



Batı Nil Ateşı

Yusuf Ziya Demiroğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Batı Nil Virüsü (BNV)-Giriş-tarihçe

- İnsanlar, atlar, kuşlar ve vahşi hayvanlarda nörolojik semptomlar
- Nörotropik, arbovirüs (**Ar**tropod **B**orne)
- Sivrisineklerle bulaşan, RNA virüs

BNV-Giriş-Tarihçe

- İlk kez 1937'de Uganda'da Batı Nil bölgesinde bir hastanın kanından izole
- 1953 yılında Nil deltasında kuşlarda (karga ve güvercinler)
- Atlarda ve insanlarda nörolojik bozukluklara yol açtığı 1950'li yıllarda bildirilmiş.
- Kaydedilen ilk epidemi 1951 yılında İsrail'in Haifa kenti

BNV-Epidemiyoloji

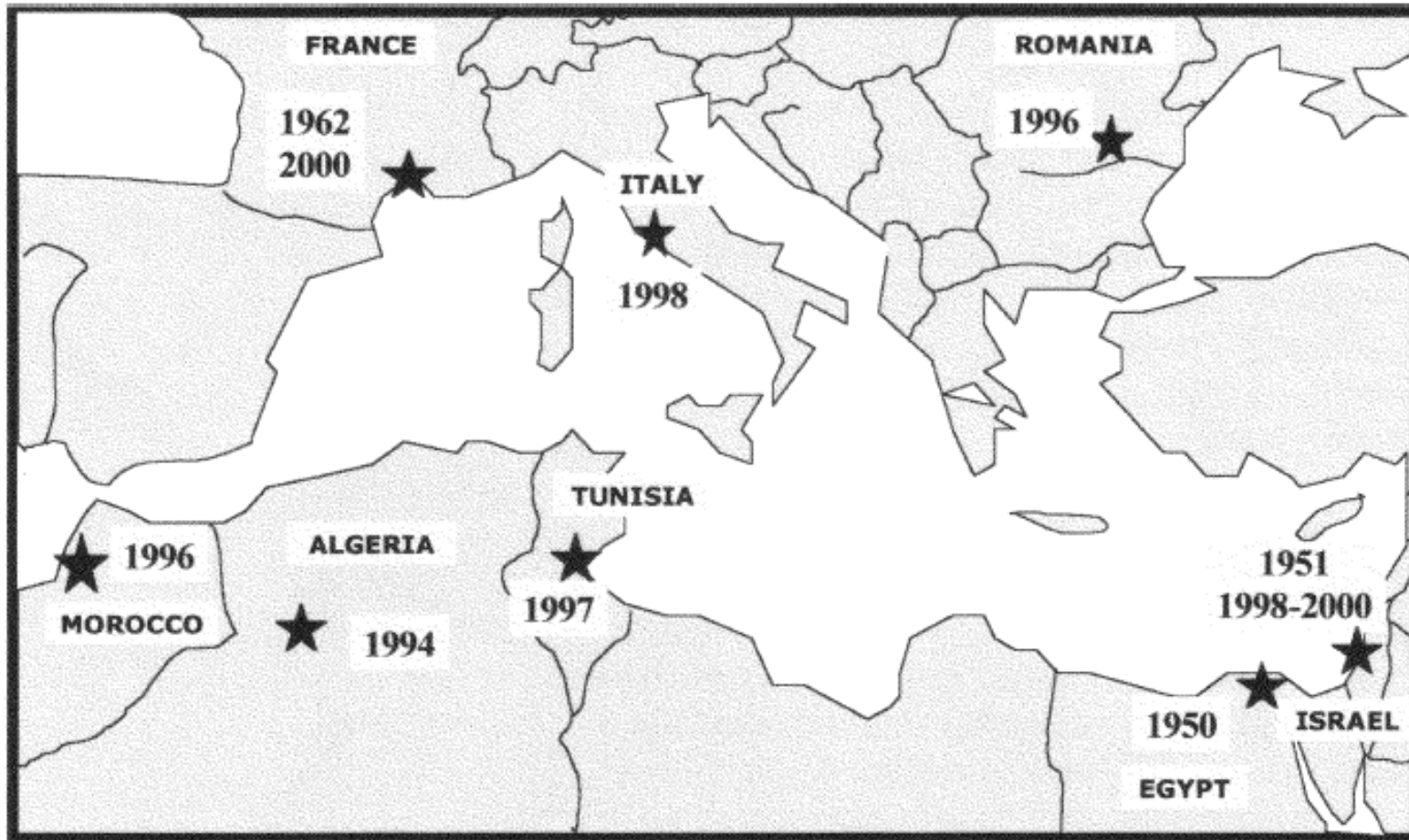


FIGURE 1. Major outbreaks reported in the Mediterranean basin: 1950–2000.

BNV-Epidemiyoloji

- 1999- Yeni Dünya

West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to ArboNET, by county, United States, 1999



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

JUNE 14, 2001

NUMBER 24



THE OUTBREAK OF WEST NILE VIRUS INFECTION IN THE NEW YORK CITY AREA IN 1999

DENIS NASH, Ph.D., M.P.H., FARZAD MOSTASHARI, M.D., M.S.P.H., ANNIE FINE, M.D., JAMES MILLER, M.D., M.P.H.,
DANIEL O'LEARY, D.V.M., KRISTY MURRAY, D.V.M., ADA HUANG, M.D., AMY ROSENBERG, M.D., ABBY GREENBERG, M.D.,
MARGARET SHERMAN, R.N., SUSAN WONG, Ph.D., AND MARCELLE LAYTON, M.D.,
FOR THE 1999 WEST NILE OUTBREAK RESPONSE WORKING GROUP*

