastalıkların ihbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi.** Sağlık Bakanlığı, Ankara. 2004. <http://www.shsm.gov.tr/public/documents/legislation/bhkp/asi/bhibs/BulHastBilSistStanSu rveLabReh.pdf> **Erişim tarihi:** 23.02.2018.

- 22. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik.** Resmi Gazete; 02.04.2011 – 27893.
<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm> **Erişim tarihi:** 23.01.2018.
- 23. Bunning LM, Bowen AR, Cropp B, Sullivan GK, David SB, Komar N, Godsey SM, Baker D, Hettler LD, Holmes AD, Biggerstaff JB, Mitchell JC (2002):** Experimental infection of horses with west nile virus. *Emerg Inf Dis.*, **8(4)**, 380-386.
- 24. Busch MR, Kleinman SH, Tobler LH, Kamel HT, Norris PJ, Walsh I, Matud JL, Prince HE, Lanciotti RS, Wright DJ, Linnen JM, Caglioti S (2008):** Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection. *J. Infect. Dis.*, **198**, 984-993.
- 25. Byrne SN, Halliday GM, Johnston LJ, King NJC (2001):** Interleukin-1beta but not tumor necrosis factor is involved in West Nile virus-induced Langerhans cell migration from the skin in C57BL/6 mice. *J. Infect. Dis.*, **183**, 702-9.
- 26. Calisher CH (1994):** Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clin Microbiol Rev.*, **7(1)**, 89-116.
- 27. Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, Ionescu A, Monaco F, Savini G, Lelli R (2010):** Epidemiology of west nile in europe and in the mediterranean basin. *Open Virol. J.*, **4**, 29-37.
- 28. CDC (1999):** Outbreak of West Nile-like viral encephalitis-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, **48**, 845-849.
- 29. CDC (2000):** Guidelines for surveillance, prevention, and control of West Nile Virus infection United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, **49**, 25-28.
- 30. CDC (2002):** Provisional Surveillance Summary of the West Nile Virus Epidemic United States, January-November **51(50)**, 1129-1133.
- 31. CDC (2003):** Epidemic/Epizootic West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control.
- 32. CDC (2011):** Expert consultation on West Nile virus infection. Thessaloniki, ECDC, 25-26 January.
- 33. CDC (2013):** West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control, 4th Revision June 14.
- 34. Chan-Tack KM, Forrest G (2005):** Failure of interferon alpha-2b in a patient with West Nile virus meningoencephalitis and acute flaccid paralysis. *Scand J Infect Dis.*, **37**, 944-6.

35. **Charatan F** (2002): Organ transplants and blood transfusions may transmit West Nile virus. *BMJ.*, **14**, 325(7364): 566.
36. **Chu JJ, Ng ML** (2004): Infectious entry of West Nile virus occurs through a clathrin-mediated endocytic pathway. *J Virol.*, **78**, 10543-55.
37. **Ciota AT, Kramer LD** (2013): Vector-Virus Interactions and Transmission Dynamics of West Nile Virus. *Viruses.*, **5(12)**, 3021-3047.
38. **Colpitts TM, Conway MJ, Montgomery RR, Fikrig E** (2012): West Nile Virus: Biology, Transmission, and Human Infection. *Clin Microbiol Rev.*, **25**, 635.
39. **Cruz L, Cardenas VM, Abarca M, Rodriguez T, Reyna RF, Serpas MV** (2005): Short report: serological evidence of West Nile virus activity in El Salvador. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.*, **72(5)**, 612-5.
40. **Cunha BA** (1999): West Nile Encephalitis. *Infectious Disease Practice for Clinicians.*, **23(10)**, 85-89.
41. **Dauphin G, Zientara S** (2007): West Nile virus: Recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine.*, **25**, 5563–5576.
42. **Davis CW, Nguyen HY, Hana SL, Sanchez MD, Doms RW, Pierson TC** (2006): West Nile virus discriminates between DC-SIGN and DC-SIGNR for cellular attachment and infection. *J Virol.*, **80**, 1290-301.
43. **Debiasi RL** (2011): West Nile virus neuroinvasive disease. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, **13(4)**, 350-359. doi: 10.1007/s11908-011-0193-9.
44. **Diamond SM** (2003): Evasion of innate and adaptive immunity by flavivirus. *Immunol and Cell Biol.*, **81**, 196-206.
45. **Donadieu E, Bahuon C, Lowenski S, Zientara S, Couplier M, Lecollinet S** (2013): Differential Virulence and Pathogenesis of West Nile Viruses. *Viruses.*, **5**, 2856-80.
46. **Drew WL** (2001): Viral Infection of the Central Nervous System. In: Wilson WR, Sande MA (eds) *Current Diagnosis and Management In Infectious Diseases.*, New York: Lange/McGraw-Hill, 453-62.
47. **Duran B, Chevalier V, Pouillot R, Labie J, Marendat I, Murgue B, Zeller H, Zientara S** (2002): West Nile virus outbreak in horses, Southern France, 2000: Results of serosurvey. *Emerg Infect Dis.*, **8(8)**, 777–782.

