

BATI NİL ATEŞİ

Dr. Z. Çağla KARAKOÇ

Liv Hospital Ulus Hastanesi
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

27.05.2014

Batı Nil Ateşi-Sunum Planı

- Tarihçe ve virüsün yapısı
- Bulaş yolları ve yaşam döngüsü
- Klinik spektrum ve epidemiyoloji
- Tanı, tedavi ve korunma

Batı Nil Ateşi-tarihçe



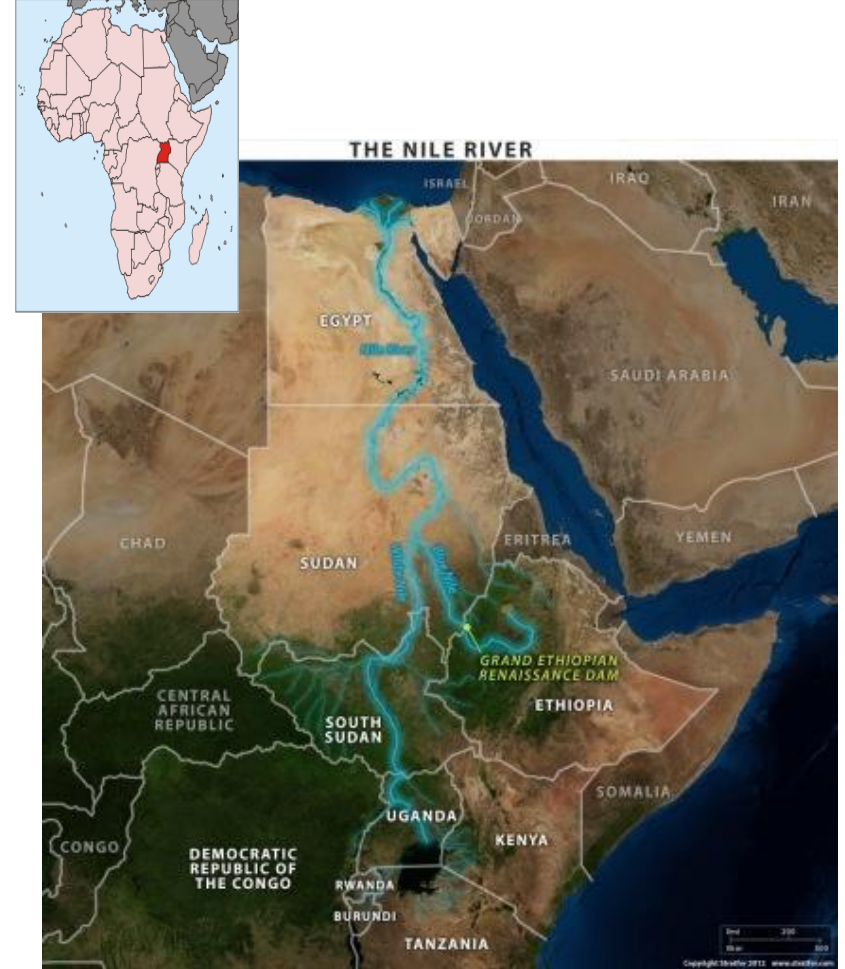
Nil Nehri

- Nil nehri dünyanın en uzun nehridir(6650 km)
- Havzası Afrika kıtasının onda birini kaplar.
- Nil sözcüğü Yunanca nehir yatağı anlamına gelen *Neilos* sözcüğünden gelmektedir.

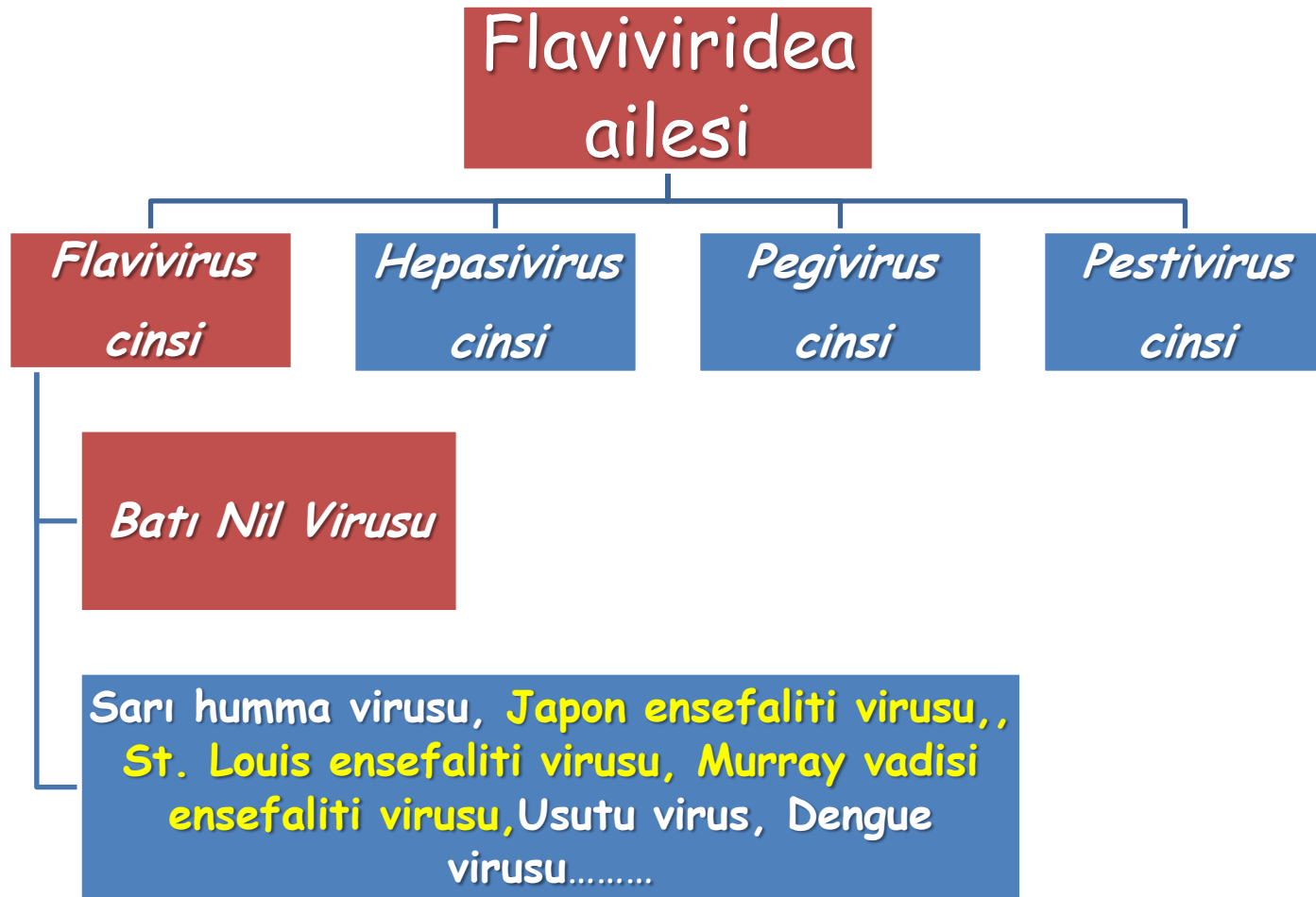


Batı Nil Ateşi-tarihçe

- 1937 yılında Uganda'nın Batı Nil bölgesi
- 37 yaşında ateşli bir kadın hastanın serumunda

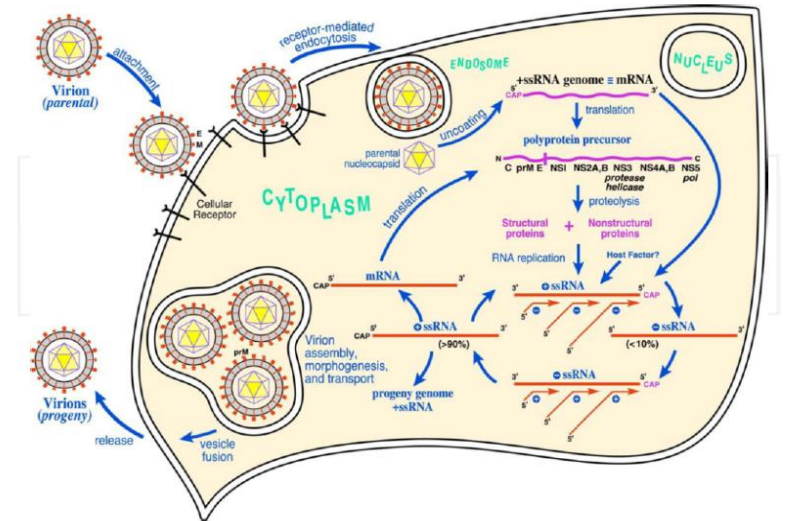
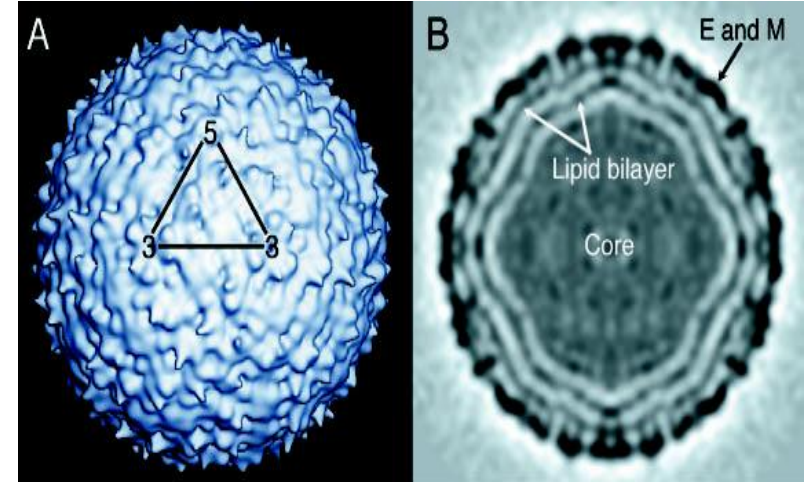


