

PAPER DETAILS

TITLE: DERLEME Bati Nil Virusu ve Enfeksiyonu

AUTHORS: Seda TEZCAN,Mahmut ÜLGER,Gürol EMEKDAS

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/182742>

Derleme

Batı Nil Virusu ve İnfeksiyonu

West Nile Virus and Infection

Seda TEZCAN¹, Mahmut ÜLGER¹, Gürol EMEKDAŞ¹

¹Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Batı Nil virusu, artropod kaynaklı nörotropik bir flavivirustur. Batı Nil virusu, sivrisinekler ve kuşlar arasında enzootik taşınma siklusuna sahiptir. Atlar ve insanlar Batı Nil virusu kaynaklı meningoensefalite duyarlı olmalarına rağmen rastlantısal konak olarak kabul edilmektedir. *Culex* genusu sivrisinekler Batı Nil virusu'nun esas vektörüdür. İnsanlardaki Batı Nil virus enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen, infekte kişilerin yaklaşık %20'sinde ateş, döküntü, artralji ve miyalji görülmektedir. Bu kişilerin %1'inde de meningoensefalit, ensefalit ve gevşek paraliz gibi ciddi hastalık tablosu gelişebilmektedir. Batı Nil virus enfeksiyonu, halk sağlığı açısından özellikle yaşlılar ve immun kompromise kişiler için ciddi nörolojik hastalığın gelişmesi yönünden büyük tehdit oluşturmaktadır. Bu derlemede Batı Nil virus enfeksiyonunun genel özellikleri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Arbovirus; viral meningoensefalit; Batı Nil virusu

Abstract

West Nile virus is a neurotropic arthropod-borne flavivirus. Enzootic transmission of West Nile virus occurs between mosquitoes and birds, but humans and horses are regarded as incidental dead-end hosts while sensitive to West Nile virus-induced meningoencephalitis. Mosquitoes of the *Culex* genus are the main vectors of West Nile virus. Although most human infections are asymptomatic, about 20% of infected people have fever, rash, arthralgia, and myalgia, 1% of them may develop severe disease, including meningoencephalitis, encephalitis, and flaccid paralysis. West Nile virus infection is a serious threat to public health, especially to the immunocompromised and elderly people in terms of further development to more severe diseases. This review summarises the main features of West Nile virus infection.

Keywords: Arbovirus, viral meningoencephalitis, West Nile virus

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2011;4(3):9-17

Geliş Tarihi : 27.08.2012

Kabul Tarihi : 09.11.2012

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Seda TEZCAN, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenışehir/Mersin

Tel : 0-324-3610001-1153

Faks : 0-324-3412312

E-posta: tezcanseda@yahoo.com

Giriş

İklimsel ve demografik değişiklikler nedeniyle, dünya sağlığını tehdit eden vektörler ile taşınan arboviral hastalıklar giderek artan düzeyde ortaya çıkmaktadır. İnsanları etkileyen en ciddi arboviral infeksiyonlar *Flaviviridae* ailesinin *Flavivirus* genusu üyeleri tarafından oluşturulmaktadır. Bu genus, başta en büyük insan patojenleri olan sarıhumma virusu, deng virusu, Japon ensefalit virusu, tick-borne ensefalit virusu ve Batı Nil virusu (BNV) olmak üzere 70'den fazla farklı virusu içermektedir (1).

BNV, arthropod-kaynaklı nörotropik bir flavivirustur (2). Etken, yeni-yeniden ortaya çıkan virus tanımlaması içerisinde yer almakta olup, çeşitli konak türlerinde merkezi sinir sistemi (MSS)'ni infekte edebilmesi ve ciddi nörolojik hastalığa sebep olabilmemesinden dolayı dünya çapında öneme sahiptir (3). Ancak BNV'nin insanlarda sebep olduğu infeksiyonların çoğunluğu asemptomatiktir (2).

BNV'nin enzootik taşınma siklusu, konak kuşlar ile kuşların sinek vektörleri arasında olmaktadır. Ancak virus, at ve insanları da infekte edebilmektedir. Atlar ve insanlar BNV'nin sebep olduğu meningoensefalite duyarlı olmalarına rağmen, tesadüfi son konak olarak kabul edilmektedirler. BNV; Afrika, Avrupa, Orta Doğu ve Asya'da endemiktir (2). Virusun 1999'ların sonuna doğru Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde görülmesi ve hızla yayılarak insanlarda, evcil hayvanlarda ve kuşlarda yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olması dünya çapında bir endişe kaynağı oluşturmuştur (2,4). Bunu takiben virus Kuzey Amerika'ya hızla yayılmış ve son zamanlarda Meksika, Güney Amerika ve Karayipler'de varlığı bildirilmiştir (5).

Culex genusu sivrisinekler, BNV'nin esas vektörüdür. Infeksiyon genellikle iyi seyirli olmakla birlikte, infekte kişilerin %20'sinde ateş, döküntü, artralji ve miyalji görülmekte olup, bu kişilerin %1'inde meningoensefalit, ensefalit ve polio-benzeri gevşek paralizi ile seyreden ciddi hastalık tablosu gelişebilmektedir (6).

Batı Nil Virusunun Etiyolojik Özellikleri

BNV, *Flaviviridae* ailesinde *Flavivirus* genusunun nörotropik bir üyesi olan arbovirus (arthropod-borne virus) tür. Bu grupta ayrıca deng, sarıhumma ve Japon ensefalit virusları gibi diğer insan patojenleri de bulunmaktadır (7). Flaviviruslar; zarflı, pozitif polariteli, tek-zincirli RNA viruslarıdır (3) ve virus nötralizasyon testi ile çarpaz-reaktivite özelliklerine göre 12 serogruba ayrılmıştır (8). BNV, flavivirusların Japon ensefalit virus (JEV) serogrubunun bir üyesidir (9, 10). JEV serogrubu içerisinde ayrıca, Japon ensefalit, Murray Valley ensefalit, St Louis ensefalit, Kunjin, Usutu, Koutango, Cacipacore, Alfuy ve Yaounde virusları da

bulunmaktadır (8). JEV serokompleksinde yer alan flaviviruslar, insanların da içinde olduğu vertebralı konaklarda arboviral ensefalitin başlıca sebebidir (3).