48. **Egberink H, Addie DD, Boucraut- Baralon C, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K** (2015): West Nile İnfection in cat ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*,**17**, 617-9.
49. **Eidson M, Komar N, Sorhage F, Nelson R, Talbot T, Mostashari F, McLean, R** (2001): Crow deaths as a sentinel surveillance system for West Nile virus in the northeastern United States 1999. *Emerg Infect Dis.*, **7**, 615-20.
50. **Erdem H, Pahsa A** (2003): Yeni bir pandemi mi ? Batı Nil virüs enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi*,**17**, 245-249.
51. **Ergünay K** (2010): *Batı Nil Virusu: Viroloji, Epidemiyoloji ve Mikrobiyolojik Tanı*. III Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu; Ankara.
52. **Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D** (2010): Ankara Bölgesinde Nedeni Bilinmeyen Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Batı Nil Virüsünün Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.*, **44**, 255-262.
53. **Ergünay K, Ozer N, Us D, Ozkul A, Simsek F, Kaynas S, Ustacelebi S** (2007): Seroprevalence of West Nile virus and tick-borne encephalitis virus insoutheastern Turkey: first evidence for tick-borne encephalitis virus infections. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **7**, 157-61.
54. **Ergünay K, Günay F, Erisoz Kasap Ö, Öter K, Gargari S, Karaoğlu T, Tezcan S, Çabalar M, Yıldırım Y, Emekdaş G, Alten B, Özkul A** (2014): Serological, Molecularand Entomological Surveillance Demonstrates Widespread Circulation of West Nile Virusin Turkey. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, July, Volume **8**, Issue **7**, e3028.
55. **Erişim Adresi:**[<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&control.html>13] **Erişim tarihi:** 25.04.2018
56. **ErişimAdresi:**[http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/West-Nile-fevermaps/PublishImages/ECDC_WNF_Affected_current_season.png] **Erişim tarihi:** 13.03.2018.
57. **Erişim Adresi:**[http://www.expasy.ch/viralzone/all_by_species/24.html ve http://www.medscape.com/viewarticle/466976_3] **Erişim tarihi:**03.02.2018.
58. **Erişim Adresi:** [<http://jiang.bio.purdue.edu/images/flavivirus.jpg>] **Erişim tarihi:**10.01.2018.

- 59. Erişim Adresi:**<https://cvma.net/publications/press-releases/west-nile-virus-in-dogs-cats/>
Erişim tarihi:15.01.2018.
- 60. Erişim Adresi:** <https://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?k=H> / **Erişim tarihi:**15.05.2018
- 61. Ertürk A** (2010): *Batı Nil virüsü enfeksiyonunda korunma ve kontrol*. III Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu., 166-73.
- 62. Esteves A, Almeida APG, Galao RP, Parreira R, Piedade J, Rodrigues JC, Sousa CA, Novo MT** (2005): West Nile virus in southern Portugal 2000. *Vector-Borne Zoonot.*, **5**(4), 410-413
- 63. Fenner F, Bachmann PA, Gibbs BPJ, Murphy FA, Studdert MJ, White DO** (2011):
Fenner's Veterinary Virology. Ed(s): N. Maclachlan and Edward J. Dubovi. Amsterdam : Elsevier/AP, 4th ed. [xix, 507 p. : ill.] Chapter 29 –*Flaviviridae*, 2017, Pages 525–545
- 64. Figuerola J, Green AJ, Black K, Okamura B** (2004):Influence of gut morphology on passive transport of bryozoans by waterfowl in Doñana (southwestern Spain.*Can J Zoolog.*, **82**, 835–840.
- 65. Fliette MD, Ulbert S, Diamond MS, Sanders NN** (2012): Recent progress in West Nile virus diagnosis and vaccination. *Veterinary Research.*,**43**,16.
- 66. Forletta R, Giovannini A, Lelli R, Murri S, Scicluna MT** (2002): West Nile virus epidemic in horses, Tuscany Region, Italy. *Emerg. Infect. Dis.*,**8**, 1372-78.
- 67. Gubler DJ** (2001): Human arbovirus infections worldwide. *Ann N Y Acad Sci* 2001 Dec., **951**, 13-24.
- 68. Gyure KA** (2009): West Nile virus infections. *J. Neuropath. Exp. Neur.*,**68**, 1053-60.
- 69. Hall RA, Khromykh AA** (2004): West Nile virus vaccines. *Expert Opin Biol Ther.*,**4**, 1295-305.
- 70. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL** (2005):Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg. Infect. Dis.*,**11**, 1174-79.