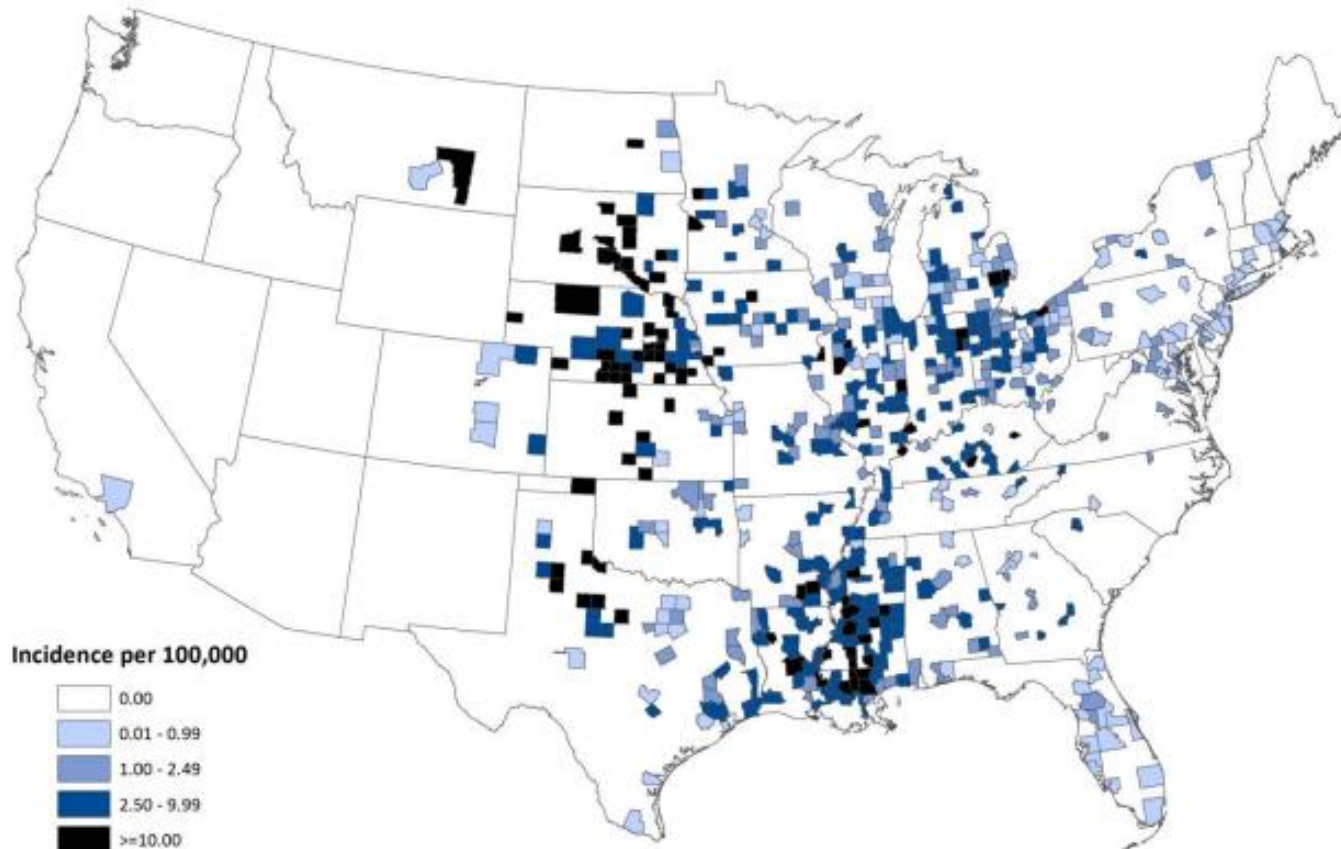
BNV-Epidemiyoloji

West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to ArboNET, by county, United States, 2001



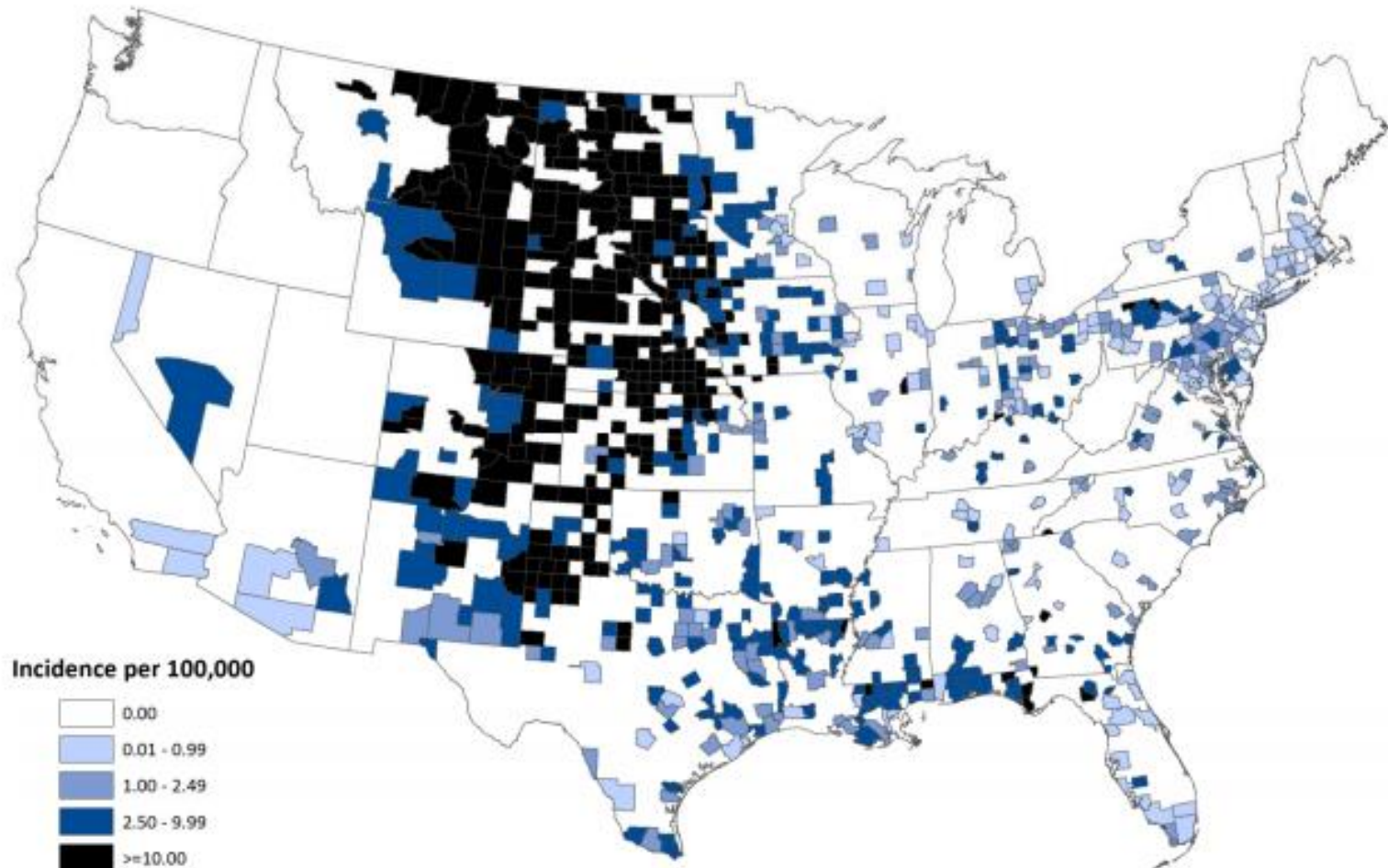
BNV-Epidemiyoloji

West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to ArboNET, by county, United States, 2002