Batı Nil Virusu-taksonomi

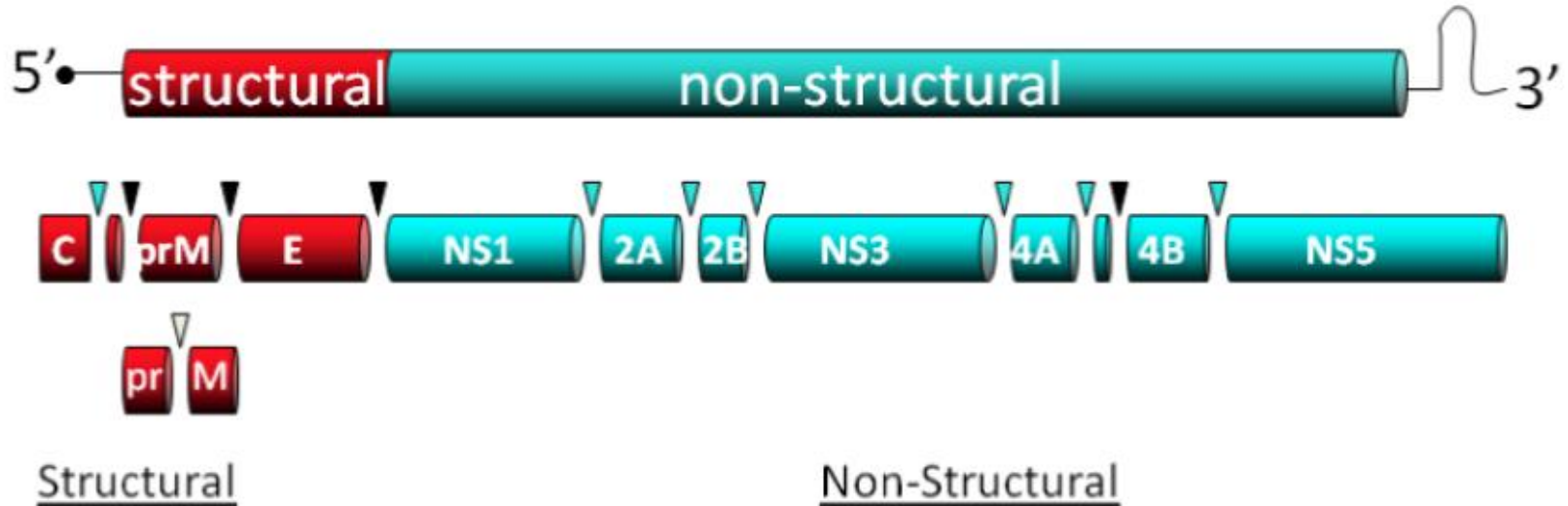


Etken-Batı Nil Virusu

- RNA virus
- 50 nm çapında
- Zarflı ve sferik yapıda
- İnfekte hücrelerin sitoplazmasında çoğalır



Virus yapısı ve genomu



C: Capsid
(pr)M: (pre)Membrane
E: Envelope

NS1: secreted glycoprotein
NS2A: inhibits IFN- β promoter activity
NS2B: virus protease cofactor
NS3: virus protease, helicase
NS4A: membrane alteration
NS4B: membrane alteration, IFN inhibition
NS5: methyltransferase, RdRP

Batı Nil Virusu - genetik kökler

Köken- 1

Avrupa,
Ortadoğu, Güney
Asya, Avustralya,
Kuzey Amerika

Genellikle daha
virulan

Köken- 2

Güney ve orta
Afrika, **Uganda(prototip)**,
Orta ve doğu Avrupa(2004),
Rusya(2007) , Romanya ve
Yunanistan (2010), İtalya (2011)

Genellikle salgınla
ilişkili

Batı Nil Virusu- bulaş yolu

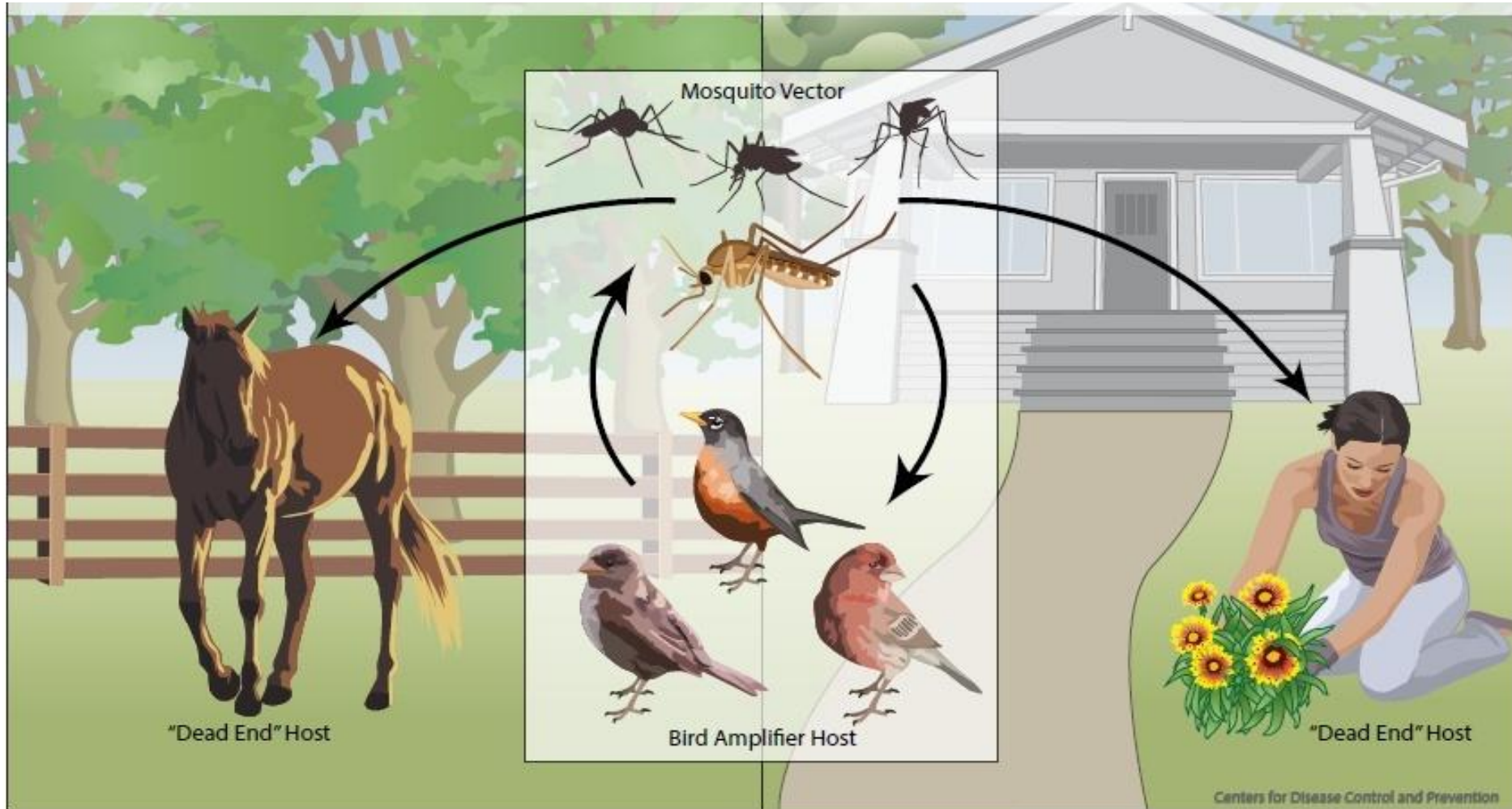
- Sivrisinekler (*Culex*) aracılığı ile bulaşır (vektör).



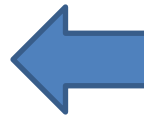
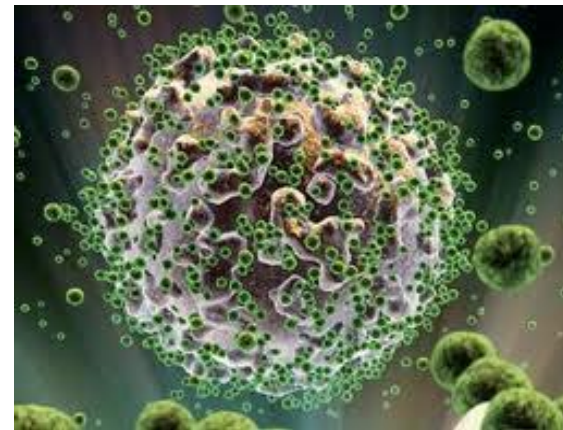
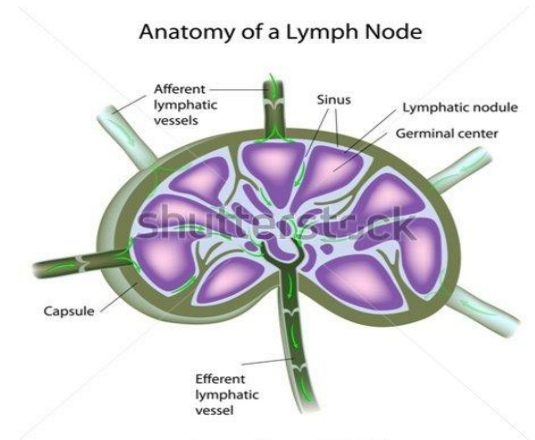
Batı Nil Virusu- insandan insana bulaş yolu