Virionun Yapısı

BNV virionları sferik, zarflı, yaklaşık 50 nm çapında ve ikozahedral simetriye sahiptir. BNV tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomu içermektedir (11). RNA genomu yaklaşık 11 kb uzunluğunda olup, 5' ve 3' uçlarında UTR (untranslated region)'leri bulunan tek bir ORF (open reading frame, açık okuma çerçevesi) içermektedir (10). Viral ve çeşitli hücrel proteazlar tarafından tek bir poliprotein proteolitik olarak ayrışması ile 10 olgun viral protein üretilmektedir. Bunlardan üçü virion oluşumu için gerekli yapısal (kapsid [C], premembran [prM]/membran [M] ve zarf [E]), yedisi viral replikasyona katılan yapısal olmayan (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b ve NS5) proteinlerdir (12). Genomun uçları replikasyon ve salınımında önemli düzenleyici fonksiyonları yürüten tersiyer yapıları içermektedir (8).

Virusun Replikasyonu

BNV, kanatlı, memeli ve insekt türleri gibi, oldukça çeşitli tipte primer ve devamlı hücre kültürlerinde replike olmaktadır. Sitopatoloji, replikasyon yeterli olsa da, bazı hücre kültürlerinde gözlenmemektedir. Hücre proteinleri, virionun tutunması için ko-reseptör görevi görmektedir. Bu virionun füzyonunu/hücreye girişini kolaylaştırmaktadır (13). Hücre yüzeyindeki heparin gibi glikozaminoglikanlar, dentritik hücre yüzeyine spesifik DC-SIGN, DC-SIGNR gibi lektinler ve $\alpha_3\beta_1$ gibi integrinler virusun bağlandığı reseptörlerdir (13,14). Virusun reseptörlere bağlanması ile gerçekleşen prM ve E proteinlerinin glikolizasyonu BNV infeksiyonunu kolaylaştırmaktadır (13).

BNV virionları hücreye reseptör-aracılı endositoz yolu ile girmektedir. Daha sonra viral membran ile endozomal vezikül membranı asidik pH ile füzyona uğramaktadır, sonrasında nükleokapsid sitoplazmada serbest kalmaktadır. Serbest kalan genomik RNA tek bir polipeptide çevrilmektedir. Viral ve hücrel proteazlar tarafından polipeptid birçok bölgeden parçalanmakta ve olgun viral proteinler oluşturulmaktadır. Viral RNA bağımlı RNA polimeraz, genomik kalıp RNA'dan komplementer negatif RNA zincirlerini kopyalamaktadır. Bu negatif RNA zincirleri yeni genomik RNA'ların sentezlenmesi için kalıp görevi görmektedir. Virion salınımı, endoplazmik retikulum membranları yolu ile olmaktadır. Hücre içi olgunlaşmamış virionlar veziküllerde toplanmaktadır ve konağın sekreteruar yolağı ile virionlar veziküller içinde plazma membranına taşınmakta ve ekzositoz yolu ile salınmaktadır (12).

Filogeni

BNV izolatlarının, yapılan filogenetik analizler ile zarf proteinlerindeki aminoasit değişiklikleri ve delesyonlara göre dünyada farklı dağılımlar gösteren beş genetik kökene sahip olduğu belirlenmiştir (7,12).

Köken I; Afrika, Orta Asya, Hindistan, Avustralya ve Batı yarımküredeki izolatların antijenik olarak farklı gruplarını içermektedir (3). Köken I'e ait BNV izolatları insanlarda ciddi hastalıklara sebep olmaktadır (12). Köken I grup 1a, dünyada görülen BNV olgularının en çok bulunduğu gruptur. Bu grupta Afrika, Avrupa, Orta Doğu, Rusya ve Amerika izolatları yer alır. Köken I grup 1b ise, Avustralya'da izole edilmiş BNV alt tipi olan Kunjin virusunun yer aldığı gruptur. Köken I grup 1c'de ise, Hindistan izolatları yer alır (15).

Köken II, Sahra altı (Güney) Afrika ve Madagaskar'dan izole edilen suşları içermektedir (3). Ancak 2004 ve 2005 yıllarında Macaristan'da atmacalardan izole edilen BNV ile 1968 yılında Kıbrıs adasında meydana gelen salgından izole edilen BNV bu kökende bulunmaktadır (15).

Bazı istisnalar olsa da, genelde köken I grup 1a insanlarda oldukça patojenik suşları içermekte olup ciddi nörolojik hastalığa sebep olabilmektedir. Buna karşın köken I grup 1b ve köken II virusları genelde orta şiddette, kendini sınırlandıran hastalığa sebep olmaktadır (7). Köken II suşlarının, köken I'e göre daha az virulan özellikte olduğu kabul edilmektedir. Ancak

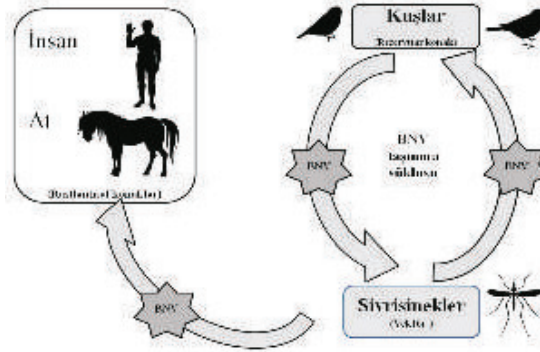
son yıllarda Güney Afrika suşlarının ciddi ensefalit olguları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Birinci köken suşlarının genellikle ciddi ve nöroinvaziv hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte, son çalışmalarda her iki kökende de yüksek ve düşük nöroinvazivlik ile ilişkili fenotiplerin olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda başka genetik kökenlerin varlığı da bildirilmiştir (3).