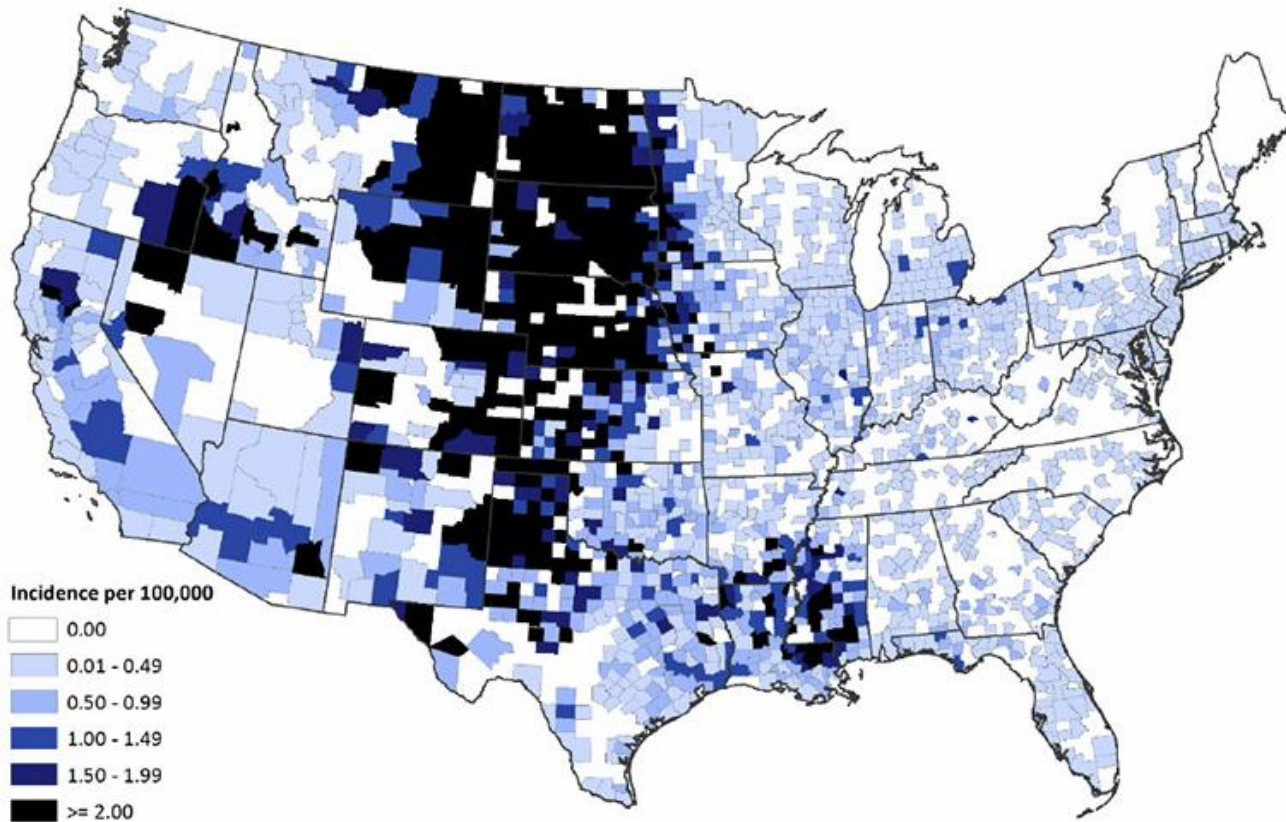
BNV-Epidemiyoloji

West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to ArboNET, by county, United States, 2003



BNV-Epidemiyoloji

Average annual incidence of West Nile virus neuroinvasive disease reported to CDC by county, 1999-2016

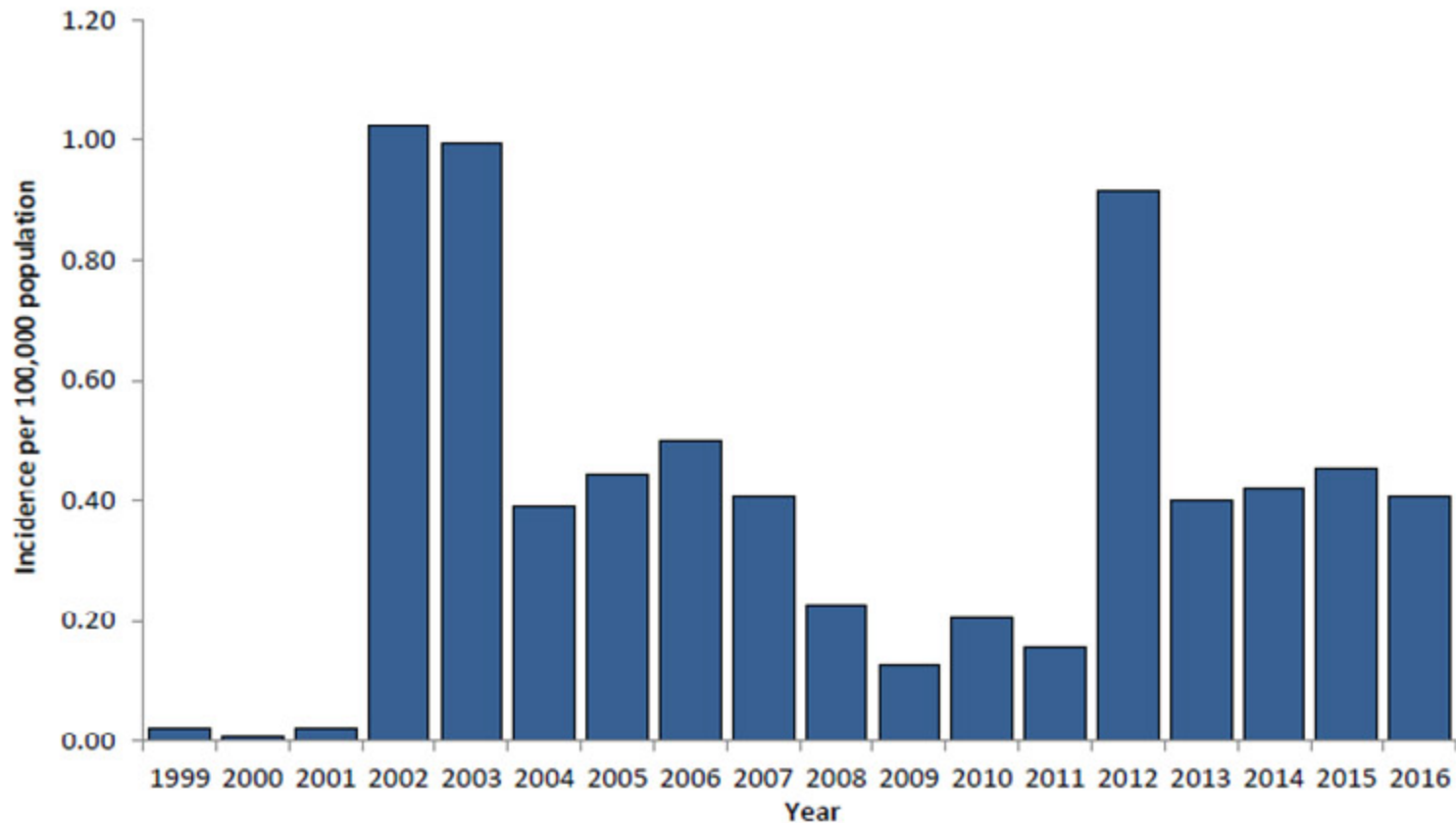


Source: ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention

Windows'u
Windows'u etki

BNV-Epidemiyoloji

West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to CDC by year, 1999-2016



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

BNV-Epidemiyoloji-ABD

1999-2016

- 46.086 vaka
- 21.574 nöroinvaziv (1888 ölüm %9)
- 2017 ölüm (%4)



BNV-Epidemiyoloji-2012



- 2001; Kanada'da kuşlarda
- 2002; Meksika'da Kuşlarda ve atlarda,
- 2004; Meksika'da insanlarda

BNV-Epidemiyoloji-Türkiye- 2010

 **Milliyet**.com.tr

Son Dakika Yazarlar Siyaset Ek

Hürriyet

Gündem Dünya Ekonomi Spor Arena Video Seyahat Ke

Haberler > Gündem > Manisa'da hastanede korkutan ölümler

Manisa'da hastanede korkutan ölümler

Mehmet Hakkı ÖZBAYIR /DHA

25.08.2010 - 00:00 | Son Güncelleme: 25.08.2010 - 11:01

Manisa Devlet Hastanesi'ne ateş, trombositopeni (kan pıhtılaşmasında görevli hücrelerin azalması), bilinç kaybı ve döküntü şikâyetiyle 12 Ağustos'tan itibaren başvuran 16 hastadan 6'sı hayatını kaybetti. Hastalardaki belirtilerin Yunanistan'ın kuzeyinde sivrisineklerle bulaşan Batı Nil Ateşi hastalığıyla benzerlik gösterdiği açıklandı. Manisa Devlet Hastanesi'nden yapılan açıklamada ise yapılan tahlillerde salgın hastalık bulgusuna rastlanmadığı ifade edildi.