- 71. Heinz FX, Collett MS, Purcell RH, Gould EA, Howard CR, Houghton M, Moormann RJM, Rice CM, Thiel HJ** (2000): Family: *Flaviviridae*. Ed(s) Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al., eds. *Virustaxonomy: classification and nomenclature of viruses*. 7th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, Academic Press, p: 859-78.
- 72. Helen M Lazear, Brian P. Daniels, Amelia K. Pinto, Albert C. Huang, Sarah C. Vick, Sean E. Doyle, Michael Gale Jr., Robyn S. Klein, Michael S. Diamond** (2015): Interferon- λ restricts West Nile virus neuroinvasion by tightening the blood-brain barrier. 22 April, Vol 7 Issue 284 284ra59. www.ScienceTranslationalMedicine.org
- 73. Heperkan Y, Arı A** (1964): Türkiye’de ARBOR virusları üzerinde bir çalışma. *Türk Hij. Tec. Biyol. Derg.*, **24**, 113-117.
- 74. Hızal K, Yenicesu İ, Erdal B, Yeşilyurt E, Fidan I, Kalkancı A, Dilsiz G** (2010): Investigation of West Nile virus seroprevalence in healthy blood donors. *Mikrobiyol. Bul.*, **44**, 425-430.
- 75. Hubalek Z, Halouzka J** (1999): West Nile fever—a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.*, **5**, 643–650.
- 76. Hubálek Z, Wegner E, Halouzka J** (2008): Serologic Survey of Potential Vertebrate Hosts for West Nile Virus in Poland. *Viral Immunology.*, Volume **21**, Number **2**, 247-253.
- 77. Huhn GD, Sejvar JJ, Montgomery SP, Dworkin MS** (2003): West Nile virus in the United States: an update on an emerging infectious disease. *Am Fam Physician.*, **68**, 653-60.
- 78. Jordan I, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI** (2000): Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *The Journal of infectious diseases.*, **182**(4), 1214-7.
- 79. Julian KG, Eidson M, KIPP AM, Weiss E, Petersen LR, Miller JR, Hinten SR, Marfin AA** (2002): Early season crow mortality as a sentinel for West Nile virus disease in humans, northeastern United State. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **2**, 145-155.
- 80. Kalaycıoğlu H** (2010): Türkiye’de görülen West Nile vakalarının epidemiyolojisi. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım 2010, 174-183.

- 81. Kalaycioglu H, Korukluoglu G, Ozkul A, Oncul O, Tosun S, Karabay O, Gozalan A, Uyar Y, Caglayik DY, Atasoylu G, Altas AB, Yolbakan S, Ozden TN, Bayraktar F, Sezak N, Pelitli TS, Kurtcebe ZO, Aydın E, Ertek M (2012):** Emergence of West Nile virüs infection in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Eurosurveillance*.17, pp. 20182.
- 82. Kale M, Gür S, Yapıcı O, Mamak N, Yavru S, Hasircioğlu S, Bulut O Gürçay M (2017):** Serological Investigation of West Nile Virus Infection in Domestic Horses and Donkeys in Turkey. *Pak Vet J*,37(1), 51-54.
- 83. Kapoor H, Signs K, Somsel P, Downes FP, Clark PA, Massey JP (2004):** Persistence of West Nile Virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease. *J. Clin. Virol.*,31, 289-291.
- 84. Karakoç Ç (2014):***Batı Nil Ateşi*. Liv Hospital Ulus Hastanesi Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.,<http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2013/10/bat%C4%B1-nil-ate%C5%9Fi-klimik-sunum.pdf>
- 85. Kılıç A, Doğancı L (2003):** Batı Nil Virus. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*.,33, 284-290.
- 86. Kılınç AE (2013):***Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezine Başvuran Donörlerde Batı Nil Virüsü Seroprevalansının Araştırılması*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi,
- 87. Kile JC, Panella NA, Komar N, Chow CC, MacNeil A, Robbins B (2005):** Serologic survey of cats and dogs during an epidemic of West Nile virus infection in humans. *J Am Vet Med Assoc.*,226, 1349-53.
- 88. Komar N, Langevin S, Hinten S, Nemeth N, Edwards E, Hettler DL, Davis BS, Bowen RA, Bunning ML (2003):** Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.*,9(3), 311-22.
- 89. Komar N, Clark GG (2006):**West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. *Revista Panamericana de Salud Publica*.19(2),112-7.
- 90. Komar O, Robbins MB, Klenk K, Blitvich BJ, Marlenee NL, Burkhalter KL (2003):** West Nile virüs transmission in resident birds, Dominican Republic. *Emerging Infectious Diseases.*, 9(10),1299-302.