Her iki köken de virulan ve attenué suşları içermekte olup, patojenitelerindeki farklılığın, virusun prM, E veya yapısal olmayan proteinlerindeki spesifik bölgeleri kodlayan nükleotidler ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (11). BNV NS3 helikazda tek bir aminoasit değişikliği, suşlarda virulans artışı ile ilişkilendirilmiştir (3).

Köken III, IV ve V'e ait viruslar hakkında bilinenler oldukça azdır (7). Köken III'de Avusturya'daki sivrisineklerden, köken IV'de ise Rusya'da kene, sivrisinek ve kurbağalardan izole edilen BNV suşları yer almaktadır (15).

Virusun Enzoootik Taşınması

Doğada BNV'nin döngüsü, 300'den fazla konak kuş türü ile kuşlardan kan emen birçok sinek vektörü aracılığı ile olmaktadır. Kuşlar, virusun doğal olarak çoğaldığı konaklardır (12). İnsanlar, diğer memeliler ve özellikle atlar, düşük viremi seviyesi ile rastlantısal konaklardır ve taşınma siklusunu devam ettiremedikleri için son konak olarak kabul edilmektedirler (Şekil 1) (3,12,16).



Şekil 1. Batı Nil Virusunun doğadaki taşınma siklusunu

Ötücü kuşlar (ev serçeleri, kargalar, saksagan ve alakarga), ev ispinozları (saka kuşu) ve sığırcıklar BNV'nin doğal rezervuar konaklarıdır. Bu kuşlar sinekler ile enfekte olmaktadır. İnsekt yiyen kuşlar ise enfekte sineklerin yenmesinden sonra da BNV'yi alabilmektedir (13). Göçmen kuşlar, virusun Kuzey Afrika, Akdeniz ve Güney Avrupa boyunca yayılmasından sorumludur (17). Vahşi kuşlardaki enfeksiyon genelde asemptomatiktir ve türler arasında letal enfeksiyona karşı duyarlılık değişiklik göstermektedir (5). Ölüm ile sonuçlanan enfeksiyon

sıklığı kuş türleri arasında değişmekle birlikte genelde vireminin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. İnfekte kuşlarda uzun süreli viremi gelişmektedir. Vireminin süresi 100 günden daha fazla olabilmektedir. Bu süre içinde tekrarlayan sinek enfeksiyonları gelişebilmektedir. Ani kuş ölümleri, gelişecek insan epidemilerinin göstergesi olabilmektedir (12).

Sinek vektörlerin yoğunluğu, memelilerden kan emme eğilimi ve enfeksiyonu taşıma etkinlikleri farklı coğrafik bölgelere göre değişmektedir (12). *Culex*

genusu sinekler taşınma siklusunda en önemli vektörler olup (3), *C. pipiens*, *C. restuans*, *C. quinquefasciatus* ve *C. tarsalis* BNV'nin taşınmasında rol alan önemli türlerdir (5). Ancak *Aedes* ve *Anopheles* türleri ile Avrupa, Afrika ve Kuzey Amerika'daki birçok sinek türünden de virus izole edilmiştir. DeneySEL koşullarda keneler ve diğer kan emen artropodlarda da BNV replikasyon ve taşınmasının gerçekleştiği gösterilmiştir. Ancak, doğal hayatta bu vektörlerin potansiyel rolünün belirlenmediği bildirilmiştir (3).

İnfekte konağın viremi seviyesi ne kadar yüksek ise konaktan kan emen sineğin infekte olma olasılığı da o kadar yüksektir (12). Dişi sivrisinek, yumurta gelişmesi için kan emme sırasında infekte hale gelmektedir. Uygun konağı belirledikten sonra, dişi sivrisinek, ağız parçasını konağın kan kapiller damarlarına ulaşmaya kadar batırır. Sivrisinek, batırma süreci sırasında kan toplamayı kolaylaştıran çok sayıda vazodilatörler, koagülasyon inhibitörleri, analjezikler ve immunomodülatörler gibi bioaktif maddeler ile olası enfeksiyon etkenlerini içeren tükürüğünü bırakır (13). BNV ise infekte kan ile sineğe girmekte, midesine tutunduktan sonra dokularında replike olmaktadır ve sitopatik etki yapmadan insektin yaşamı boyunca persiste kalmaktadır (12). Sinek içinde gerçekleşen virus replikasyonu BNV vektör kompetansının en büyük belirleyicisidir (13).

Virusun, kış mevsimi boyunca, yıllık yeni enfeksiyon siklusunun başlangıcına kadar hayatta kalması gerekmektedir. Kış mevsimi boyunca virusun hayatta kalmasındaki muhtemel mekanizmalar, kış uykusuna yatan dişi sinekler, virusun vertikal olarak dişi sinekten yeni nesil sineklere geçmesi, ılıman bölgelerde sürekli taşınmanın olması ve göçmen kuşların kronik enfeksiyonu olarak belirtilmektedir (18).

Virusun Epidemiyolojisi

BNV, ilk defa 1937 yılında Uganda'nın Batı Nil bölgesinde ateşli bir kadın hastadan izole edilmiştir (9). 1950'li yılların başlarında Batı Nil ateşinin etiyolojik ajanı olarak kabul edilmiş ve Kuzey Afrika ve Orta Asya'da ateşli çocuklardan zaman zaman izole edilmiştir. 1957 yılında İsrail'de yaşlı halk arasında meydana gelen BNV ensefalit olguları, BNV'nin ciddi MSS enfeksiyonuna sebep olabileceğini gösteren ilk işaret olarak kabul edilmiştir. BNV'nin sebep olduğu at ensefaliti olguları ilk kez 1960'lı yılların başlarında Mısır ve Fransa'da bildirilmiştir. 1974 yılında Güney Afrika'da BNV'nin sebep olduğu yaklaşık 10.000 ateşli insan olgusu, bilinen en büyük BNV salgını olarak belirtilmiştir. Romanya'da 1996 yılında BNV, arboviral ensefalitin büyük bir sebebi olarak ortaya çıkmış olup, altısı ölüm ile sonuçlanan 393 ensefalitli insan olgusu bildirilmiştir. 1996 yılından sonra insanlarda ve atlarda BNV ensefalitli olgular Akdeniz havzasında, Rusya ve

Avusturya'da artan sıklıkta bildirilmeye başlanmıştır (19).