BNV-Epidemiyoloji-Türkiye

Manisa - 2010 - Ağustos

Manisa Devlet Hastanesi

- Yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, konfüzyon, bazı olgularda ishal, bulantı- kusma, vücutta döküntü ile getirilen ve ensefalit düşündüren bulguları olan olgular
- 3 olgunun kesin tanı alması
- RSHMB tarafından çalışmaların başlaması
- Nisan 2011 bildirimi zorunlu hst listesine alınması

BNV-Epidemiyoloji-Türkiye

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

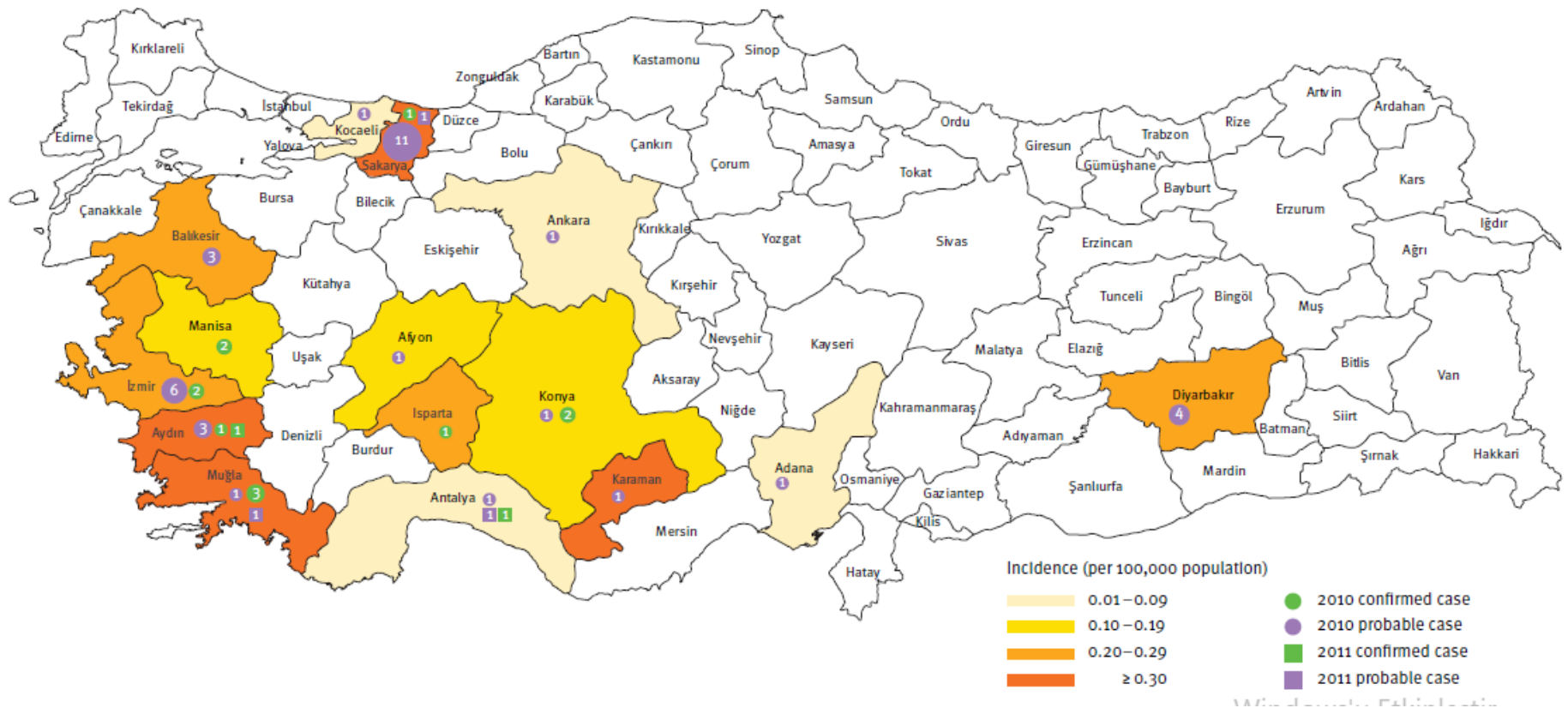
Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011

H Kalaycioglu (h.kalaycioglu@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 Aydın⁶, M Ertek¹

- Temmuz-Kasım 2010
- 47 olgu (35 olası, 12 kesin olgu, 40'ı nöroinvaziv)
- 10 olgu exitus

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

H Kalaycioglu (h.kalaycioglu@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



BNV-Epidemiyoloji-Türkiye

- İlk çalışma; 1964 yılında RSHM Heperkan ve ark.
İzmir, Erzurum, Adana ve Diyarbakır illerinden 559 serum örneğinde hemaglütinasyon inhibisyon yöntemi ile serolojik tarama çalışması

	1-5yaş	6-15 yaş	> 16
İzmir	% 1.7	% 9.1	% 8
Diyarbakır	%11,2	%47,7	%62, 7
Adana	%23,5	%69	%75

BNV-Epidemiyoloji-Türkiye

Araştırmacılar	Yayın Yılı	Yöntem	Çalışılan Popülasyon	Bölge / İl	Çalışmanın Sonucu
Radda ve ark. (54)	1971	HI, NT	Evcil Hayvan (serum) (214 koyun)	Ankara ve Hatay	BNV aktif %20-%0,9
Ari ve ark. (55)	1972	HI	İnsan (serum)	İzmir, İstanbul, Ankara, Konya	Seropozitiflik saptandı
Meço O. (56)	1977	HI	İnsan (serum)	Şanlıurfa, Mardin, Diyarbakır, Elazığ, Siirt	%38 - 42,8
Serter D. (57)	1980	HI, NT	İnsan (serum)	Ege Bölgesi	%29,1(HI) %21,5(NT)
Özkul A. (58)	2006	HI, NT	Katır (40), sığır (100), köpek (114), at (259), koyun (100) ve insan (88) (764 serum)	Hatay, Adana, Antalya, Muğla, İzmir, Urfa, Bursa, Ankara	Katır (%2,5), sığır (%4), köpek (%37,7), at(%13,5), koyun(%1) ve insan(%20,4)
Ergunay K. (59)	2007	IIFT, NT	İnsan (181sağlıklı kan donörü)	Şanlıurfa/Siverek	%16 (IIFT) %9,5(NT)

Uyar Y. [Turk Hij Den Biyol Derg. 2016](#)