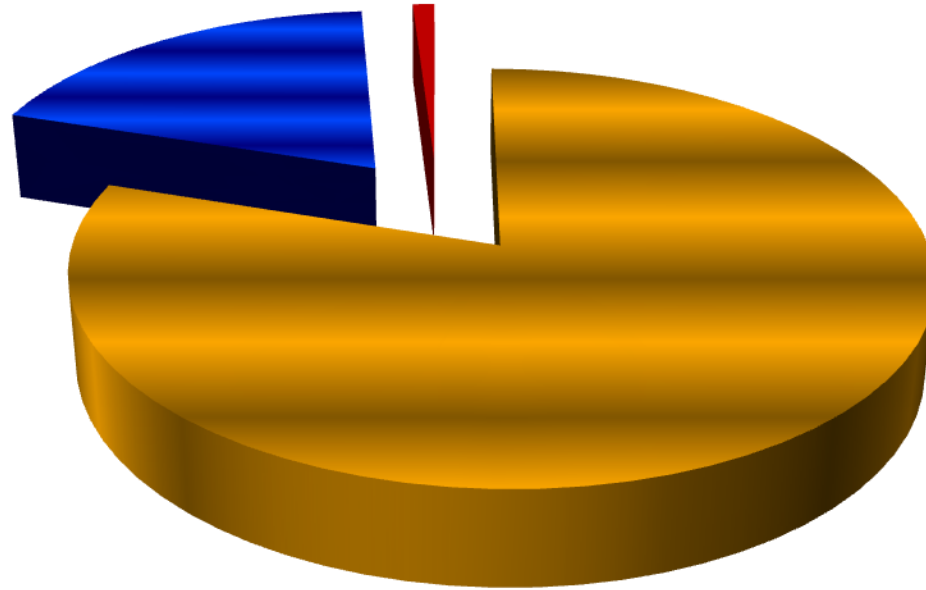
Batı Nil Virusu Döngüsü



Batı Nil Ateşi- klinik patogenezi



Batı Nil Virusu infeksiyonları- klinik spektrum



■ Asemptomatik ■ Batı Nil Ateşi ■ Nöroinvaziv hastalık

Batı Nil Ateşi- klinik bulgular

- Olguların %20'si
- Kuluçka dönemi;2-14 gün
- Ani başlangıçlı ateş
- Baş ağrısı
- Yorgunluk ve kas ağrıları
- Bulantı ve kusma
- Kızamık benzeri makülopapüler döküntü

(kaşıntısız, gövde ve ekstremitelerde belirgin olan, avuç içi ve ayak tabanlarını da tutan)döküntüler; sıklıkla batı nil ateşi olgularında ve gençlerde sık ,24 saatte solabilir)

- Yaygın lenfadenomegali
- Hepatomegali ve splenomegali
- Gözde; koryoretinit, vitrit
- Hepatit, pankreatit, myokardit,(nadiren)



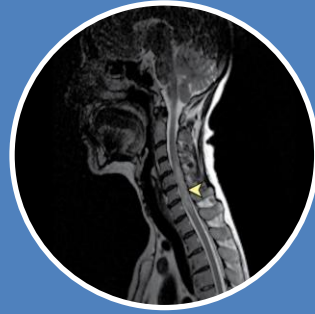
Nöroinvazif Hastalık



Encefalit



Menenjit

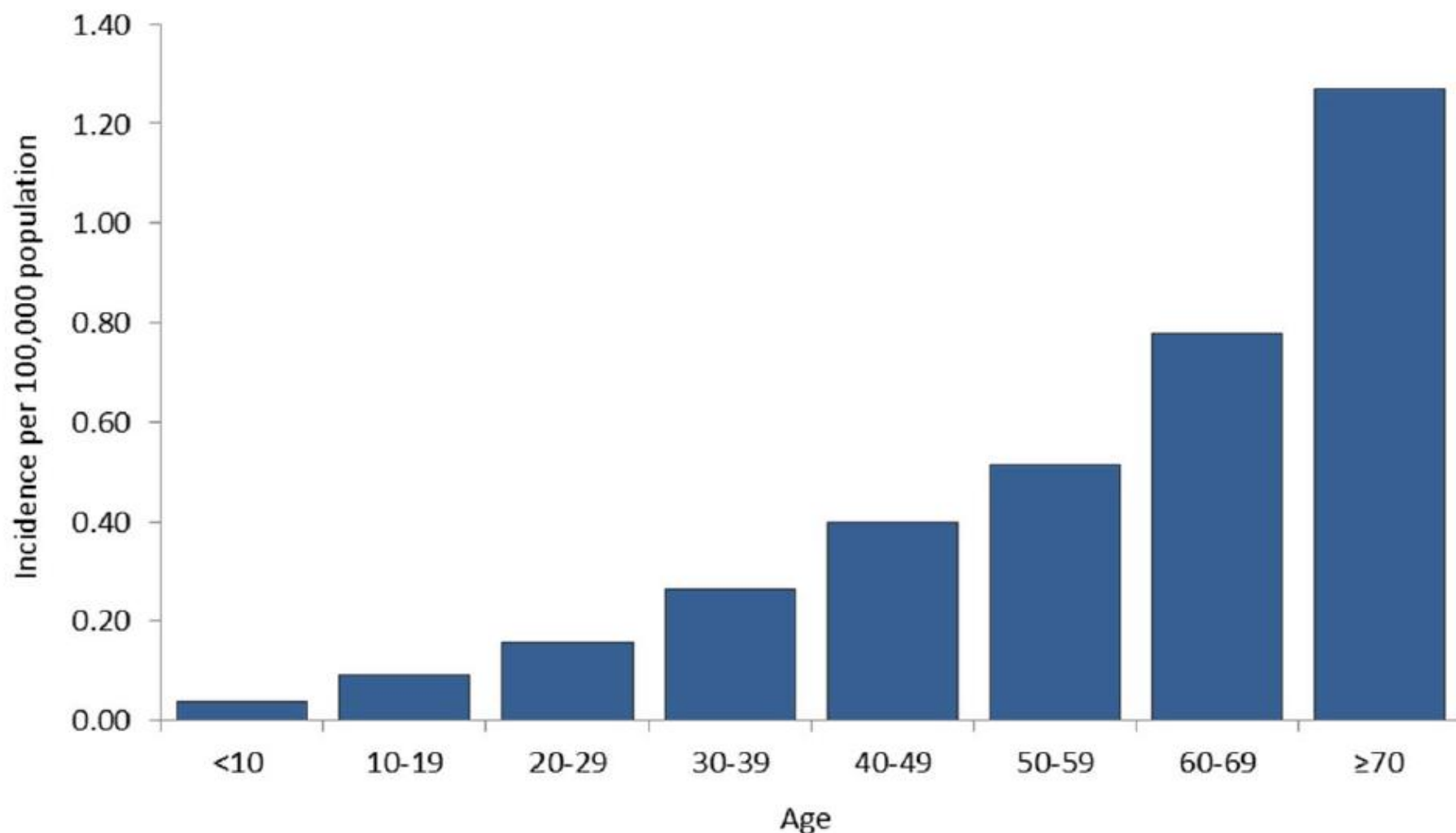


Akut flask
paralizi



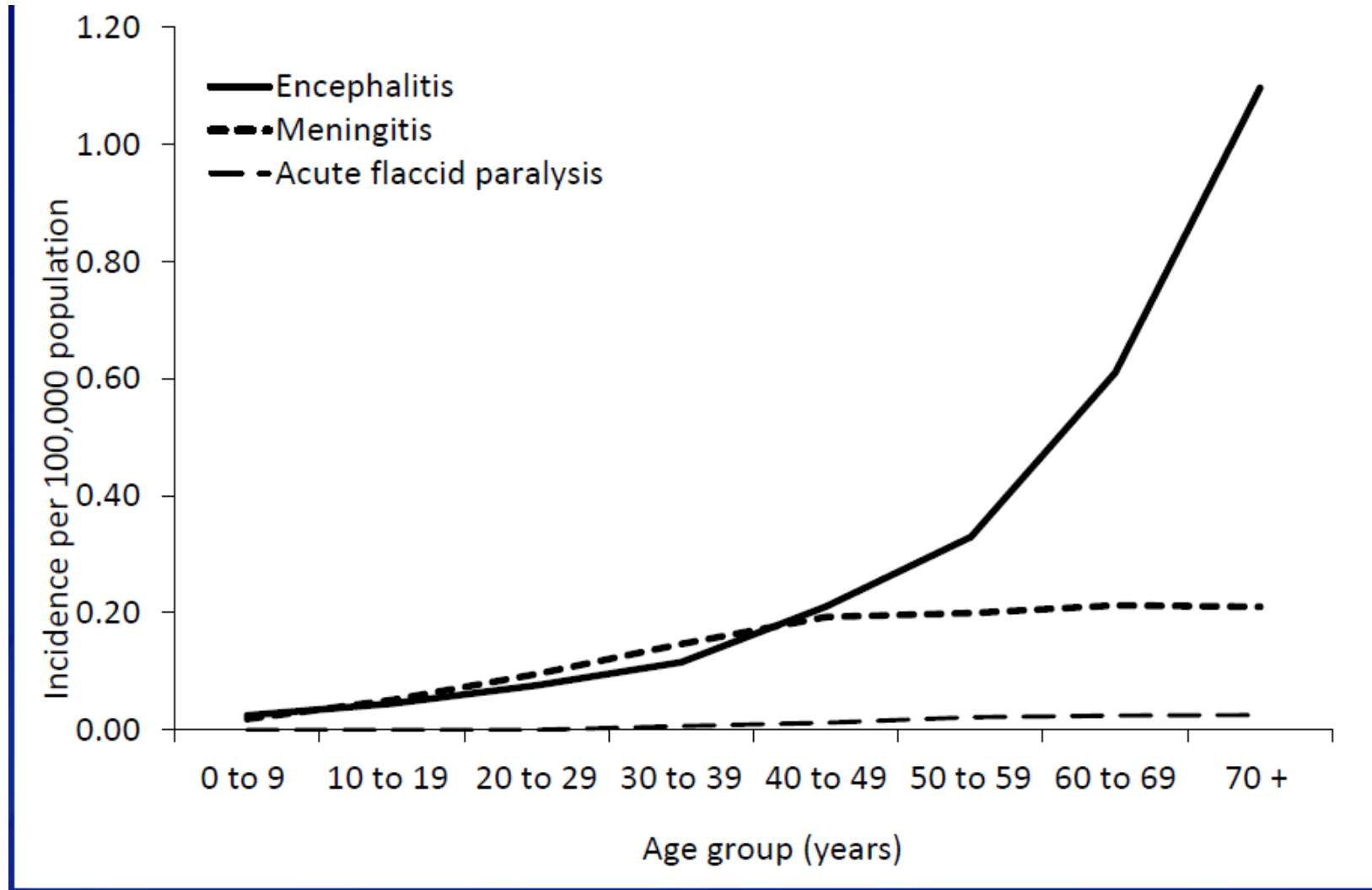
Değişken	Batı Nil Ateşi	Batı Nil Menenjit	Batı Nil Ensefaliti	Batı Nil AFP
İnfeksiyon yüzdesi	20	<1	<1	<1
Nöroinvazif hastalık içindeki yüzdesi	-	35-40	55-60	? 5-10
Akut klinik belirtiler	Ani başlangıçlı ateş, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve bulantı	Batı Nil Ateşi belirtileri ve meningismus, BOS'da pleositoz(<500 hücre/mm ³)	Batı Nil Ateşi belirtileri ve ensefalopati ve/veya fokal nörolojik bulgular, hareket bozuklukları; tremor, parkinsonizm, ataksi,	Ani başlangıçlı bacak güçsüzlüğü veya paralizisi; tipik olarak asimetrik ve flask Solunum kasları tutulabilir Ateşsiz de seyredebilir
Olgu-fatalite oranı. %	<1	<1	20	10-50