91. **Komar O, Robbins MB, Contreras GG, Benz BW, Klenk K, Blitvich BJ, Marlenee NL, Burkhalter KL, Beckett S, González G, Peña CJ, Peterson AT, Komar N** (2005): West Nile virus survey of birds and mosquitoes in the Dominican Republic. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **5(2)**, 120-6.
92. **Konishi E, Mason PW** (1993): Proper maturation of the Japanese encephalitis virus envelope glycoprotein requires cosynthesis with the premembrane protein. *J Virol.*, **67(3)**, 1672-5.
93. **Kramer LD, Li J, Shi PY** (2007): West Nile virus. *Lancet Neurol.*, **6**, 171-81.
94. **Kuçlu Ö** (2015): *Aras Havzası ve Kars Platosu Sivrisineklerinde Batı Nil Virusu Varlığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması*. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilimdalı ,Doktora Tezi.
95. **Lan D, Ji W, Yu D, Chu J, Wang C, Yang Z** (2011): Serological evidence of West Nile virus in dogs and cats in China. *Arch Virol.*, 156:893-5.
96. **Lanciotti SR, Kerst JA, Nasci SR, Godsey MS, Mitchell CJ, Savage HM, Komar N, Panella NA, Allen BC, Volpe KE, Davis BS, Roehrig JT** (2000): Rapid detection of West Nile Virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol.*, **38**, 4066-71.
97. **Lewis M, Amsden JR** (2007): Successful treatment of West Nile virus infection after approximately 3 weeks into the disease course. *Pharmacotherapy.*, **27**, 455-8.
98. **Lim P-Y, Behr MJ, Chadwick CM, Shi P-Y, Bernard KA** (2011): Keratinocytes are cell targets of west nile virus in vivo. *J. Virol.*, **85(10)**, 5197-201.
99. **Lim SM, Koraka P, Osterhaus AD, Martina BE** (2011): West Nile virus: immunity and pathogenesis. *Viruses.*, **3(6)**, 811-28.
100. **Lindenbach BD, Murray CI, Thiel HJ, Rice CM** (2013): Flaviviridae. *Fields Virology*, 6th Ed. In Knipe DM, Howley PM, eds. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia), pp 712–746.
101. **Lindenbach BD, Thiel HJ, Rice CM** (2007): Flaviviridae. *In Fields virology*, vol 1, 5th ed. In Knipe DM, Howley PM, eds. (Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia), pp 1101-1113.

- 102. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M** (2010): Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008. *MMWR Surveill Summ.*, **59**, 1-17.
- 103. Loroño-Pino MA, Blitvich BJ, Farfán-Ale JA, Puerto FI, Blanco JM, Marlenee N, Rosado-Paredes EP, García-Rejón JE, Gubler DJ, Calisher CH, Beaty BJ** (2003): Serologic Evidence of West Nile virus infection in horses, Yucatan State, Mexico. *Emerg. Infect. Dis.*, **9**, 857-859.
- 104. Iowa State University** Center for Food Safety and Public Health. West Nile Virus Infection. Iowa State University. Ames, IA; 2013. URL: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/west_nile_fever.pdf
- 105. Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VL, Kovtunov AI, Prilipov AG, Kinney R, Aristova VA, Dzharkenov AF, Samokhvalov EI, Savage HM, Shchelkanov MY, Galkina IV, Deryabin PG, Gubler DJ, Kulikova LN, Alkhovsky SK, Moskvina TM, Zlobina LV, Sadykova GK, Shatalov AG, Lvov DN, Usachev VE, Voronina AG** (2004): West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging/re-emerging situations. *Arch. Virol. Suppl.*, **18**, 85-96.
- 106. Mackenzie JS, Williams DT** (2009): The zoonotic flaviviruses of southern, southeastern and eastern Asia, and Australasia: the potential for emergent viruses. *Zoonoses Public Health.*, **56(6-7)**, 338-56.
- 107. Malkinson M, Banet C, Weisman Y, Pokamunski S, King R, Drouet MT, Deubel V** (2002): Introduction of West Nile virus in the Middle East by migrating white storks. *Emerg Infect Dis.*, **8**, 392-397.
- 108. Marfin AA, Gubler DJ** (2001): West Nile encephalitis: an emerging disease in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.*, **33(10)**, 1713-1719.
- 109. Martín-Acebes MA, Saiz JC** (2012): West-Nile virus: A re-emerging pathogen revisited. *World J Virol.*, **1(2)**, 51-70.
- 110. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett ADT** (2011): Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J. Virol.*, **85(6)**, 2964-74.
- 111. MCMINN CP** (1997): The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses. *J. Gen. Virol.*, **78**, 2711-22.