BNV-Epidemiyoloji-Türkiye

Ergunay K. (63)	2010	ELISA, IIFT, PRNT	Donör (2516 sağlıklı kan donörü)	Ankara, Konya, Yozgat, Sivas	%0,99 (ELISA, IIFT), %0,56(PRNT)
Hızel K. (64)	2010	ELISA, PCR	İnsan (2821 sağlıklı kan donörü)	Ankara	%2,4 (ELISA), BNV RNA(-)
Kalaycıoğlu H. (13)	2012	ELISA, IFA, PRNT	Rutin sürveyans (Klinik olgular)	Manisa, Sakarya, Muğla, Balıkesir, İzmir (15 il)	37 olası, 12 doğrulanmış vaka
Özkul A. (63)	2011	Real-time PCR, PRNT	İnsan (klinik vaka) ve at(180)	Ankara ve Eskişehir	İnsan/BNV RNA (+), at %31,6 (PRNT)
Ayturan Ş. (61)	2011	ELISA, PRNT	İnsan (1200 sağlıklı kan donörü)	Ankara	%1,6 (ELISA), %0,8(PRNT)
Şahiner F. (60)	2012	Real time RT-PCR	İnsan (729 sağlıklı kan donörü)	Ankara	BNV RNA (-)
Yazıcı Z. (67)	2012	Real time RT-PCR	At(120)	Samsun, Sinop, Amasya, Tokat	BNV RNA (-)

Uyar Y. [*Turk Hij Den Biyol Derg. 2016*](#)

BNV-Epidemiyoloji-Türkiye

Karakoç ZÇ. (62)	2013	ELISA, IFA, MNTA	İnsan (307 şüpheli vaka)	Mardin/Zergan nehri civarı	MNTA (%17)
Erdem H. (66)	2013	ELISA, IFA, NT, IgG Avidite	İnsan (18 klinik bulgulu vakalar, 296 sağlıklı kan donörü)	Edirne, Tekirdağ, Kırklareli, Çanakkale, İstanbul, Çorlu, Çerkezköy	Klinik vakalar;1 BNV RNA (+), 4 BNV RNA ve NT(+), 2 NT ve IgG avidite (+), Kan donörleri; %7,4 (ELISA) ve %1,7 (NT)
Albayrak H. (68)	2013	C- ELISA	Sığır (70), at(70), koyun (70), keçi (70), buffalo(70),	Karadeniz Bölgesi	%2,85 (keçi)
Ergunay K. (69)	2014	PRNT	At (389), ördek (423), koyun (102),insan (266)	Şanlıurfa, Kars, Van, Adana, Muğla, Mersin	PRNT ; At (Ş.Urfa- Van /%13,8 -%10,5), ördek (Kars/%9,9), İnsan (Mersin/%12,1) PCR; at (Adana, Mersin, Muğla/ %4,9-%8,2-%19), insan (Mersin/ BNV RNA (-))
Toplu N. (71)	2015	IHC, ISH, ELISA	At (5 /nörolojik semptomlu)	Ege Bölgesi	ELISA, ISH, IHC (pozitif)
Biçerlioğlu SU. (70)	2015	ELISA, real time PCR	İnsan (438 sağlıklı donör)	İzmir	%2,51 (ELISA)
Bakır E. (72)	2015	ELISA, IFA, PCR	İnsan (226 sağlıklı kan donörü)	Edirne, İstanbul, Kocaeli, Sakarya	%0,9 (ELISA), BNV RNA (-)

Uyar Y. [Turk Hij Den Biyol Derg. 2016](#)

Alanya'da Batı Nil Virusu Ensefaliti: Bir Olgu Sunumu

West Nile Virus Encephalitis in Alanya, Turkey: A Case Report

Haluk Erdoğan

Başkent Üniversitesi, Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Alanya, Antalya, Türkiye

Özet

Son yıllarda serolojik olarak kanıtlanmış Batı Nil virusu (BNV) enfeksiyonları Türkiye'de önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Burada acil servise yüksek ateş, döküntü, bilinç bulanıklığı ve yürümede zorluk şikayetiyle başvuran ve olası BNV ensefaliti tanısı alan 43 yaşındaki erkek bir olgu sunulmuştur. Hasta verilen destek tedaviyle iyileşmiştir. Bu olgu ülkemizde yaz-sonbahar döneminde nedeni açıklanamayan aseptik menenjit veya ensefalit tanısı alan olgularda, BNV ensefalitinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. *Klinik Dergisi* 2015; 28(2): 87-8.

Anahtar Sözcükler: Batı Nil virusu, ensefalit, menenjit.

Abstract

West Nile virus (WNV) serologic evidence has been well demonstrated throughout Turkey. A 43-year-old male patient who presented to emergency service with high fever, rash, muscle weakness, altered mental status and was diagnosed as WNV encephalitis is reported. The patient survived after supportive treatment. This case shows that WNV encephalitis should be considered in the differential diagnosis of patients with aseptic meningitis or encephalitis of unknown etiology especially in summer and early fall in Turkey. *Klinik Dergisi* 2015; 28(2): 87-8.

Key Words: West Nile virus, encephalitis, meningitis.

Hüseyin TOZ¹, Ömer KILIÇ², Cenk ERASLAN³



T.C. Sağlık Bakanlığı

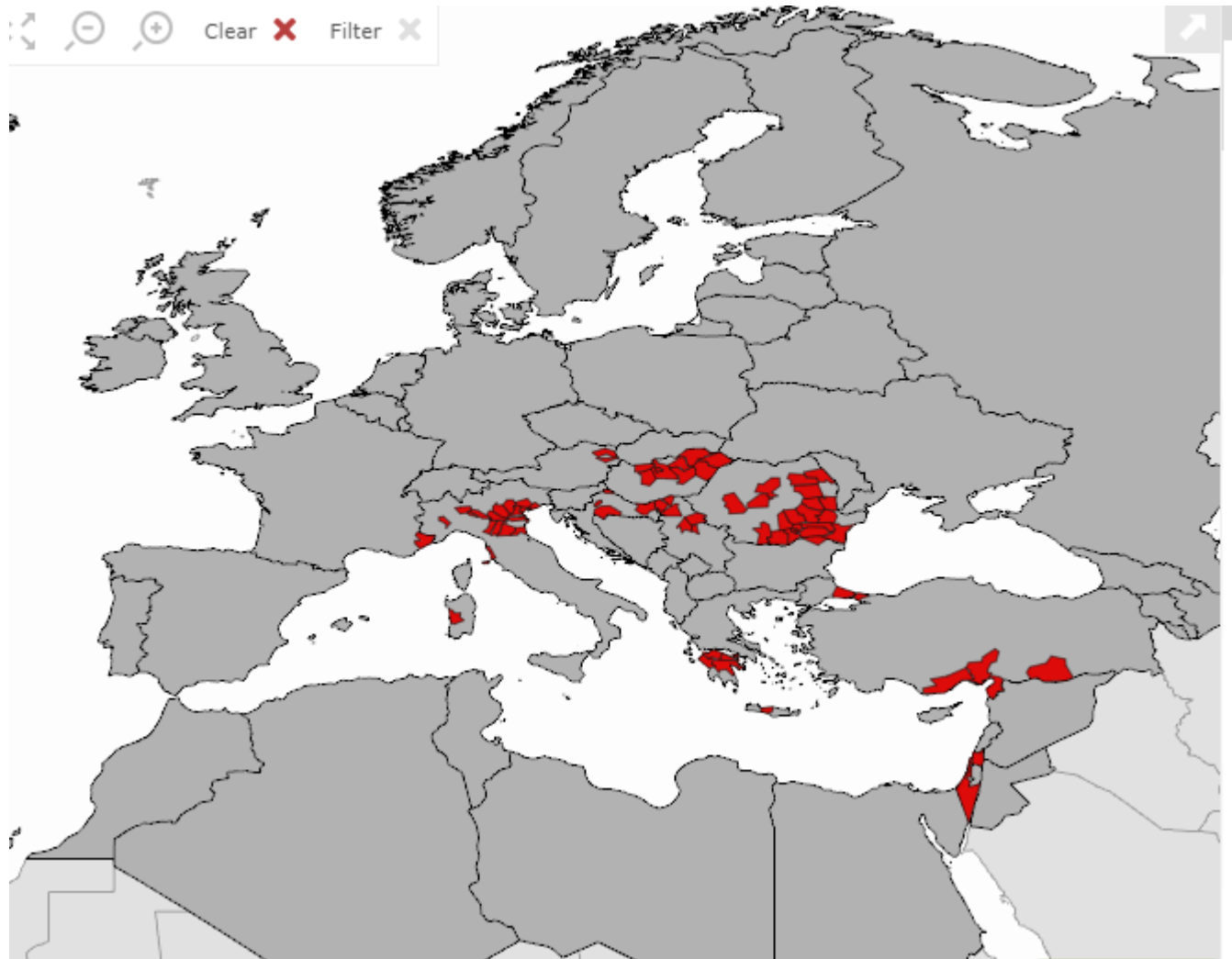
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatiksel Verileri