Average annual incidence of West Nile virus neuroinvasive disease reported to CDC by age group, 1999-2012



Source: ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention

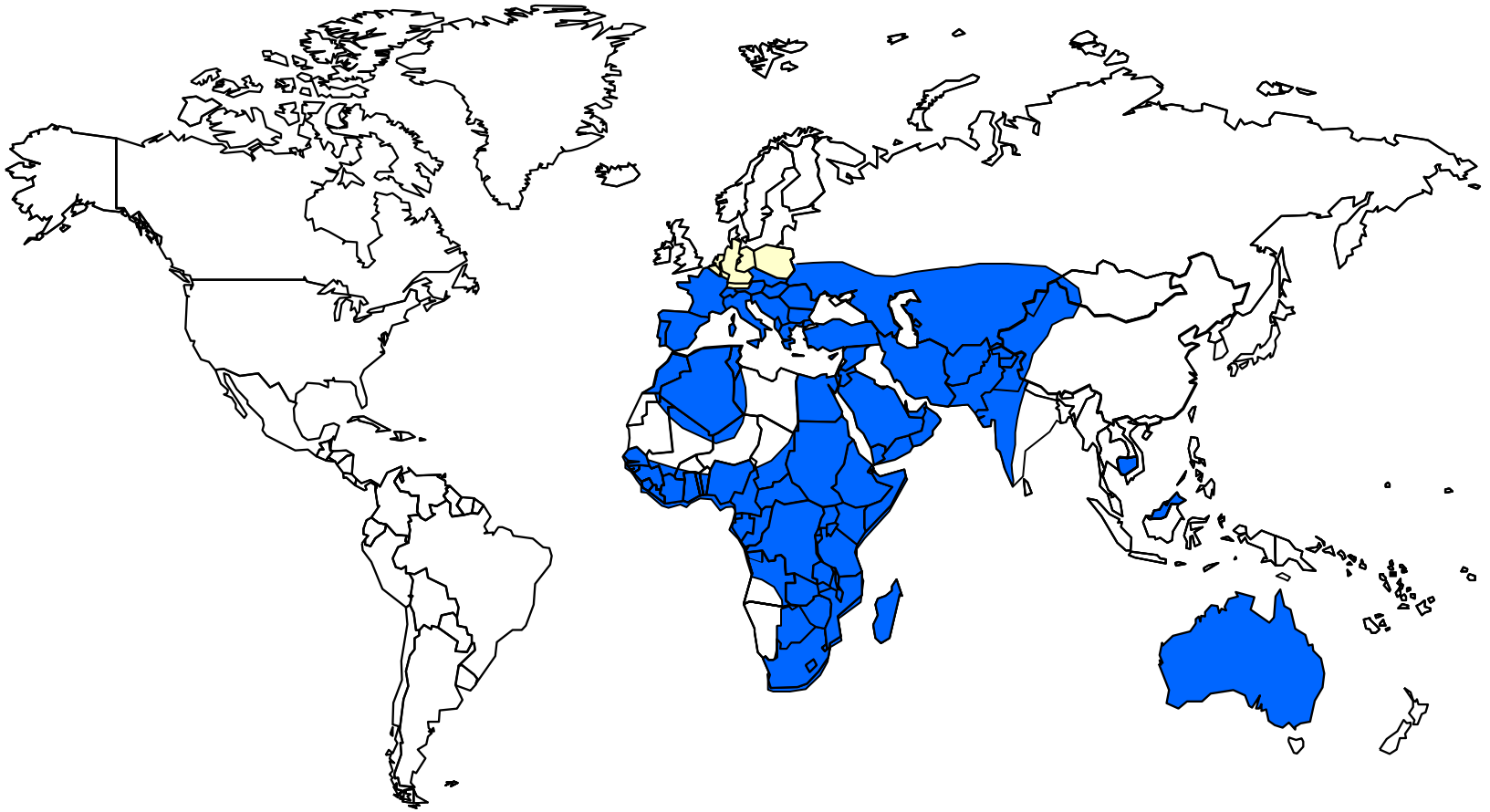
Batı Nil Ateşi- yaş ve nöroinvazif hastalık insidansı -ABD (1999-2008)



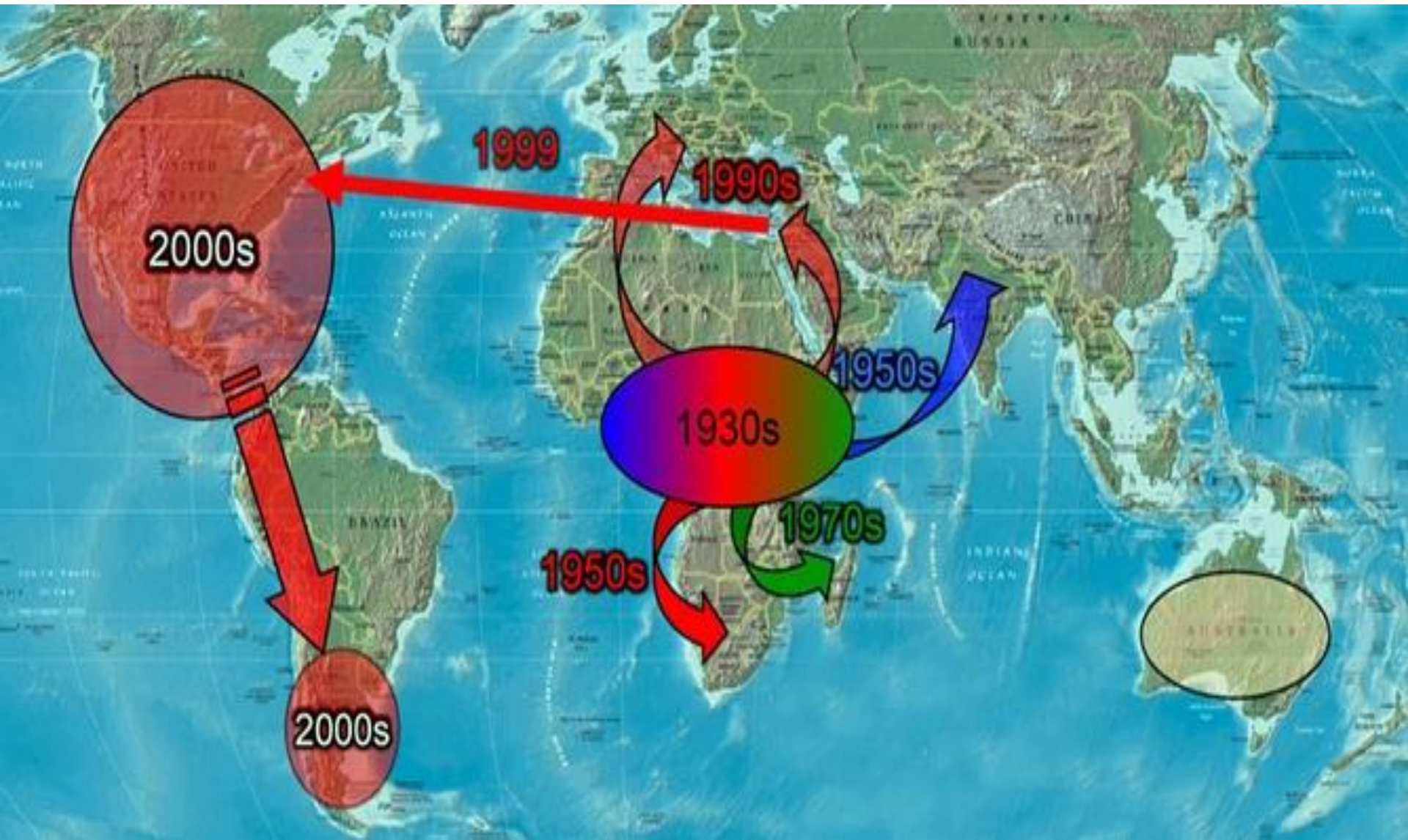
Batı Nil Ateşi-nöroinvazif hastalık için risk faktörleri