- 112. Meço O** (1975): *Güney Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgeleri Halkında Arbovirus Hemagglütinasyon-İnhibisyon Antikorlarının Araştırılması*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doçentlik Tezi, Ankara.
- 113. Meço O** (1977): Güneydoğu Anadolu halkında Batı Nil ateşi hemagglütinasyon önlenim antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol. Bul.*, **11**, 3-17.
- 114. Monath PT, Heinz XF** (1996): *Flaviviruses*. In: Fields NB, Knipe DM, Howley MP, Chanock RM, Melnick LJ, Monath PT, Poizman B, Strauss ES. *Field's Virology*, 3rd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven, 961-1034.
- 115. Monath TP, Liu J, Kanasa-Thanan N, Myers GA, Nichols R, Deary A, McCarthy K, Johnson C, Ermak T, Shin S, Arroyo J, Guirakhoo F, Kennedy JS, Ennis FA, Green S, Bedford P** (2006): A live, attenuated recombinant West Nile virus vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **103**, 6694-9.
- 116. Monini M, Falcone E, Busani L, Romi R, Ruggeri FM** (2010): West Nile virus: Characteristics of an African virus adapting to the third millennium world. *Open Virol. J.*, **22**, 42-51.
- 117. Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand RJ, Zeller H** (2001): West Nile Outbreak in horses in Southern France, 2000: The return after 35 years: *Emerg Infect Dis.*, **7(4)**, 692-6.
- 118. Murgue B, Murri S, Triki H** (2001): West Nile in the Mediterranean basin: 1950–2000. *Ann NY Acad Sci.*, **951**, 117–126.
- 119. Murray KO, Mertens E, Despres P** (2010): West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet. Res.*, **41**, 67.
- 120. Murray KO, Walker C, Gould E** (2011): The virology, epidemiology, and clinical impact of West Nile virus: A decade of advancements in research since its introduction into Western Hemisphere. *Epidemiol. Infect.*, **139**, 807-817.
- 121. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, Huang A, Rosenberg A, Greenberg A, Sherman M, Wong S, Layton M** (2001): The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.*, **344**, 1807-14.
- 122. Nosal B, Pellizzari R** (2003): West Nile Virus. *CMAJ.*, **168**, 1443-4.

- 123. O’Leary DR, Marfin AA, Montgomery SP, Kipp AM, Lehman JA, Biggerstaff BJ, Elko VL, Collins PD, Jones JE, Campbell GL** (2004): The epidemic of West Nile virus in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.*,**4**, 61-70.
- 124. Örsten S** (2013):*Ankara Bölgesinde Batı Nil Virusu ve Toskana Virus Vektörlerinin Araştırılması*, Mikrobiyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi.
- 125. Ozbel Y, Alten B, Ergünay K, Özkul A** (2010): ECDC toplantısı, Paris,
- 126. Ozer N, Ergunay K, Sımsek F, Kaynas S, Alten B** (2007): West Nile virus studies in the Sanliurfa Province of Turkey. *J. Vector. Ecol.*, **32**, 202-206.
- 127. Ozkan D** (2006):*İstanbul’da Batı Nil Virusu Taraması*. Yüksek Lisans Tezi.
- 128. Ozkul A, Yıldırım Y, Pınar D, Akçalı A, Yılmaz V, Çolak D** (2006): Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey *Epidemiol Infect.*, **134**, 826-9.
- 129. Ozkul A, Ergunay K, Koysuren A, Alkan F, Arsava EM, Tezcan S, Emekdas G, Hacıoglu S, Turan M, Us D** (2013): Concurrent occurrence of human and equine West Nile virus infections in Central Anatolia, Turkey: the first evidence for circulation of lineage 1 viruses. *International Journal of Infection Diseases.*, **17(7)**, 546-551.
- 130. Ozkul A, Yildirim Y, Pinar D, Akcali A, Yilmaz V, Colak D** (2006): Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiology and infection.*,**134(4)**, 826-9.
- 131. Parida M, Posadas G, Inoue S, Hasebe F, Morita K** (2004): Real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of West Nile virus. *J Clin Microbiol.*,**42**, 257-63.
- 132. Pauvolid-Correa A, Morales MA, Levis S, Figueiredo LT, Couto-Lima D, Campos Z** (2011): Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian Pantanal. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.*,**106(4)**, 467-74.virus. *J Clin Microbiol.*,**42**,257-63.
- 133. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS** (2013): West Nile Virus: Review of the Literature. *JAMA.*,**310(3)**, 308-315.
- 134. Petersen LR, Marfin AA** (2002):West Nile Virus: A primer for the clinician. *Ann Intern Med.*,**137**, 173-179.