BATI NİL VİRÜSÜ - Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2010-2016

Yıllar	Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2010	73.722.988	47	0,064	10	0,14
2011	74.724.269	5	0,007	0	0,00
2012	75.627.384	5	0,007	0	0,00
2013	76.667.864	3	0,004	0	0,00
2014	77.695.904	2	0,003	0	0,00
2015	78.741.053	0	0,000	0	0,00
2016	79.814.871	2	0,003	1	0,00

2017'de bildirilen olgular; 47.hf

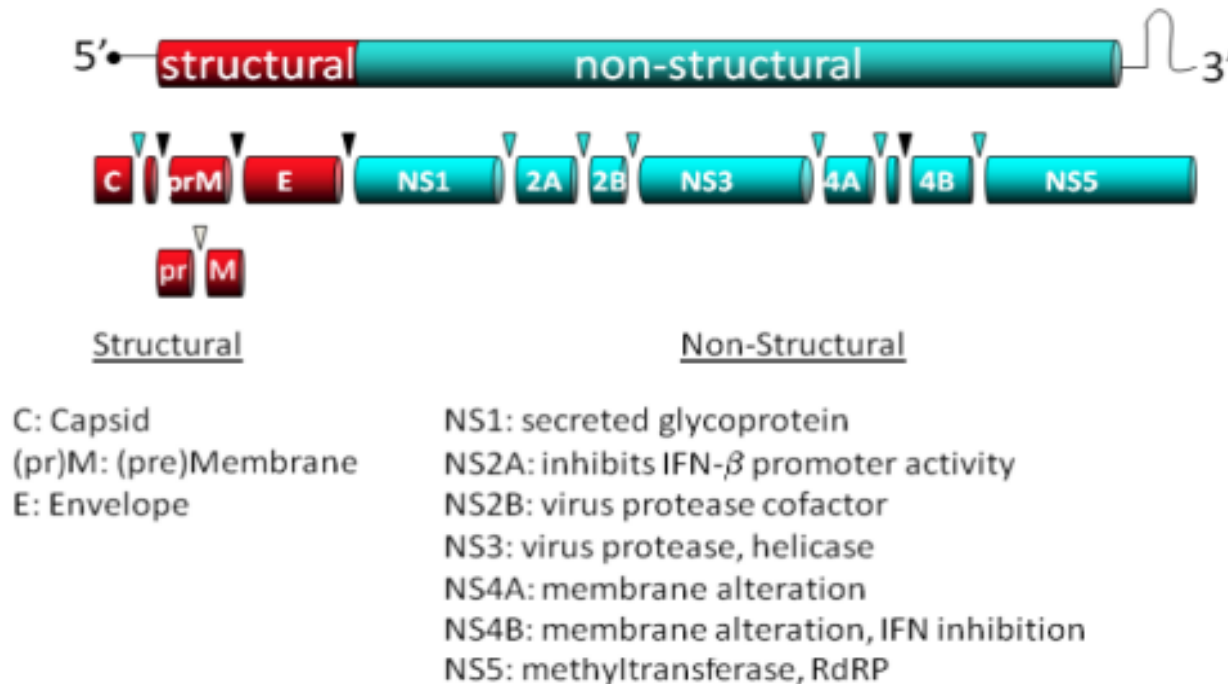


BNV-viroloji

- Flaviviridea ailesinden Flavivirüs cinsi
- Japon Ensefalit serokompleksi üyesi
 - Japon ensefalit virusu
 - Alfuy virüs (ALFV)
 - Cacipacore virüs (CPCV)
 - St. Louis ensefalit virüsü (SLEV)
 - Murray Valley ensefaliti virus (MVEV)
 - Usutu Virus (USUV)
 - Yaounda virus (YAOV)
 - Kunjin virus (1999 yılında BNV alt tipi kabul edilmiş)
- Virionları sferik, zarflı, yaklaşık 50 nm çapında ikozahedral simetriye sahip
- Pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüsü

BNV-genom-şematik

- 10 olgun viral protein (tek bir polipeptidin proteolitik ayrışması ile)
- 3'ü yapısal + 7'si yapısal olmayan (replikasyona katılan)



BNV-viroloji

- NS1 proteini; primer immun yanıttan kaçışta önemli
- NS1'; JEV üyelerinin nöroinvazivliklerinde önemli
- NS2a; IFN- β aktivitesinin inhibisyonundan
- NS4a; ER'da gelişme ve modifikasyonun hızından sorumlu
- NS4b; IFN yanıtının blokajından
- NS5; viral RNA bağımlı RNA polimerazın bir ürünü, replikasyondan sorumlu
- E glikoprotein; hemaglütinasyonu ve konak hücreye yapışmayı sağlayan en önemli virülans faktörü

BNV-viroloji

- 7 genotip (2 ana genotip) (lineage, köken)
- Genotip 1; 3 alt grup
 - 1a; Kuzey yarım küre; Afrika, Orta Doğu, Avrupa Asya
 - 1b; Kunjin virus; Avusturalya
 - 1c; Hindistan
 - Kuzey Amerika izolatları'da 1a ile yakın benzer (1998 İsrail suşu)
 - ciddi insan hastalıkları
- Genotip 2;
 - Sahra altı Afrika ve Madagaskar
 - 1968 Kıbrıs izolatu
 - 2004 ve 2005'de Macaristan'da kuşlarda
 - 2010 yılında Yunanistan başta olmak üzere başka Avrupa ülkelerinde de izole

May FJ. J Virol 2011

Peterson LR. JAMA 2013

Rossi S. Clin Lab Med 2010.

Vázquez A. J Virol Methods 2016.