- >50 yaş
- Kansere öyküsü
- Bağışıklığın baskılandığı hastalar
- Transplantasyon
- Diyabet
- Kronik böbrek yetersizliği

BATI NİL VİRUSU COĞRAFİ DAĞILIM (1998 YILINA KADAR)



Batı Nil Ateşi - yayılım



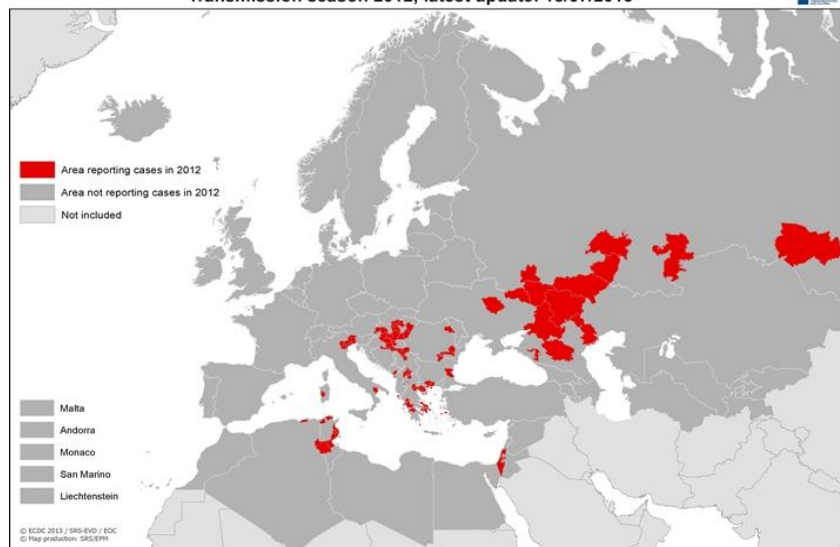
Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries
Transmission season 2010; latest update: 05/06/2013



Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries
Transmission season 2011; latest update: 05/06/2013



Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries
Transmission season 2012; latest update: 18/07/2013



Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries
Transmission season 2013; latest update: 06/11/2013



Dünyada Batı Nil Ateşi Salgınları

Yıl	Ülke	Şüphe edilen vaka sayısı	D. vaka sayısı	Ölüm sayısı	Not
1957	İsrail	419	180	4	MSS tutulumu fark edildi
1974	Güney Afrika	18000	307	0	En büyük salgın;18000 vaka tahmini
1962-66	Fransa	-	14	1	Atlar da etkilendi
1994	Cezayir	50	17	8	
1996	Romanya	835	393	17	
1997	Tunus	173	111	8	
1998	Kongo	35	23	0	
1999	ABD(New York)	719	62	7	Kuşlar ve ölen insanların beyinlerinden izole edildi
1999	Rusya	826	183	40	
2000	İsrail	-	233	33	
2000-2001	ABD	-	85	24	
2002	ABD	-	4156	284	MSS 2956 tutulumu

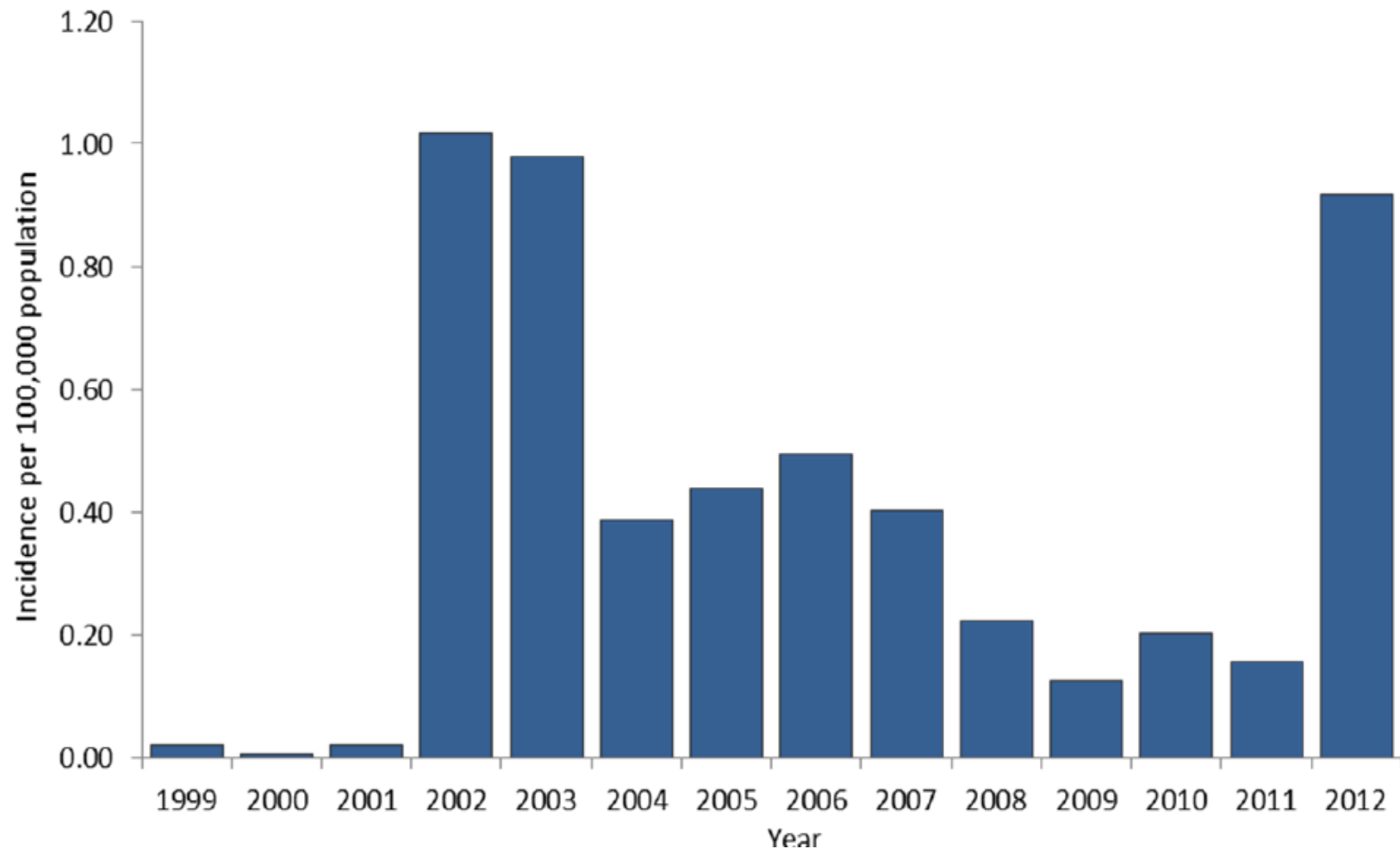
West Nile virus disease cases and deaths reported to CDC by year and clinical presentation, 1999-2012

Year	Neuroinvasive disease			Non-neuroinvasive disease			Total		
	Cases	Deaths		Cases	Deaths		Cases	Deaths	
	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)
1999	59	7	(12)	3	0	(0)	62	7	(11)
2000	19	2	(11)	2	0	(0)	21	2	(10)
2001	64	10	(16)	2	0	(0)	66	10	(15)
2002	2,946	276	(9)	1,210	8	(1)	4,156	284	(7)
2003	2,866	232	(8)	6,996	32	(<1)	9,862	264	(3)
2004	1,148	94	(8)	1,391	6	(<1)	2,539	100	(4)
2005	1,309	104	(8)	1,691	15	(1)	3,000	119	(4)
2006	1,495	162	(11)	2,774	15	(1)	4,269	177	(4)
2007	1,227	117	(10)	2,403	7	(<1)	3,630	124	(3)
2008	689	41	(6)	667	3	(<1)	1,356	44	(3)
2009	386	32	(8)	334	0	(0)	720	32	(4)
2010	629	54	(9)	392	3	(1)	1,021	57	(6)
2011	486	42	(9)	226	1	(<1)	712	43	(6)
2012	2,873	270	(9)	2,801	16	(1)	5,674	286	(5)
Total	16,196	1,443	(9)	20,892	106	(1)	37,088	1,549	(4)