Görüldüğü gibi, BNV enfeksiyonu yakın bir zamana kadar önemli bir insan patojeni olarak kabul edilmemekteydi (12). Genelde asemptomatik, kendiliğinden iyileşen çocukluk dönemi enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş olup, erişkinlerin enfeksiyona karşı yüksek oranda immünite gösterdiği belirtilmektedir. Ancak İsrail, Fransa ve Güney Afrika'dan bildirilen ilk epidemilerin, düşük mortalite, ancak ciddi nörolojik hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tarihsel olarak da BNV'nin atlarda yüksek mortalite ile seyreden epizootilere sıklıkla sebep olduğu gözlenmiştir. Günümüzde BNV, Avrupa, Orta Asya, Afrika, Asya, Avustralya ve yeni olarak Kuzey Amerika'da endemik olarak görülmektedir (3).

BNV'nin New York'a ilk girişinin 1999 yılında insanlar, kuşlar ve sineklerde bir salgın şeklinde olduğu, ensefalit olguları ve ölümler ile sonuçlandığı bildirilmektedir (12). Kuzey Amerika'da BNV'nin New York 1999 (NY99) suşu ilk defa Amerikan kargasından izole edilmiştir. Bu salgından sonra, 2001 yılında BNV ABD'den Kanada'ya ulaşan sporadik at ve insan olgularına sebep olmaya devam etmiştir. ABD'de 2002 yılında en büyük BNV ensefalit salgınının meydana geldiği bildirilmiş olup, virusun kıyıları aşmış Kanada ve Meksika sınırlarına kadar ulaştığı belirtilmiştir (19).

Benzer salgınların 1996 yılında Romanya ve 1999 yılında Rusya'da ilk kez şehirde yaşayan popülasyonda bildirildiği ve ciddi nörolojik hastalık ile sonuçlandığı belirtilmektedir. Kuzey Amerika izolatlarının sekans analizleri, BNV'nin Orta Asya ve İsrail'den gelen infekte insanlar, göçmen kuşlar ve sineklerin taşınması ile gerçekleştiğini belirtmektedir (19).

1990'ların ortasından beri BNV ile ilgili üç epidemiyolojik yaklaşımın ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bunlar; (i) insan ve atlardaki vakaların sıklığında artış, (ii) insanlarda bildirilen nöroinvaziv hastalık vakalarındaki artış ve (iii) özellikle ABD ve İsrail'de insan vakaları ile birlikte kuşlardaki yüksek ölümcül vaka oranları, şeklinde ifade edilmektedir. 1996 yılının başlangıcında doğu yarım kürede Cezayir, Romanya, Tunus, İsrail ve Rusya'da insan ölümleri ile seyreden çeşitli BNV ensefaliti olguları ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Bu son salgınların, birinci kökene ait yeni, oldukça patojenik BNV varyantları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (3).

Bütün RNA virusları gibi BNV de 'proof reading' aktivitesinin (yanlış giren nükleotidlerin düzeltilmesi) olmaması sebebi ile yüksek mutasyon oranına sahiptir ve bu nedenle de hızlı evrim geçirmektedir. Pre-membran ve zarf genlerinin dizi analizi, prototip 1999 Kuzey Amerika BNV'de, virusun Kuzey Amerika'ya geçişi sırasında mutasyonların meydana geldiğini göstermiştir (20).

nötralizan antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma ile ülkemizde çok çeşitli memeli türlerinin bu virusa maruz kaldığı, herhangi bir hastalık belirtisi göstermeden virusun doğada kalmasına katkıda bulundukları ve kırsal alanlarda bu önemli hayvan türlerinin insanlar için büyük bir infeksiyon riski oluşturabileceği gösterilmiştir (24).

Yine Türkiye'nin Güneydoğu bölgesinde 2005 yılında yapılan çalışmada, 181 insan serum örneğinde BNV IgG düzeyi indirekt immunfloresan yöntemi ile araştırılmış ve %16'sında seropozitiflik saptanmıştır. Bu çalışmanın plak redüksiyon nötralizan antikor testi ile yapılan doğrulamasında %9.5'inde pozitif sonuç elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışma ile vektör aktivitesi ile doğru orantılı olarak insanlarda olası BNV infeksiyonlarının varlığının gösterildiği belirtilmiştir (25).

Orta Anadolu'da 2516 kan bağışçısında yapılan çalışmada, BNV'ye karşı oluşan IgG sınıfı antikorlar ELISA tekniği ile araştırılmıştır. Çalışmada kişilerin %0.99'unda IgG pozitifliği saptanmış olup, örneklerin %0.56 (14/2516)'sı plak redüksiyon nötralizasyon testi ile doğrulanmıştır. Bu çalışma ile Orta Anadolu'da viral aktivitenin varlığı ortaya konulmuş bulunmaktadır (26).

Ülkemizde bildirilmiş BNV klinik infeksiyon olguları ise oldukça azdır. Bilinmeyen etiyojili aseptik menenjit/ensefalit olgularından elde edilen serum ve BOS örneklerinden yapılan çalışmada, ELISA ve IFA yöntemleri ile BNV'ye karşı IgG ve IgM antikor varlıkları araştırılmıştır. BNV pozitif örnekler real-time PCR ile tekrar değerlendirilmiştir. IgM pozitifliği %9.2, IgG pozitifliği ise %3.4 olarak bulunmuştur. Antikor pozitifliği saptanan bütün serum örnekleri ve bunlara ait BOS örnekleri reverse transcriptase-polimerase chain reaction (RT-PCR) ile viral RNA yönünden negatif bulunmuştur. Ancak antikor pozitifliği saptanan bazı örneklerde eng ve Sandfly fever virusuna karşı antikor tespit edildiği için Türkiye'de flaviviral virusların ve bunların vektörlerinin epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konulmasına ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (27).