BNV-viroloji

Genotip 3;

- 1997'de Avusturya'da sivrisineklerden

Genotip 4a; (Krasnodar virus)

- 1988'de Rusya'da kenelerden
- 2002 ve 2006'da Rusya Volgograd'da sivrisinek ve kurbağalardan

Genotip 4b;

- 2006'da güney İspanya'da sivrisineklerden (*Cx.pipiens*)

Genotip 4c;

- 2013'de Avusturya'da sivrisinek (*Uranotaenia unguiculata*)

BNV-viroloji

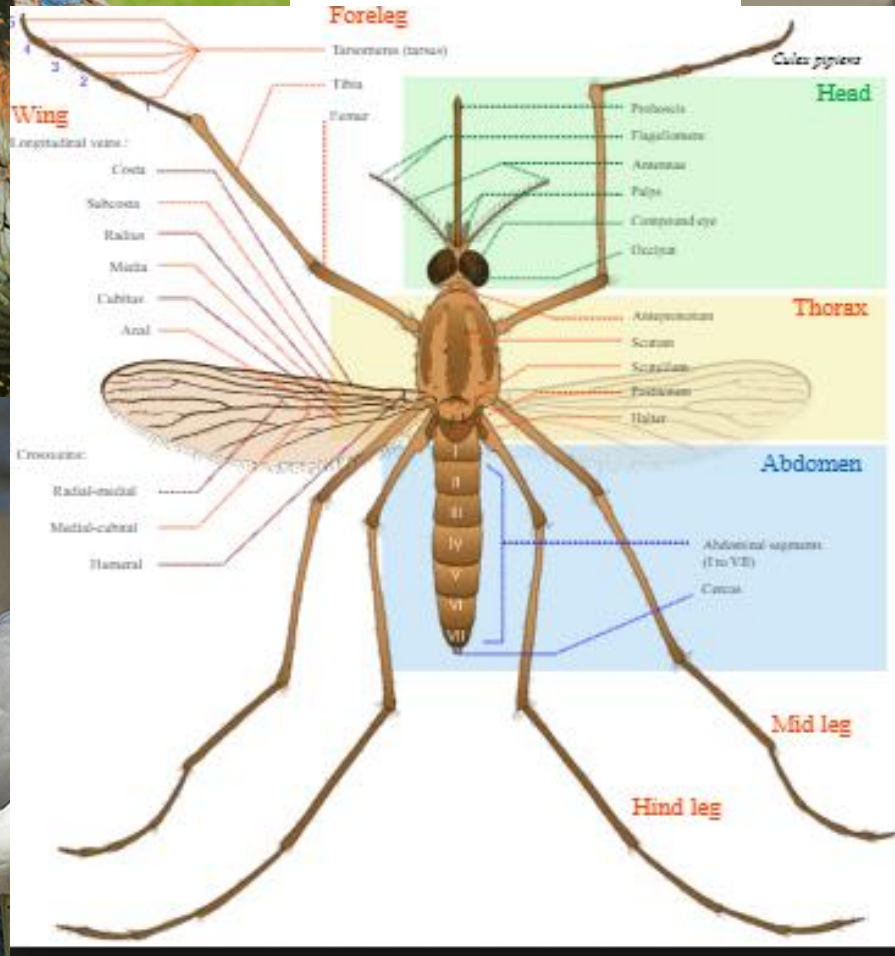
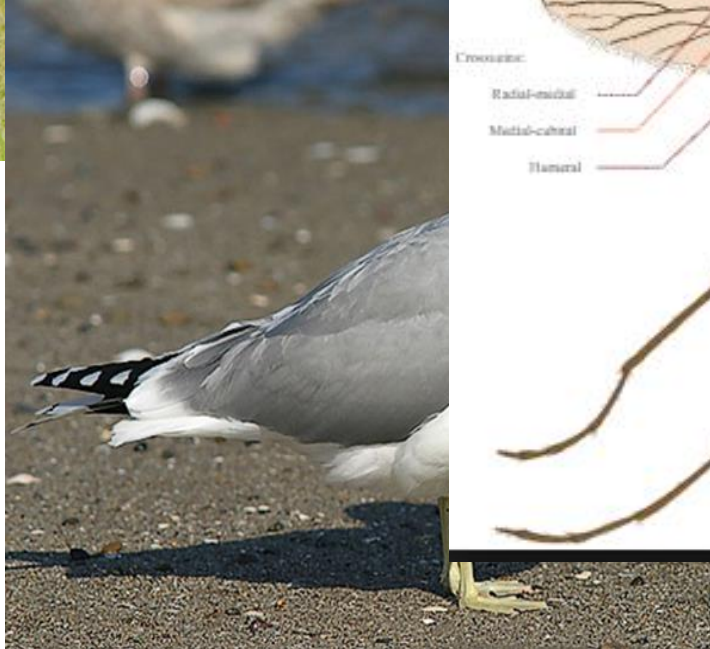
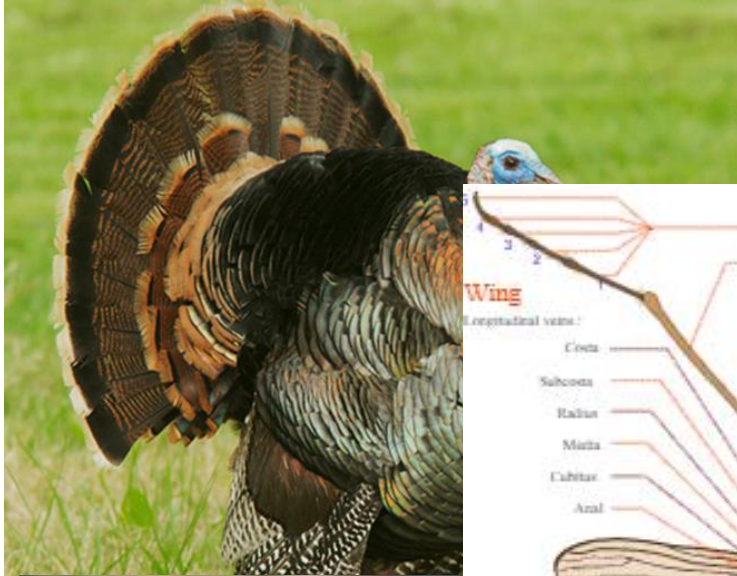
Genotip 5, 6 ve 7;

- Sarawak virus; Malezya'da 1996'da sivrisineklerde (*Cx. neavei*)
- Koutango virus; kene ve rodentlerde (Senegal)
- Kedougou virus; Güney Senegal'de 1992'de

BNV-viroloji

- Genotip 1'in genellikle ciddi ve nöroinvaziv hast. ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte son çalışmalarda her iki genotipte de yüksek ve düşük nöroinvazivite ile ilişkili fenotiplerin olduğu gösterilmiş.
- Patojenitelerdeki farklılığın virüsün prM, E ve yapısal olmayan proteinlerindeki spesifik bölgeleri kodlayan nükleotidler ile ilişkili olabileceği belirtilmiş.