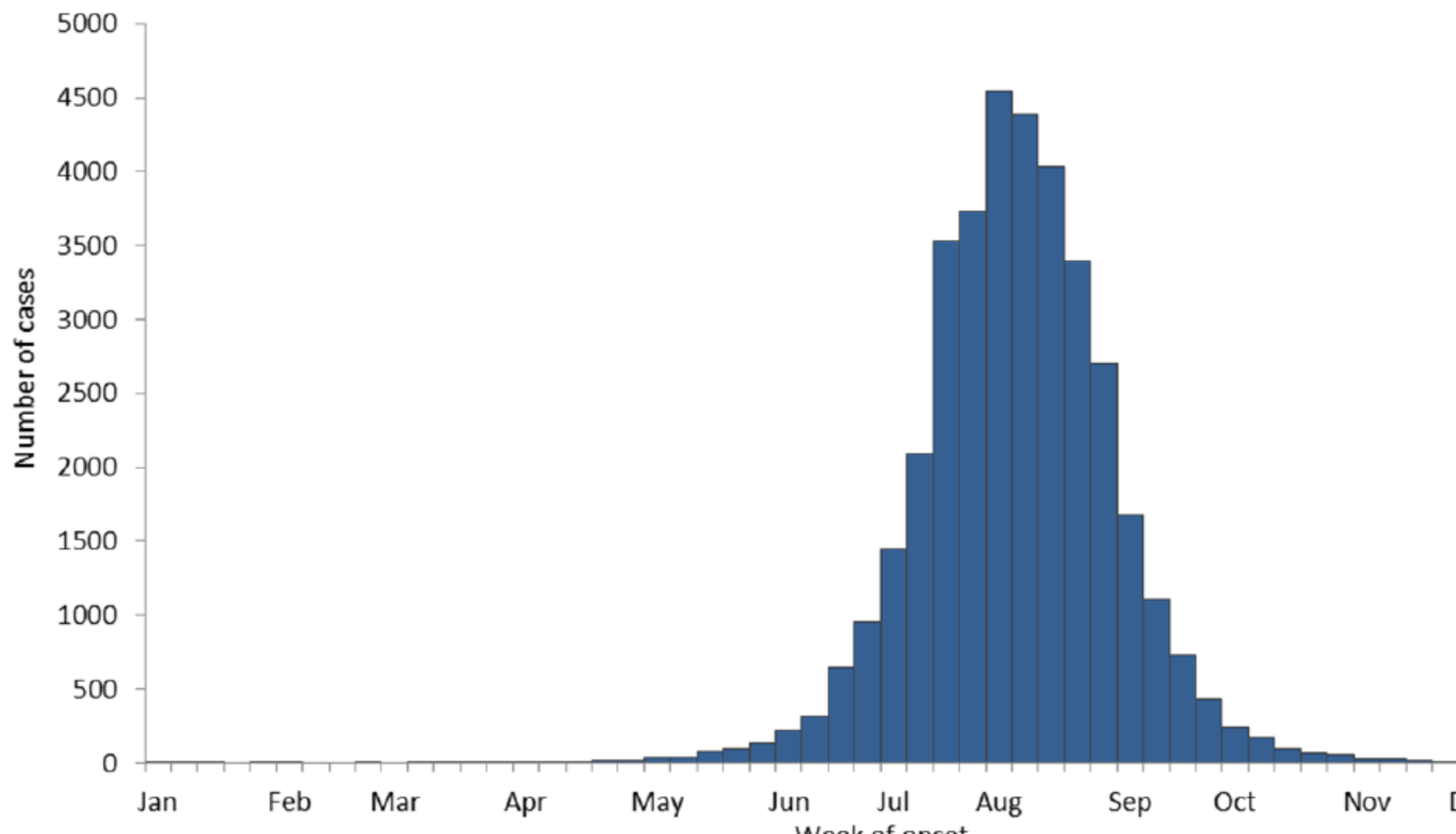
Source: ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention

2013 yılı----1205-----1169----- 2374-----114

West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to CDC by year, 1999-2012



West Nile virus disease cases reported to CDC by week of illness onset, 1999-2012



Türkiye; Batı Nil Ateşi- Seroepidemioloji

Yazar	Yıl	Bölge	İnsan/Hayvan	Toplam sayı	BNV	Not
Heperkan Y, Arı A. ve ark .	1964	İzmir, Erzurum, Adana ve Diyarbakır	İnsan	559 serum		Hemagglütinasyon İnhibisyon(Hİ) yöntemi
Serter F ve ark.	1966	İzmir ve civarı	İnsan	20 serum		Batı Nil Virüsü(BNV) ve diğer arbovirüslerde pozitif reaksiyonlar
Radda A ve ark.	1971	İç Anadolu ve Doğu Anadolu	Hayvan	200 civarında evcil hayvan serumu		Ankara ve çevresinde , Hatay muhtamel Batı Nil Virusü pozitiflikleri
Arı A. ve ark.	1972	Orta ve Batı Anadolu illeri	İnsan ve hayvan	270 insan 263 koyun		İzmir , İstanbul, Ankara ve Konya'da Batı Nil Virusü pozitiflikleri
Meço O ve ark	1977	Güneydoğu	insan	937	>%40	HI yöntemi
Serter D ve ark.	1980	Ege bölgesi	insan	1074	%29	Pozitiflik saptananların %74'ü nötralizasyon testleri ile doğrulanmıştır.

Türkiye; Batı Nil Ateşi- Seroepidemioloji

Yazar	Yıl	Bölge	İnsan	Toplam sayı	BNV	Not
Ergünay K ve ark.	2007	Güneydoğu	insan	181	%9.5	PRNA,TBEV ile birlikte bakılmış, 2 devlet hastanesi
Ergünay K ve ark.	2010	Orta Anadolu	insan	2516 serum	%0.56	Kan donörleri (PRNT)
Ergünay K ve ark.	2010	Ankara	insan	87 BOS	%9.2 IgM %3.4 IgG	BOS ve serum ve aseptik menenjit ensefalit tanılı RT-PCR tümünde negatif
Hizel K ve ark	2010	Ankara	insan	2821	-	Sağlıklı kan donörleri(ELİSA ve RT-PCR)
Ayturan S ve ark.	2011	Ankara	insan	1200 serum	%0.8	Kan donörlerinde(PRNT ile doğrulanmış)
Ergünay K ve ark.	2011	Ankara	İnsan	2 hasta	Bir hasta	62 yaş nöroinvazif hastalık
Aslan M ve ark.	2012	İstanbul	Şizofreni tanılı	200 112	- 6 hasta	RT-PCR ELİSA IGG, kontrol grubu ile karşılaştırma istatistik olarak anlamsız bulundu.

Türkiye; Batı Nil Ateşi-Seroepidemioloji

Yazar	Yıl	Bölge	İnsan	Toplam sayı	BNV	Not
Tapısız A ve ark.	2011	İç Anadolu	İnsan	1(2010 yılı)	1	İlk çocuk hasta
Şahiner F ve ark.	2012	Ankara	insan	729	-	Sağlıklı kan donörleri, RT-PCR ile
Yeşilkaya A ve ark.	2012	Ankara	insan	1(2009 yılı)	1	76 yaşında erkek hasta ensefalit mortal seyirli
Kalaycıoğlu H ve ark.	2012	Ege, Marmara, Güneydoğu, Akdeniz, İç Anadolu	insan	47(2010 yılı) 5(2011 yılı)	12 2	40'ı noroinvazif, 10 kişi ex, -
Ergünay ve ark.	2012	Ankara, İzmir	insan	258	2 kişide	14 kişide Toskano virüs pozitifliği
Öcal M ve ark.	2013	Ankara	insan	1(2012 yılı)	1	87 yaşında ensefalit tanılı kadın, köken 1(BOS 'da BNV PCR(+))
Karakoç ZC ve ark.	2013	Mardin	insan	307	%17	Saha çalışması.İleri yaş ve meslek risk grubu olarak tespit edildi.
Erdem H ve ark.	2014	Doğu Anadolu	insan	18 klinik vaka 296 kan donöründe	%38 (7 vaka) %1.7	İlk defa Toskano virüs ve BNV birada tespit edildi. BNV PCR, IgM , düşük avidite IgG

Türkiye; Batı Nil Ateşi-Seroepidemiyojji

Yazar	Yıl	Bölge	Hayvanlar	Toplam sayı	BNV	Not
Özkul A ve ark.	2006	Farklı bölgelerden	Kedi, köpek, at, insan, koyun..	764	%13.3	PRNT
Özer N ve ark.	2007	Şanlıurfa	İnsan ve sivrisinek	6457/181	-%16	PRNT
Albayrak E ve ark.	2010	Karadeniz	kene	429 kene havuzu	-	BNV RNA
Albayrak H ve ark.	2010	Kızılırmak deltası	Kuşlar	402 örnek	-	BNV RNA
Muslu H ve ark.	2011	Manisa	Sivrisinek larva	8098 larva	bakılmamış	Sivrisinek türleri araştırıldı, Cx. pipiens, Cx. martini predominan bulundu.
Yazıcı C ve ark.	2012	Orta Karadeniz	At	120	-	İlk defa atlarda RT-PCR yöntemi ile bakılan çalışma
Özkul A ve ark.	2013	İç Anadolu	At		%31.6	Köken 1(ilk defa)
Albayrak H ve ark.	2013	Karadeniz	Sığır, at, keçi, koyun..	350 hayvan	%0.57	BNV ve Rift Vadisi Ateşi Virüsü(RVAV) taranmış sadece keçilerde BNV pozitif, RVAV %0
Ergünay K ve ark.	2013	Edirne	Sivrisinek	9261	%15.6-36.3	İlk defa Türkiye'nin batı bölgesinde Cx. pipiens ve Ochlerotatus caspius BNV RNA pozitif saptandı

West Nile Virus Infection in the Mesopotamia Region, Syria Border of Turkey

Zehra Çağla Karakoç¹, Bora Mete Tüzüner², Onder Ergonul³, Anna Pierro⁴, Eugenio Di Fonzo⁴,
İbrahim Koruk⁵, and Vittorio Sambri⁴

Abstract

We described the serological prevalence of West Nile Virus (WNV) antibodies among the human population in a historical and strategic region of Turkey. A serologic survey was conducted based on suspected cases in April, 2009, in the Mesopotamia region of Turkey, in the villages that were located alongside the Zergan River. All the sera were tested by enzyme-linked immunosorbent assay ELISA (Euroimmune™), and the positive samples were tested by immunofluorescent assay (IFA; Euroimmune™). As confirmation, neutralizing antibodies against WNV were tested by microneutralization assay (MNTA). In total, 307 individuals were included. The MNTA test was found to be positive among 52 individuals out of 307 (17%). In multivariate analysis, age > 50 [odds ratio (OR)=5.2, confidence interval (CI) 2.76–9.97, $p<0.001$] and being in an occupational risk group (OR=2.02, CI 1.02–4.04, $p=0.044$) were found to be the risk factors for WNV seropositivity with the MNTA test. The physicians in the region should be aware of the risk of WNV infection and should be alerted to detect the clinical cases.

Key Words: West Nile virus—Turkey—Mesopotamia—Microneutralization assay.



FIG. 1. The study area is located at the Syrian border.