Ayrıca ülkemizde 40 yaşındaki bir kemik iliği transplantasyon alıcısı akut lösemili hastanın kanında BNV RNA tespit edildiği bildirilmiştir (28).

Ülkemizin Güneydoğu Anadolu bölgesindeki Şanlıurfa ilinde 6457 adet sinek örneğinin dahil edildiği bir çalışmada, toplanan sinek örneklerinin %56'sının *C. pipiens*, %24'ünün *Ochlerotatus caspius* (Pallas) ve %20'sinin *Aedes* türü olduğu belirtilmiştir. Sinek örneklerinde RT-PCR, VecTest ve Vero hücre kültürü kullanılarak yapılan çalışmada BNV pozitifliği bulunamadığı belirtilmiştir (29).

Ülkemizin kuzeyinde Kızılırmak Deltası'nda 27 farklı kanatlı hayvan türünden toplam 402 örneğin (173 kloaka sürüntü, 169 trakea sürüntü ve akciğer, karaciğer,

trakea ve beyinden oluşan 60 organ havuzu) toplandığı bir çalışmada, RT-PCR ile BNV RNA'sının tesbit edilemediği belirtilmiştir (30).

Türkiye'deki bu veriler, BNV'nin ülkemizin Orta, Batı ve Güney (Akdeniz bölgesi) ve Güneydoğu Anadolu gibi değişik bölgelerinde sirküle olduğunu göstermektedir. *C. pipiens* BNV'nin taşınmasında esas vektördür ve bu tür ülkemizde oldukça yaygın görülmektedir. Türkiye'de BNV aktivitesi sporadik olup, insan temaslarının çoğu aseptomatik serokonversiyon ile sonuçlanmaktadır (31).

Türkiye'de BNV epidemiyolojisi Yunanistan'daki ile benzerlik göstermektedir (31). Yunanistan'da da insanlarda, evcil hayvanlarda ve kuşlarda BNV'ye spesifik antikorlar gösterilmiş olup, BNV klinik infeksiyon olguları bildirilmemiştir (32). Ancak 2010 yılının yaz aylarında Yunanistan'daki BNV salgını (33) ile eş zamanlı olarak ülkemizin Manisa ilinde viral ensefalit ön tanılı hastalardan üçü ölümlü sonuçlanan toplam yedi olgunun bildirimi yapılmıştır (31, 34).

Batı Nil Virus İnfeksiyonunun Klinik Özellikleri

BNV infeksiyonu insanlarda, subklinik infeksiyondan ölüme kadar değişik klinik bulgulara sebep olmaktadır. Nörolojik bulguların gelişmediği olgularda hospitalizasyona gerek yoktur ve Batı Nil ateşi olarak adlandırılmaktadır. Meningoensefalit gibi nörolojik bulguların geliştiği olgular ise Batı Nil meningoensefaliti olarak adlandırılmaktadır. Hospitalizasyonu gerektiren en yaygın bulgular ateş, gastrointestinal şikayetler ve mental durumdaki değişikliklerdir (19). BNV ile infekte hastaların yaklaşık %80'inde hastalık asemptomatik olarak bulunmaktadır ve hastaların %20'sinde ise BNV ateşi gelişmektedir (35).

BNV ateşi, 3-14 günlük inkubasyon periyodunu takiben grip benzeri hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı, yorgunluk, artralji ve miyalji ile karakterize olup 3 gün ile birkaç hafta arasında sürebilmektedir. Retro-orbital ağrı, anoreksi, mide bulantısı, kusma, diyare ve farenjit de görülebilmektedir. Ayrıca, Batı Nil ateşli olguların yaklaşık yarısında, özellikle çocuklarda makulopapüler döküntü görülmektedir. Ciddi infeksiyonlar miyokardit, pankreatit ve hepatit ile de sonuçlanabilmektedir (5).

Hastaların %1'inde de menenjit, ensefalit ve akut gevşek paralizi (polimiyelit benzeri) ile seyreden nöroinvaziv hastalık gelişmektedir. Nöroinvaziv olguların %55-60'ının ensefalit ile sonuçlandığı, bunun da %20'sinin ölüm ile seyrettiği tahmin edilmektedir. Ayrıca insanlardaki mortalitenin %10-50'sinin akut gevşek paralize bağlandığı belirtilmektedir (5). BNV ensefalitinden hayatta kalanlarda uzun süreli kas zayıflığı, uykusuzluk, depresyon, konfüzyon, baş ağrısı

olarak bulunmaktadır ve hastaların %20'sinde ise BNV ateşi gelişmektedir (35).

BNV ateşi, 3-14 günlük inkubasyon periyodunu takiben grip benzeri hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı, yorgunluk, artralji ve miyalji ile karakterize olup 3 gün ile birkaç hafta arasında sürebilmektedir. Retro-orbital ağrı, anoreksi, mide bulantısı, kusma, diyare ve farenjit de görülebilmektedir. Ayrıca, Batı Nil ateşli olguların yaklaşık yarısında, özellikle çocuklarda makulopapüler döküntü görülmektedir. Ciddi enfeksiyonlar miyokardit, pankreatit ve hepatit ile de sonuçlanabilmektedir (5).

Hastaların %1'inde de menenjit, ensefalit ve akut gevşek paralizi (polimiyelit benzeri) ile seyreden nöroinvaziv hastalık gelişmektedir. Nöroinvaziv olguların %55-60'ının ensefalit ile sonuçlandığı, bunun da %20'sinin ölüm ile seyrettiği tahmin edilmektedir. Ayrıca insanlardaki mortalitenin %10-50'sinin akut gevşek paralize bağlandığı belirtilmektedir (5). BNV ensefalitinden hayatta kalanlarda uzun süreli kas zayıflığı, uykusuzluk, depresyon, konfüzyon, baş ağrısı ve miyalji gibi bilişsel ve nörolojik hasar meydana gelmektedir (5).