- 135. Petersen LR, Roehring JT** (2001): West Nile Virus: A reemerging global pathogen. *Emerg. Infect. Dis.*, **7**, 611-614.
- 136. Philip CB, Smadel JE** (1943): Transmission of West Nile virus by infected *Aedes albopictus*. *Proc Soc Exp Biol Med.*, **53**, 49–50.
- 137. Pierson TC, Diamond MS** (2012): Degrees of maturity: the complex structure and biology of flaviviruses. *Curr Opin Virol.*, **2**, 168-175.
- 138. Platonov AE, Fedorova MV, Karan LS, Shopenskaya TA, Platonova OV, Zhuravlev VI** (2008): Epidemiology of West Nile infection in Volgograd, Russia, in relation to climate change and mosquito (Diptera: Culicidae) bionomics. *Parasitol. Res.* 103 Suppl 1:S45-53.
- 139. Pletnev AG, Claire MS, Elkins R, Speicher J, Murphy BR, Chanock RM** (2003): Molecularly engineered live-attenuated chimeric West Nile/dengue virus vaccines protect rhesus monkeys from West Nile virus. *Virology.*, **314**, 190-5.
- 140. Qureshi AA** (1973): Trent, D.W. Group B arbovirus structural and nonstructural antigens. 3. Serological specificity of solubilized intracellular viral proteins *Infect Immun.*, **8**, 933-999
- 141. Radda A** (1971): Antibodies Against Group A and B Arboviruses in Domestic Animals from Turkey. *Ege Üniv Tıp Fak Mecmuası.*, **10**, 227.
- 142. Radda A** (1973): Studies on the activity and ecology of arboviruses in Turkey. *Zentralbl. Bakteriol.*, **225**, 19-26.
- 143. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z** (2000): Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerg. Infect. Dis.*, **6(4)**, 319-28.
- 144. Reisen W, Brault AC**, (2007): West Nile virus in North America: Perspectives on epidemiology and intervention, *Pest Manag. Sci.*, **63**, 641-646.
- 145. Reiter P** (2010): West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro Surveill.*, **15**, 19508.
- 146. Rossi S, Ross TM, Evans JD** (2010): West Nile virus. *Clin. Lab. Med.*, **30**, 47-65.
- 147. Sambri V, Capobianchi MR, Cavrini F, Charrel R, Donoso-Mantke O, Escadafal C, Franco L, Gaibani P, Gould EA, Niedrig M, Papa A, Pierro A, Rossini G, Sanchini A, Tenorio A, Varani S, Vázquez A, Vocale C, Zeller H** (2013): Diagnosis of West

- Nile Virus Human Infections: Overview and Proposal of Diagnostic Protocols Considering the Results of External Quality Assessment Studies. *Viruses*, **5(10)**, 2329-48.
- 148. Sampath A, Padmanabhan R** (2009): Molecular targets for flavivirus drug discovery. *Antiviral Res.*, **81**, 6-15
- 149. Sampathkumar P** (2003): West Nile Virus: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and prevention. *Mayo Clin. Proc.*, **78**, 1137-1144.
- 150. Samuel MA, Diamond MS** (2006): Pathogenesis of West Nile virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol.*, **80**, 9349-60.
- 151. Sanchez MD, Pierson TC, McAllister D, Hanna SL, Puffer BA, Valentine LE, Murtadha MM, Hoxie JA, Doms RW** (2005): Characterization of neutralizing antibodies to West Nile virus. *Virology*, **336(1)**, 70-82.
- 152. Savini G, Capelli G, Monaco F, Polci A, Russo F, Di Gennaro A, Marini V, Teodori L, Montarsi F, Pinoni C, Pisciella M, Terregino C, Marangon S, Capua I, Lelli R** (2012): Evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in northern Italy. *Vet. Microbiol.* Aug 17, **158(3-4)**, 267-273.
- 153. Sejvar JJ** (2003): West Nile virus; an historical overview. *Ochsner J.*, **5(3)**, 6-10.
- 154. Serter F** (1966): *Arthropodlarla bulaşan virus hastalıklarının (Arbovirus enfeksiyonları) memleketimizdeki durumu*, XII. Türk Mikrobiyoloji Kongre raporu, 104.
- 155. Sebastian MM, Stewart I, Williams NM, Poonacha KB, Sells SF, Vickers ML, Harrison LR** (2008): Pathological, entomological, avian and meteorological investigation of a West Nile virus epidemic in a horse farm. *Transbound Emerg Dis.*, **55**, 134-9
- 156. Serter D** (1980): *Present status of arbovirus seroepidemiology in the Aegean region of Turkey*. In: Vesjenjak-Hirjan J, Calisher C (eds), *Arboviruses in the Mediterranean Countries*. Suppl 9, 1980, Stuttgart Gustav Fisher Verlag, Germany. pp. 155-161.
- 157. Serter D** (2006): Arbovirüs Enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, **2**, 25-41.
- 158. Serter D** (2007): *Arbovirüs enfeksiyonlarında tanı ilkeleri*. In: Yapar, N., Yıldırım, T., eds. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. Kongre Kitabı. pp. 106-108.