Mardin; Zergan deresi ve tahtlar



WEST NILE VIRUS INFECTION IN TURKEY

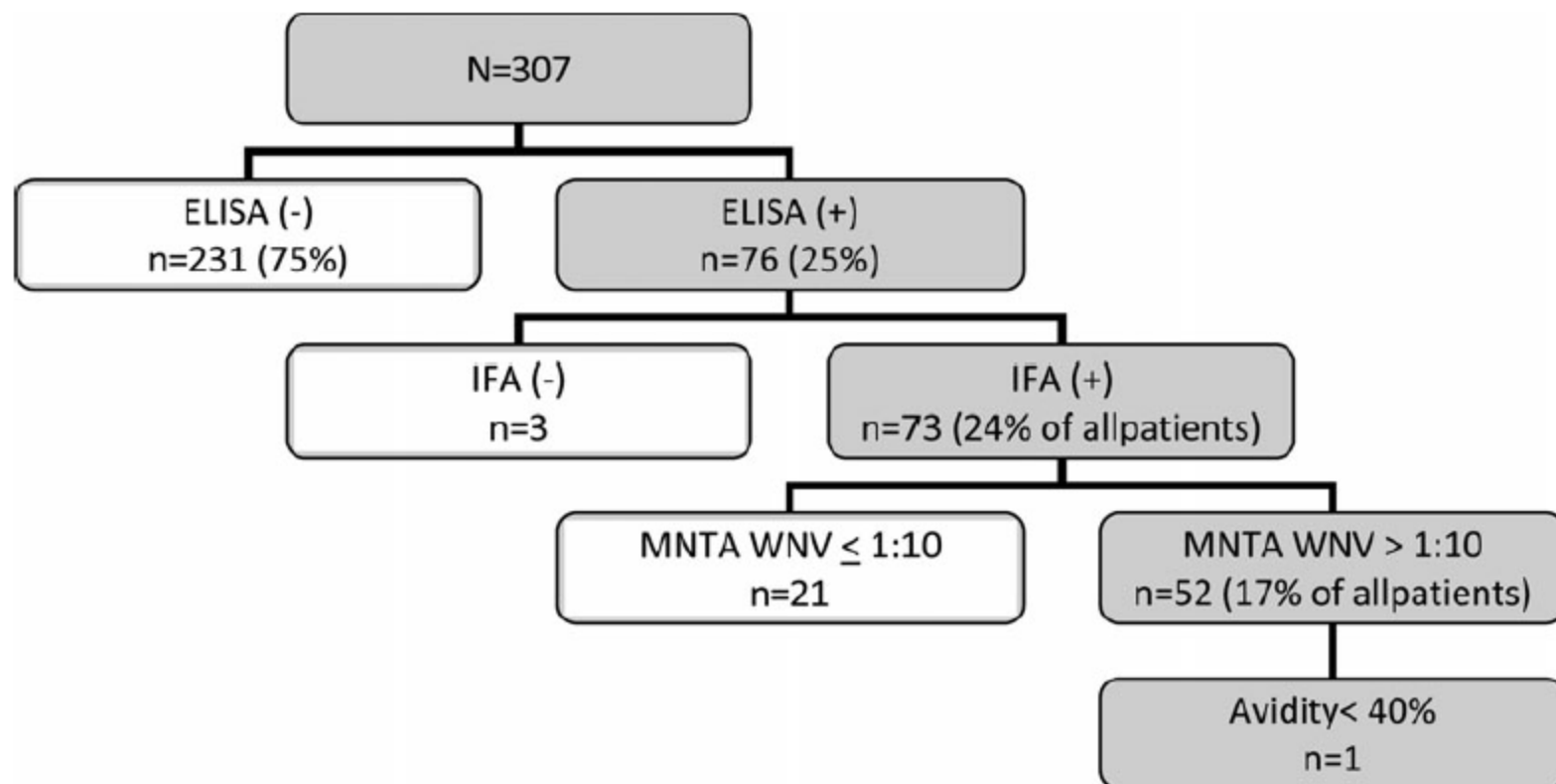


FIG. 2. The workflow of viral diagnosis of West Nile Virus infection.

TABLE 1. UNIVARIATE ANALYSES OF THE PREDICTORS FOR WNV SEROLOGIC POSITIVITY

	MNTA (+) n=52 (%)	MNTA (-) n=255 (%)	p
Female gender	27 (52)	151 (59)	0.332
Mean age (standard deviation)	52 (14)	37 (14)	<0.001
Age > 50	27 (52)	43 (17)	<0.001
Using repellents	0 (0)	5 (2)	0.309
Sleeping outside	52 (100)	251 (98)	0.363
Using effective mosquito nets	1 (2)	10 (4)	0.480
Occupation			
Groups with higher risk to be exposed (includes farmers or agricultural workers, unemployed, traders)	38 (73)	144 (56)	0.026
Groups with less risk to be exposed (includes housewives, teachers, students, priests)	14 (27)	111 (44)	
Symptoms and signs within the last year			
Fever	21 (40)	89 (35)	0.452
Headache	14 (27)	69 (27)	0.984
Flu-like illness	20 (38)	89 (35)	0.625
Gastrointestinal complaints including diarrhea	4 (8)	20 (8)	0.971

WNV, West Nile virus; MNTA, microneutralization assay.

Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011

H Kalayciloglu (h.kalayciloglu@hotmail.com)¹, G Korukluoglu¹, A Ozkul², O Oncul¹, S Tosun³, O Karabay⁴, A Gozalan¹, Y Uyar¹, D Y Caglayik¹, G Atasoylu⁵, A B Altas¹, S Yolbakan¹, T N Ozden⁵, F Bayrakdar¹, N Sezak³, T S Pelitli⁶, Z O Kurtcebe⁶, E Aydin⁶, M Ertek¹

1. Refik Saydam National Public Health Agency, Ankara, Turkey

2. Ankara University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Virology, Ankara, Turkey

3. State Hospital, Manisa, Turkey

4. Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

5. Provincial Health Directorate, Manisa, Turkey

6. Ministry of Health, General Directorate of Primary Health Care, Ankara, Turkey

Citation style for this article:

Kalayciloglu 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, Bayrakdar F, Sezak N, Pelitli TS, Kurtcebe ZO, Aydin E, Ertek M. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(21):pii=20182. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20182>

Article submitted on 11 November 2011 / published on 24 May 2012

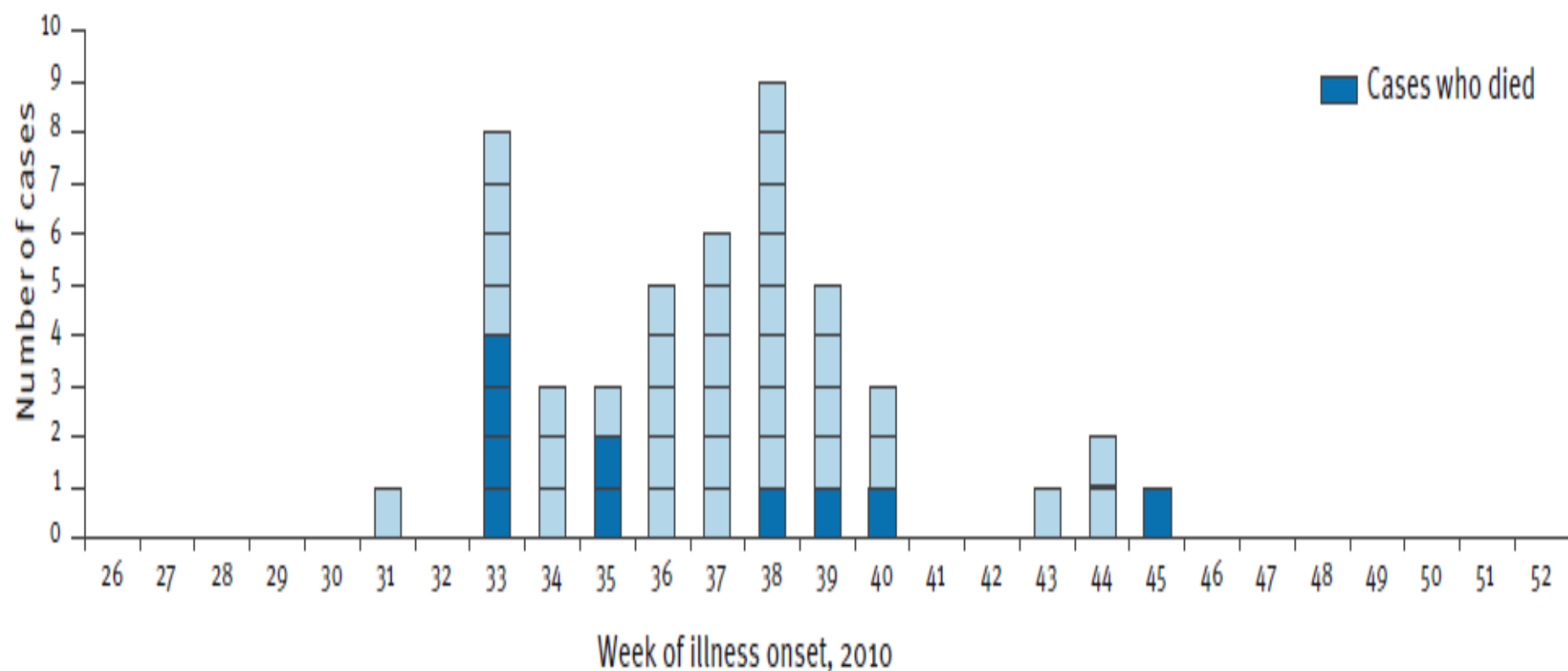
In 2010, 47 human cases of West Nile virus (WNV) infection, including 12 laboratory-confirmed and 35 probable cases, were identified in Turkey. These were the first cases detected during routine surveillance. The patients were from 15 provinces, mainly located in the western part of the country. Incidence was 0.19/100,000 with a maximum of 1.39 in Sakarya province. Forty of the total 47 cases showed neuroinvasive manifestation. Median age was 58 years with a range of four to 86. Ten of the patients died. Enhanced surveillance in humans and animals and mosquito control measures were implemented. The WNV infections were included in the national notifiable diseases list as of April 2011. In 2011, three probable and two confirmed cases of WNV infection were diagnosed in provinces where infections had been detected in the previous year, supporting a lower activity than 2010. However, detection of WNV infections in humans in 2010 and 2011 consecutively, may indicate that WNV has become endemic in the western part of Turkey. Field epidemiological studies were undertaken to understand more about the nature of infection in Turkey.