Kan Transfüzyonu Açısından Batı Nil Virusunun Önemi

Kan transfüzyonu veya doku/organ transplantasyonu, birçok tıbbi uygulamada önemli bir tamamlayıcı tedavi yöntemi olmakla birlikte, bağışçılardan alıcılara patojenlerin taşınması açısından risk taşımaktadır. BNV'nin son yıllarda kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile taşınan patojenlerden biri olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (36). Virusun bu yollar ile insanlara taşınabildiği ilk defa 2002 yılında ABD'de gösterilmiştir (37).

Kısa süreli geçici viremi, BNV ile infekte sineğin ısırmasından sonra meydana gelmektedir ve inkubasyon periyodu yaklaşık 6 günde sonlanmaktadır. Antikor yanıtı meydana gelmediğinde bazı viremi olgularının, 2 ay veya daha uzun sürebileceği bildirilmiştir. Antikor yanıtının meydana gelmesi ile birlikte viremi ortadan kalkmaktadır. BNV antikorlarının yokluğunda, viremili asemptomatik bağışçılar enfeksiyözdürler ve kan transfüzyonu veya organ transplantasyonu ile alıcılara virusun taşınmasında yüksek riske sahiptirler (38). Virusun 1°C - 6°C arasında saklanan kan örneklerinde 42 güne kadar enfeksiyözitesini koruduğu belirtilmiştir (39).

İnsanlardaki geçici viremi semptomlar başlamadan önce ortadan kalktığı için, infekte insanlardan sadece birkaç BNV variant dizisi elde edilebilmiştir. 2002 yılında belirlenen BNV izolatının da kan transfüzyonu ile taşındığı belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak da ABD'de 2003 yılında kan kaynaklarının BNV RNA yönünden

taranmasına başlandığı ve önemli sayıda potansiyel enfeksiyöz donasyonun engellendiği bildirilmektedir (20).

Patogenez

BNV enfeksiyonu, infekte sivrisineğin virusu deriye inoküle etmesi ile başlar. BNV derideki keratinosit, Langerhans ve dendritik hücreleri infekte eder. Daha sonra lokal dokular ve bölgesel lenf nodlarında ilk replikasyon meydana gelmektedir. Virus lenfatik kanallar ile kan dolaşımına taşınmaktadır (primer viremi). Virusun retikuloendotelial sisteme yayılması vireminin daha da artmasına sebep olmaktadır. BNV daha sonra sistemik olarak böbrek ve dalak gibi iç organlara, epitel hücreleri ve makrofajlara yayılarak ikinci viremi gerçekleşmektedir. Viremi seviyesine bağlı olarak BNV kan beyin bariyerini geçerek beyine ulaşabilmektedir ve meningoensefalite sebep olabilmektedir (2).

BNV enfeksiyonu gelişiminin, konak faktörleri ve virus şuşuna bağlı olduğu belirtilmektedir. Patojenite doğal immun yanıtı, özellikle tip I interferon yanıtına (IFN- α/β) bağlıdır. Enfeksiyonun akut fazı sırasında bu yanıtta eksiklik, ekstrasöral dokularda virus replikasyonunun artması ve hemen sonrasında da hızla virusun beyine girmesi ile sonuçlanmaktadır (8).

BNV zarf glikoproteininin, özellikle reseptör bağlayan proteinin domain III'ü nöroinvazivlikten sorumlu tutulmaktadır (2). Flavivirusların nörovirulans ve nöroinvazivliği tipik olarak zarf proteinindeki sekans varyasyonları ile ilişkilendirilmiştir. NS1 ve NS2b gibi diğer viral proteinlerin de rol oynayabileceği belirtilmektedir. Flavivirusların patojenitelerinin moleküler temeli ile ilgili olarak, Köken I şuşlarının sebep olduğu BNV salgınlarının virulansının Köken II şuşlarından daha yüksek olduğu belirtilmektedir (8).

BNV'nin BOS'a geçişi ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür: (i) Endotel veya koroid pleksus epitel hücrelerinin enfeksiyonu veya pasif transportu: pasif difüzyon yolu ile kapiller endotel hücrelerine geçmektedir, virus replikasyonu endotel hücrelerinde olmaktadır ve virus tomurcuklanarak MSS paranzimi içine girmektedir. (ii) Olfaktör nöronların enfeksiyonu ve olfaktör loba yayılımı. (iii) 'Trojan horse' mekanizması ile virusun BOS'a infekte immun hücreler ile taşınması. (iv) Infekte periferik nöronlardan direkt aksonal retrograd yol ile taşınma (2, 8).

Batı Nil Virus Enfeksiyonunun Persistansı

Maymunlar, hamsterlar ve kuşlarda yapılan çalışmalar, BNV'nin immun kompetan konaklarında asemptomatik persistan enfeksiyon oluşturabileceğini

göstermiştir. İnfecte hayvan modellerinde persistan renal infeksiyonun geliştiği ve BNV'nin kronik olarak idrar ile saçıldığı belirtilmektedir. Benzer sonuçlar diğer farklı flaviviruslarda da bildirildiği için, persistan infeksiyonun çok nadir de olsa bu virus genusunun genel bir özelliği olabileceği belirtilmektedir (13).

Son zamanlarda BNV RNA'sının, infeksiyon sonrasında yedi yıla kadar ve konvelesan dönemdeki hastaların %20'sinin idrarında tesbit edildiği bildirilmiştir. Bu da böbreklerde renal patoloji ile ilişkili olarak persistan infeksiyonun geliştiğini göstermektedir (3).

Flaviviruslardaki persistansın, virusdaki genetik değişiklikler (mutasyon), defektif viral partiküllerin (defective interfering particle, DIP) oluşumu, defektif RNA oluşumu, ısıya duyarlı mutantlar ve plak oluşturmamayan mutantların oluşumu gibi mekanizmalar ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (8, 13).

Batı Nil Virus İnfeksiyonunun Tanısı

BNV infeksiyonunun tanısı çevresel koşullar, davranış ve klinik semptomlar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Başlangıçtaki tanının doğrulanması için; BNV spesifik antikorlar, nükleik asit veya infeksiyöz virusun kan veya BOS'da gösterilmesi gibi bazı spesifik laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır (7, 40).