- 159. Shi PY, Kauffman EB, Ren P, Felton A, Tai JH, Dupuis AP, Jones SA, Ngo KA, Nicholas DC, Maffei J, Ebel GD, Bernard KA, Kramer LD** (2001): High-throughput detection of West Nile virus RNA, *J Clin Microbiol.*,**39**, 1264-1271
- 160. Shi PY, Kramer LD** (2003): Molecular detection of West Nile virus RNA. *Expert Review of Molecular Diagnostics.*,**3**, 357-66.
- 161. Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, Bulvik S** (2001): Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerging infectious diseases.*,**7(4)**, 759.
- 162. Sirbu A, Ceianu CS, Panculescu-Gatej RI, Vazquez A, Tenorio A, Rebreanu R, Niedrig M, Nicolescu G, Pistol A** (2011): Outbreak of West Nile virus infection in humans, Romania, July to October 2010. *Euro Surveill.*,**16(2)**.
- 163. Smithburn K, Hughes T, Burke AA** (1940): Neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med.*,**20**, 471-492.
- 164. Spohn G, Jennings GT, Martina BE, Keller I, Beck M, Pumpens P, Osterhaus AD, Bachmann MF** (2010): A VLP-based vaccine targeting domain III of the West Nile virus E protein protects from lethal infection in mice. *Virology*,**7**, 146.
- 165. Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai TF, Cernescu C** (2000): Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serological diagnosis of West Nile infection. *J. Clin. Microbiol.*,**38**, 2232-2239
- 166. Taylor RM, Work TH, Hurlbut HS** (1956): A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med.*,**5**, 579-62013.
- 167. Tezcan S, Ülger M, Emekdaş G** (2011): Batı Nil Virüsü ve enfeksiyonu. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg.*,**4(3)**, 9-17
- 168. Tilley PA, Fox JD, Jayaraman GC, Preiksaitis JK** (2006): Nucleic acid testing for West Nile virus RNA in plasma enhances rapid diagnosis of acute infection in symptomatic patients. *J Infect Dis.*,**193(10)**, 1361-1364.
- 169. Tosun S** (2010): *Batı Nil virüsü enfeksiyonunda klinik ve tedavi*. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 1-2 Kasım, 161-165.
- 170. Tosun S** (2012): Batı Nil virüsü enfeksiyonu. *J Exp Clin Med.*,**29**, 183-192
- 171. Tsai TF** (2000): *Flaviviruses*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition, New York: Churchill Livingstone, 1714-36.

- 172. Turan T, Işidan H, İrehan B, Atasoy O** (2017):Doğu Anadolu Bölgesi'nde Bazı Memeli Türlerinde Batı Nil Virüs Enfeksiyonunun Seroepidemiolojik Olarak İncelenmesi. *Manas J Agr Vet Life Sci.*, **7 (1)**, 57-63.
- 173. Ulbert S** (2011): West Nile virus: The complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology.*,**54**, 171-184.
- 174. Valiakos G, Athanasiou LV, Touloudi A, Papatsiros V, Spyrou V, Petrovska L, Billinis C** (2013):*West Nile Virus Basic Principles, Replication Mechanism, Immune Response and Important Genetic Determinants of Virulence*, ISBN 978-953-51-1055-2, DOI: 10.5772/55198
- 175. Valiakos G, Touloudi A, Athanasiou L, Giannakopoulos A, Iacovakis C, Birtsas P, Spyrou V, Dalabiras Z, Petrovska L, Billinis C** (2011): *Exposure of Eurasian magpies and turtle doves to West Nile virus during a major human outbreak, Greece, 2011*. European Journal of Wildlife Research: DOI:10.1007/s10344-011-0603-1.
- 176. Varga J, Fodor L** (2003): West Nile fever. Review article. *Magyar Allatorvosok Lapja.* **125(8)**, 451-7.
- 177. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz E, Layton M, and West Nile Virus Outbreak Response Working Group** (2001): Clinical findings of West Nile Virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey 2000. *Emerg Infect. Dis.*,**7**, 654-9.
- 178. Work TH, Hurlbut HS, Taylor RM** (1955): Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*,**4(5)**,872-88.
- 179. Yapıcı O, Kale M, Gur S, Mamak N, Yavru S, Hasircioglu S** (2012):Serologic Investigation for West Nile Virus Infection in Commercial Domestic Chickens (*Gallus gallus domesticus*). *Journal of Animal and Veterinary Advances.*,**11(13)**, 2211-4. DOI: 10.3923/javaa.2012.2211.2214.
- 180. Yazıcı Z** (2005): Batı Nil Virüsü enfeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal of Infection).,**19 (1)**, 139-43.
- 181. Yıldırım Y, Yılmaz V, Yazıcı K, Özic C, Ozkul A** (2018):Molecular and serological investigation of West Nile virus (WNV) infection in donkeys, horses and native geese in Turkey.*Revue Méd. Vét.*, **169**, 4-6, 87