National Public Health Agency (RSNPHA) and Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, for further analysis. Of 12 suspected cases from Manisa province, three tested positive for WNV infection by serology and neutralisation, while another showed a WNV-specific antibody response in a serum sample. These were the first acute human WNV infection cases documented in Turkey. Prior to this first cluster of WNV cases, WNV infections were not notifiable in Turkey. Neuroinvasive cases were probably diagnosed as 'viral meningitis' and not investigated further.

At the time when the first cluster of human WNV cases was determined in Turkey, human cases were also reported from Greece, Russia and Israel as well as equine cases from Morocco [1,2]. In 2010, human WNV infection epidemics in Europe occurred in Greece, Italy and Romania. In Greece, 262 probable and confirmed cases were reported, including 197 neuroinvasive cases and 33 deaths [2]. In Romania, a total of 57 cases of WNV infection (54 with neuroinvasive infection and three febrile cases) were identified between July and

FIGURE 1

Reported cases of West Nile virus infections by onset of illness, Turkey, 28 June–31 December 2010 (n=47)



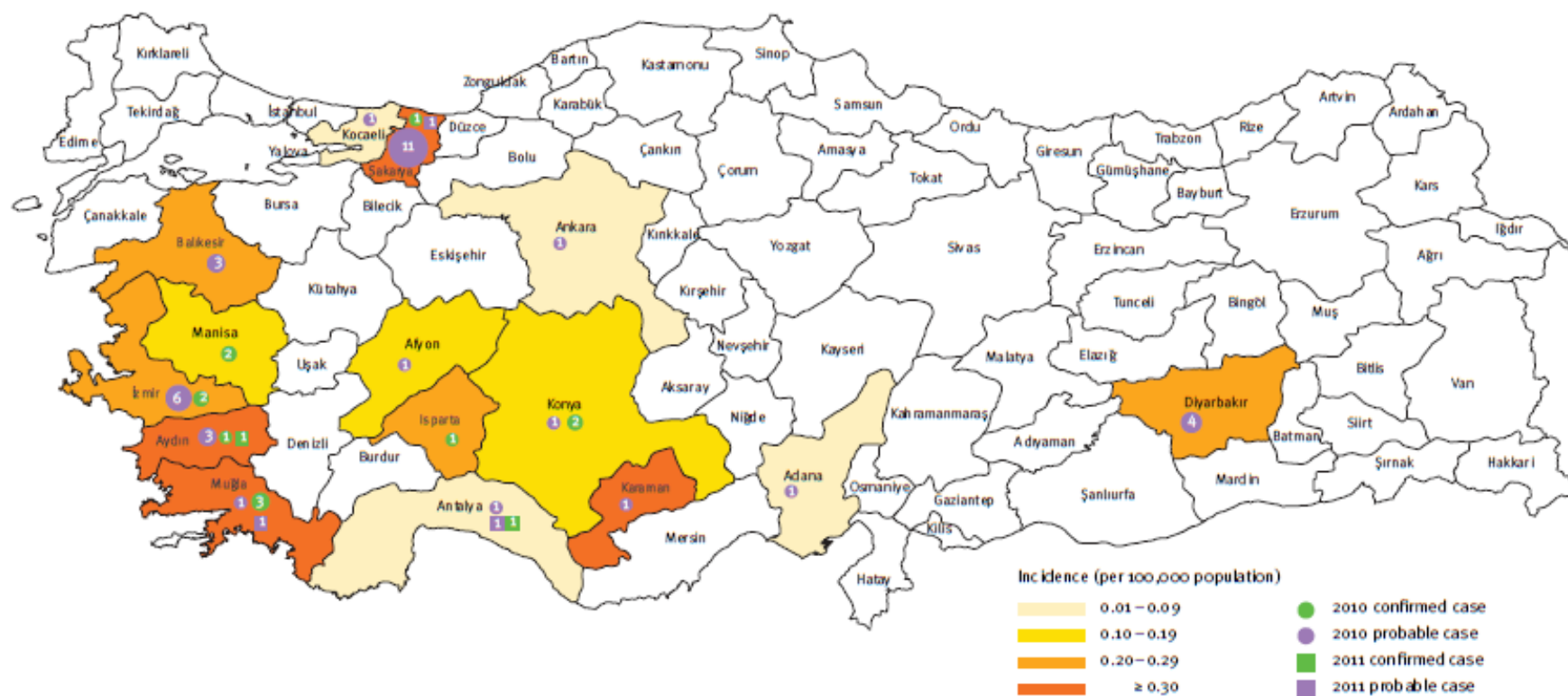
TABLE

Number and incidence of reported cases of West Nile virus infections by age group and province of residence, Turkey, July–November 2010 (n=47)

Characteristic	Number of cases	Incidence (per 100,000 population)
Age group (years)		
<20	8	0.10
20–29	3	0.07
30–39	1	0.03
40–49	6	0.19
50–59	8	0.33
60–69	4	0.28
70–79	12	1.29
≥80	5	1.63
Province of residence		
Ankara	1	0.02
Adana	1	0.05
Antalya	1	0.05
Kocaeli	1	0.06
Afyon	1	0.14
Konya	3	0.15
Manisa	2	0.15
Izmir	8	0.21
Isparta	1	0.24
Balikesir	3	0.26
Diyarbakir	4	0.26
Aydin	4	0.41
Karaman	1	0.43
Mugla	4	0.50
Sakarya	12	1.39
Total	47	0.19

FIGURE 2

Number of West Nile virus cases in 2010 (n=47) and 2011 (n=5) and incidence in 2010 according to province of residence in Turkey, 2010–2011



Batı Nil Ateşi- tanı

- Antikor testleri

- *BNV IgM* (serum/BOS)

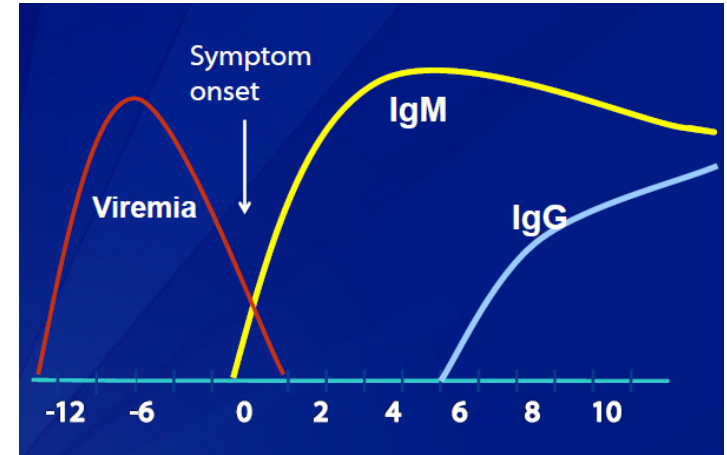
- *BNV IgG* (serum/BOS)

- *Plak redüksiyon nötralizasyon*

testi(PRNT) -referans laboratuvarlarda WNV IgM ve IgG antikorlarının özgüllüğünü doğrular.

- Moleküler testler

- *BNV RNA* (serum/BOS)- özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük



BATI NİL VİRÜS İNFEKSİYONLARI VAKA YÖNETİM ALGORİTMASI VE ÖRNEK GÖNDERME KRİTERLERİ

Başka bir nedenle açıklanamayan ve genellikle ateş öyküsü ile birlikte seyreden **ensefalit, menenjit ve miyelit** belirti veya bulgularından **en az biri** olan hasta

1. Basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalar **2. basamak sağlık kuruluşuna sevk edilir**

2. ve 3. basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalar;
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji /Dahiliye/Nöroloji/Pediyatri uzmanı tarafından değerlendirilir .
Hasta yatırılır
Destek tedavisi başlanır
Vaka bilgi formu doldurulur

Hastadan **serum (en az 2cc) ve/veya BOS örnekleri** alınır. Alınan örnekler soğuk zincirde Halk Sağlığı Müdürlüğüne form ile birlikte gönderilir.

Batı Nil Ateşi- tedavi

- Destek tedavi ve komplikasyonların tedavisi
- Ribavirin -(in vitro veri, olgu sunumu, diğer flaviviruslerle çalışmalar)
- Kortikosteroid-(olgu sunumu, diğer flaviviruslerle çalışmalar)
- İmmun globulinler-(olgu sunumu, klinik çalışma)
- İnterferon-(in vitro veri, olgu sunumu, klinik çalışma)

Batı Nil Ateşi- korunma

- İnsanda koruyucu aşı yok
- Sivrisineklerin kontrolü
- Kişisel korucu önlemler ve yaşam alanlarında düzenlemeler
- Kan ve kan ürünlerinin taranması

- (ilk olarak 2002 yılında dokümente edildi ve 2003 yılında ABD başladı, nadiren düşük viremi ve granülosit gibi ürünlerde taranmadığından tespit edilemeyebilir)



ÖZET

- Ülkemiz göçmen kuşların geçiş yolları, iklim özellikleri ile Batı Nil Virusu infeksiyonları açısından riskli bir coğrafyadadır.
- Aseptik menenjit ve ensefalit, akut flask paralizi düşünölen hastalarda özellikle yaz dönemlerinde Batı Nil Ateşı ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.



Tesekkür
Ederim...

ROSY-DREAMS.COM