BNV infeksiyonunun doğrulanmasında en uygun yaklaşım serolojidir (7). Bu nedenle tanının, akut olarak infecte kişilerde virusa spesifik IgM antikorlarının IgM-capture ELISA testi ile serolojik olarak belirlenerek doğrulanması gerekmektedir (41). BNV antijen spesifik ELISA da infeksiyonu doğrulamaktadır. Ayrıca akut veya konvelesan serum veya BOS örneklerinde ELISA ile BNV'ye spesifik antikor profili belirlenebilmektedir. En iyi test, klinik semptomlar görülmeye başladıktan 8-21 gün içinde alınan serum örneklerinde IgM-spesifik ELISA'dır (7). Serum IgM antikorları 1 yıldan daha fazla süre persiste kalabilmektedir. Saptanan IgM antikorları bir önceki yıldan kaynaklanabiliyor olabilir. Bu sebeple klinisyenlerin klinik bulgular ile değerlendirmesi gerekmektedir (42).

Plak redüksiyon ve nötralizasyon testleri (PRNT), virus spesifitesinin belirlenmesini sağlar (7). Özellikle

akut ve konvelesan dönemde elde edilen serum örneklerinde 4 kat veya daha fazla titre artışı anlamlıdır. HI ve indirekt floresan antikor testi (IFAT) de flavivirus antikorları yönünden örneklerin taranmasında kullanılmaktadır (40).

ELISA'nın flaviviruslar arasında çapraz reaksiyon göstermesi sebebiyle, sadece tarama testi olarak kullanılması gerekmektedir. Başlangıçta serolojik olarak pozitif bulunan örneklerin nötralizasyon testi ile doğrulanması gerekmektedir. Bu örneklerin özellikle bölgede aktif olan veya daha önce varlığı bilinen diğer arboviruslar yönünden de taranması gerekmektedir (40).

BNV, Vero veya sivrisinek hücre dizilerinde izole edilebilmektedir. Virusla spesifik antiserum kullanılarak, immunofloresan, immunohistokimyasal boyama ve RT-PCR ile identifiye edilebilmektedir (41). Sivrisinek orjinli hücreler sitopatik etki göstermeyebilir. Bunlarında immunofloresan boyama yöntemleri ile gösterilmesi gerekmektedir (40).

Aşılama

BNV'nin Dünya üzerindeki sürekli yayılımı ve infeksiyonun sürekli insidansı, virusun gelecekte büyük bir halk sağlığı problemi olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle uygun bir aşı geliştirilmesi konusunda elde edilen çok sayıda deneysel aşının, prelinik ve klinik denemeleri umut verici bulunmuş, ancak aşı etkinliği ve güvenliğinin, birçok risk altındaki popülasyonda ciddi ve ölümcül BNV infeksiyonu ile komplike olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple aşılamının yaşlı ve immunosuprese bireylere uygulandığı bildirilmiştir (13).

İnsanlar için "Food and Drug Administration" (FDA) onayı almış aşı bulunmamaktadır, ancak atların tedavisi için lisans almış viral vektör ile rekombine edilmiş (Recombitec™) ve inaktive (Innovator™) iki aşı bulunmaktadır. BNV aşı geliştirilmesinde değişik stratejiler bulunmakta olup, bunların bazısında klinik denemeler devam etmektedir. Chimerivax-WN02 aşısı ise, Acambis firması tarafından geliştirilen, canlı, attenüe, rekombinant virus olup, günümüzde klinik denemelerde oldukça ilerleme kaydetmiştir (13) (Tablo 1).

Tablo 1. Batı Nil virusuna karşı lisans almış ve klinik denemeleri devam eden aşılar

Tip	Antijen	Sponsor	Gelişme safhası
Şimerik (vektör)			
Recombitec™ (canarypox)	BNV-prM-E	Merial	Atlar için lisans almış
Chimerivax™ (sarihumma virus)	BNV-prM-E	Acambis	Faz II
DNA			
WNV-DIII	BNV-DIII	Birçok laboratuvar	Prelinik
WNV-E	BNV-E	Birçok laboratuvar	Prelinik
BNV-prM-E	BNV-prM-E	Birçok laboratuvar	Prelinik
Inaktive/Ölü			
Innovator™	Tam virus	Fort Dodge Hayvan Sağlığı	Atlar için lisans almış
Subvirion partikülleri			
BNV-prM-E	BNV-prM-E	Birçok laboratuvar	Prelinik