8. EKLER

8.1. BURDUR YÖRESİNDEKİ KEDİ VE KÖPEKLERDE BATI NİL VİRUS ENFEKSİYONUNUN ARAŞTIRILMASI' İSİMLİ ARAŞTIRMAYA İLİŞKİN ANKET ÇALIŞMASI

Batı Nil Virusu (BNV); insan, kedi, köpek, kanatlı ve diğer memeli hayvanlarda nöropatik hastalıklara neden olan viral bir etkidir. İnsan ve hayvanları ilgilendiren bu virusün varlığını serolojik olarak tespit etmek amacı ile araştırma yapılmaktadır. Çalışma sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır ve kişisel bilgileriniz (isim, telefon v.b.) istenmemektedir. Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Soruların eksiksiz olarak cevaplanması araştırmanın verileri açısından oldukça önemlidir. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Anket Tarihi: .../.../201.

Anket No:

Sahip olduğunuz köpek/kedi ile ilgili bilgiler:

1. Köpek/kedi ırkı nedir?		
2. Köpek/kedi cinsiyeti	Erkek	Dişi
3. Köpek/kedi yaşı nedir?yılay

4. Köpeğinizi/kedinizi nasıl edindiniz?

- | | |
|--------------------------|----------------------------|
| a. Pet dükkânından aldım | d. Özel getirttim |
| b. Barınaktan edindim | e. Arkadaşımdan aldım |
| c. Sokakta buldum | f. Diğer (belirtiniz)..... |

5. Köpeğinizin/kedinizin barınma koşullarını nasıl tarif edersiniz.

- a. Kötü
- b. Orta
- c. İyi

6. Köpeğinizin/kedinizin aşılanma durumu?

- | | |
|----------------|-----------|
| a. Aşıları tam | c. AŞISIZ |
| b. Eksik aşı | |

7.Köpeğiniz/kediniz herhangi bir klinik semptom gösteriyor mu?

- a)Sinir sistemi hastalığı klinik semptomları,
- b)Solunum sistemi hastalığı klinik semptomları,
- c)Sindirim sistemi hastalığı klinik semptomları,
- d)Diğer.....

8. Köpeğinizin/kedinizin gezinti alanı var mı?

- a. Var (ise 9. Soruyu cevaplayın)
- b. Yok

9. Köpeğinizi/kedinizi nerelerde gezdirirsiniz?

- a. Açık(kırlık, çalılık, ormanlık) alanda
- b. Park/bahçe
- c. Göl/çay/dere kenarı

10. Hangi saatler arasında köpeğinizi/kedinizi gezdirirsiniz?

- a. Sabah saatlerinde
- b. Öğlen
- c. Akşamüstü

11. Köpeğinizi/kedinizi ne kadar sıklıkla dışarı çıkarırsınız?

- a. Her gün
- b. İki günde bir
- c. Hiç çıkarmam
- d. Diğer.....

12.Köpeğinizi/kedinizi ne kadar sıklıkla traş ettirirsiniz?

- a. Yılda bir kez
- b.İki yılda bir kez
- d. Hiç yaptırmam
- e. Diğer.....

13.Çiftleşme dönemlerinde evden uzaklaşır mı?

- a. Evet
- b. Hayır
- c. Bazen

14. Eğitim Durumunuz nedir?

- a.İlkokul
- b. Ortaokul
- c. Lise
- d.Üniversite
- e.Okuma-yazma yok

KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Eda DİNÇ
Doğum Yeri ve Yılı : Gölhisar/1987
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : Türk
Telefon No : 0544 344 25 17
Elektronik Posta : edadinc@mehmetakif.edu.tr
İletişim Adresi : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Sağlık Kültür Spor Daire Başkanlığı
Avşarhan Binası



Eğitim Durumu (Kurum ve Yılı):

Lisans: Süleyman Demirel Üniversitesi Burdur Sağlık Yüksekokulu 2004-2008

Yüksek Lisans: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi ile Selçuk Üniversitesi Veteriner Viroloji Anabilim Dalı (Ortak Program)

Çalıştığı Kurumlar Ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1.Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesi 2009-2011

2. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Kültür ve Spor Daire Başkanlığı 2011-.....

Yayınları (SCI ve diğer makaleler):

-**Dinç E, Yıldırım Y** (2016): Batı Nil Virüs Enfeksiyonu. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg.*, **27** (2),139-148.

Üyesi Olduğu Mesleki Kuruluşları:

-