Kaynaklar

1. Sips GJ, Wilschut J, Smit JM. Neuroinvasive flavivirus infections. *Rev Med Virol* 2012;22(2):69-87.
2. Lim SM, Koraka P, Osterhaus AD, Martina BE. West Nile virus:immunityandpathogenesis.*Viruses*2011;3(6):811-28.
3. Murray KO, Mertens E, Despres P. West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet Res* 2010; 41(6):67.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Outbreak of West Nile-like viral encephalitis–1999, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:845–49.
5. Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides:transmission,emergence,andpathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5(3):428-42.
6. Barros SC, Ramos F, Fagulha T, Duarte M, Henriques M, Luís T, Fevereiro M. Serological evidence of West Nile virus circulation in Portugal. *Vet Microbiol* 2011;152(3-4):407-10.
7. Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med* 2010;30(1):47-65.
8. Castillo-Olivares J, Wood J. West Nile virus infection of horses. *Vet Res* 2004;35(4):467-83.
9. Bondre VP, Jadi RS, Mishra AC, Yergolkar PN, Arankalle VA. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J Gen Virol* 2007; 88(Pt 3): 875-84.
10. Grinev A, Daniel S, Stramer S, Rossmann S, Caglioti S, Rios M. Genetic variability of West Nile virus in US blood donors, 2002-2005. *Emerg Infect Dis* 2008;14(3): 436-44.
11. Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1174-9.
12. Gyure KA. West Nile virus infections. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(10):1053-60.
13. Diamond MS. West Nile Encephalitis Virus Infection: Viral Pathogenesis and the Host Immune Response. 1st ed. Springer: New York-USA, 2009.
14. Samuel MA, Diamond MS. Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol* 2006;80(19):9349-60.
15. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J Virol* 2011;85(6):2964-74.
16. Zaayman D, Human S, Venter M. A highly sensitive method for the detection and genotyping of West Nile virus by real time PCR. *J Virol Methods* 2009;157(2):155-60.
17. Malkinson M, Weisman Y, Pokamonski S, King R, Deubel V. Intercontinental transmission of West Nile virus by migrating white storks. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):540.
18. Reisen W, Brault AC. West Nile virus in North America: perspectives on epidemiology and intervention. *Pest Manag Sci* 2007;63(7):641-64.
19. Chambers TJ, Monath TP. The Flaviviruses: Detection, Diagnosis, and Vaccine Development. In: Advances in Virus Research. Volume 61. Elsevier Academic Press: USA, 2003.
20. Herring BL, Bernardin F, Caglioti S, Stramer S, Tobler L, Andrews W, Cheng L, Rampersad S, Cameron C, Saldanha J, Busch MP, Delwart E. Phylogenetic analysis of WNV in North American blood donors during the 2003-2004 epidemic seasons. *Virology* 2007;363(1):220-8.
21. Ari A. Türkiye'de arbovirusların faaliyeti ve ekolojisi üzerinde incelemeler. *Türk Hij Tecr Biyol Derg* 1972;32: 134-43.
22. Meço O. Güneydoğu Anadolu bölgesi hakkında Batı Nil ateşi hemaglutinasyon önlenim antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 1977;11:3-17.
23. Radda A. Studies on the activity and ecology of arboviruses in Turkey. *Zentralbl Bakteriol* 1973;225:19-26.
24. Ozkul A, Yildirim Y, Pinar D, Akcali A, Yilmaz V, Colak D. Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol Infect* 2006; 134(4):826-9.
25. Ergunay K, Ozer N, Us D, Ozkul A, Simsek F, Kaynas S, Ustacelebi S. Seroprevalence of West Nile virus and tick borne encephalitis virus in southeastern Turkey: first evidence for tick-borne encephalitis virus infections, *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7(2):157-61.
26. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S, Menemenlioğlu D, Turan HM, Ozkul A, Us D. West Nile virus seroprevalence in blood donors from Central Anatolia, Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2010;10(8):771-5.
27. Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D, Sener B, Lederer S, Steinhagen K, Hasçelik G, Pinar A, Ozkul A, Us D. Investigation of West Nile virus in central nervous system infections of unknown etiology in Ankara, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(2):255-62.

28. Arpacı F, Cetin T, Kubar A, Ozturk M, Kuzhan O, Komurcu S, Ozturk B, Ataergin S, Ozet A. West Nile virus infection in a patient with acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2009;94(Suppl 2):687.
29. Ozer N, Ergünay K, Simsek F, Kaynas S, Alten B, Caglar SS, Ustacelebi S. West Nile virus studies in the Sanliurfa Province of Turkey. *J Vector Ecol* 2007;32(2):202-6.
30. Albayrak H, Ozan E. Molecular detection of avian influenza virus but not West Nile virus in wild birds in northern Turkey. *Zoonoses Public Health* 2010;57(7-8): e71-5.
31. Ergunay K, Whitehouse CA, Ozkul A. Current status of human arboviral diseases in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11(6):731-41.
32. Kantzanou MN, Moschidis ZM, Kremastinou G, Levidiotou S, Karafoulidou A, Politis C, Marantidou O, Kavallierou L, Kaperoni A, Veneti C, Hatzakis A. Searching for West Nile virus (WNV) in Greece. *Transfus Med* 2010; 20(2):113-7.
33. Papa A, Danis K, Baka A, Bakas A, Douglas G, Lytras T, Theocharopoulos G, Chrysagis D, Vassiliadou E, Kamaria F, Liana A, Mellou K, Saroglou G, Panagiotopoulos T. Ongoing outbreak of West Nile virus infections in humans in Greece, July-August 2010. *Euro Surveill* 2010;15(34). pii:19644.
34. Batı Nil virüsü enfeksiyonu basın bilgi notu [Internet]. [erişim 15 Ekim 2010]. [http:// www. saglik. gov. tr/ TR/ belge/1-10898/bati-nil-virusu-enfeksiyonu-basin-bilgi notu.html](http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-10898/bati-nil-virusu-enfeksiyonu-basin-bilgi-notu.html).
35. Iyer AV, Boudreaux MJ, Wakamatsu N, Roy AF, Baghian A, Chouljenko VN, Kousoulas KG. Complete genome analysis and virulence characteristics of the Louisiana West Nile virus strain LSU-AR01. *Virus Genes* 2009;38(2):204-14.
36. Zhang W, Wu J, Li Y, Li F, Njoo H. Rapid and accurate in vitro assays for detection of West Nile virus in blood and tissues. *Transfus Med Rev* 2009;23(2):146-54.
37. Epstein JS. Insights on donor screening for West Nile virus. *Transfusion* 2005;45:460-2.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Detection of West Nile virus in blood donations-Puerto Rico, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:577-80.
39. Mather T, Takeda T, Tassello J, Ohagen A, Serebryanik D, Kramer E, Brown F, Tesh R, Alford B, Chapman J, Lazo A. West Nile virus in blood: stability, distribution, and susceptibility to PEN110 inactivation. *Transfusion* 2003; 43:1029-37.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemic/Epizootic West Nile Virus in the United States: Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control. 3rd Revision, 2003.
41. MacLachlan NJ, Dubovi EJ. Fenner's Veterinary Virology. 4th ed. Elsevier Academic Press: USA, 2011.
42. Fact Sheet: West Nile Virus (WNV) Infection: Information for Clinicians [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention. Erişim: [http:// www. cdc. gov/ ncidod/ dvbid/westnile/resources/fact_sheet_clinician.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/resources/fact_sheet_clinician.htm) Erişim tarihi: 05.02.2012