Doğada BNV dolaşımı





Species of dead birds in which West Nile virus has been detected, United States, 1999-2016

Bird species/Common name	Native/Exotic/Captive
Abyssinian Ground-Hornbill	Exotic-Captive
Acorn Woodpecker	Native
African Grey Parrot	Exotic-Captive
African Penguin	Exotic-Captive
American Coot	Native
American Crow	Native
American Dipper	Native
American Goldfinch	Native
American Kestrel	Native
American Robin	Native
American White Pelican	Native
Anna's Hummingbird	Native
Ash-throated Flycatcher	Native

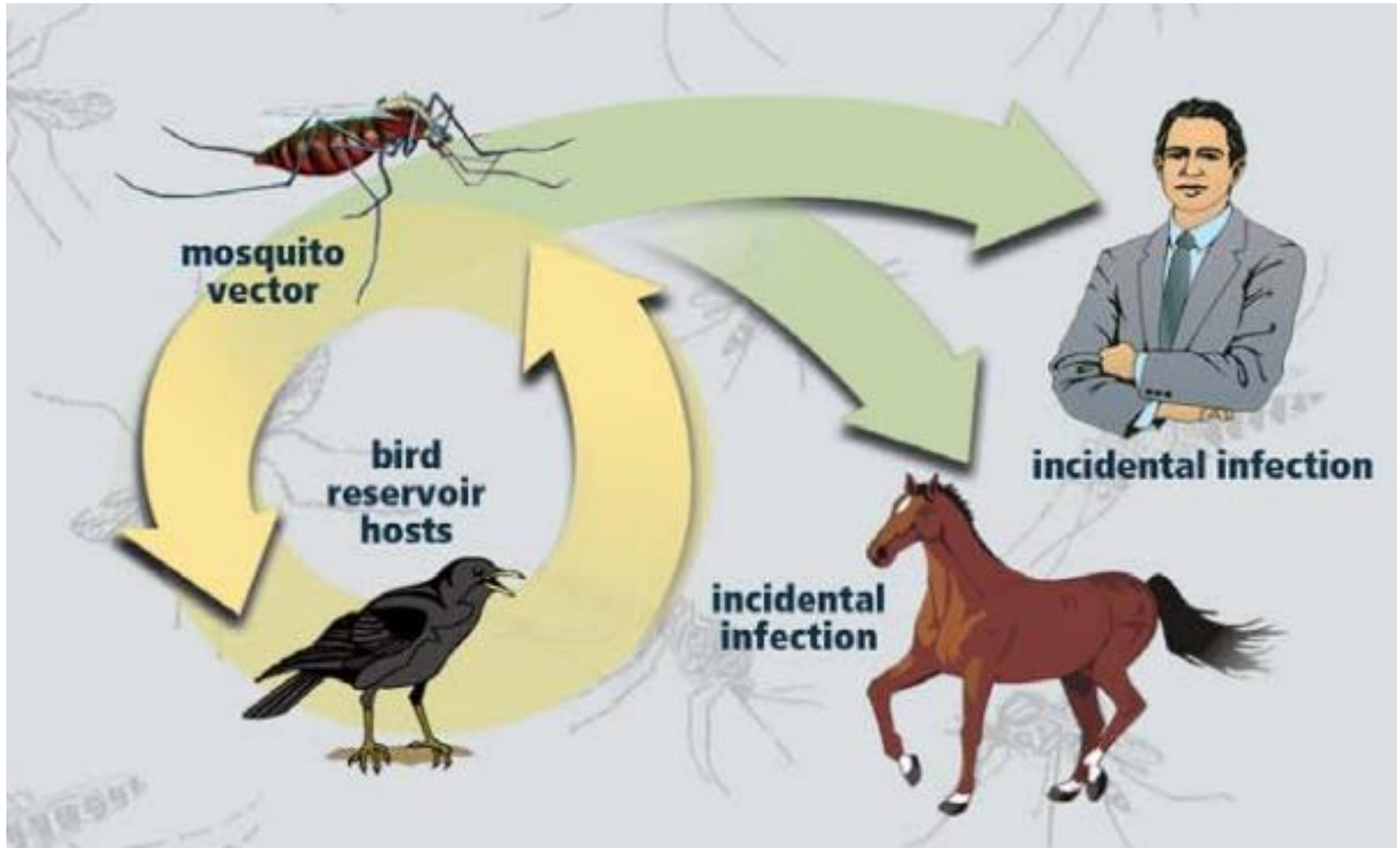
Bird species/Common name	Native/Exotic/Captive
Boat-tailed Grackle	Native
Bobolink	Native
Boreal Owl	Native-Captive
Brewer's Blackbird	Native
Broad-winged Hawk	Native
Bronzed Cowbird	Native
Bronze-winged Duck	Exotic-Captive
Brown Thrasher	Native
Brown-headed Cowbird	Native
Budgerigar	Exotic-Captive
Bufflehead	Native-Captive
Bullock's Oriole	Native
Burrowing Owl	Native

ABD'de 300'den fazla ölü kuş türünden BNV izole edilmiş.

Doğada BNV dolaşımı

- Kuşlarda viremi > 100 gün
- Ötücü kuşlarda viremi 10^{10} plak oluşturan ünite/ml
- (ala karga, sığircık, saka, karga, serçe vb).
- Kuşların dışkıları ve nasofarenkslerinden bol miktarda virüs ortama saçılır. Bu durum sineklerin ıssırması yolu dışında da virusu yaymalarına yardımcı olur.
- Kuşlarda fatal seyretmesi vireminin yüksekliği ile ilişkili
- Kuşlarda kalp, böbrek, dalak, karaciğer, beyin, barsak ve adrenal bezler enfekte olur.

Bulaş döngüsü



Bulaşma yolları

- Sivrisinekler

Nadiren

- Kan transfüzyonu
- Organ transplantasyonu
- Enfekte anne sütü
- Laboratuvar kazası
- Transplasental

Vektör

- **Culex** türü sivrisinekler major vektör
- 11 farklı sivrisinekte virus gösterilmiş.

Aedes, Aedemomyia, Anopheles, Coquilletidia, Culiseta, Deinocerites, Mansonia, Mimomyia, Orthopodomyia, Psorophora ve Uranoteania

Avrupa ve Afrika'da

- *Culex pipiens sensu stricto*
- *Culex theileri*
- *Ochlerotatus caspius*
- *Culex univittatus*
- *Culex antennatus*'dur

Vektör

Türkiye'de

(Ergünay ve ark. 15 farklı bölgeden, 2642 sivrisinek ile yapılan çalışma)

- *Ochleratatus caspius*
- *C. pipiens*
- *C. quinquefasciatus*
- *C. perexiguus*



Vektör

Species	Number of Samples												
	Adana	Ankara	Artvin	Bursa	Edirne	Mersin	Kirklareli	Sakarya	Samsun	Sinop	Tekirdag	N.Cyprus	Total
<i>Oc. caspius</i>	-	-	2	-	1164	-	3	-	19	3	194	-	1385 (52.4%)
<i>Cx. pipiens s.l.</i>	256	18	28	10	3	108	3	85	44	-	38	48	640 (24.2%)
<i>Cx. theileri</i>	-	-	9	172	22	-	-	-	-	-	-	-	203 (7.7%)
<i>An. maculipennis s.l.</i>	-	2	-	-	9	-	1	147	-	-	7	-	166 (6.3%)
<i>Cq. richiardii</i>	100	-	-	-	-	7	3	4	-	-	-	-	114 (4.3%)
<i>Culex spp.</i>	8	-	-	19	20	-	-	-	-	-	-	-	47 (1.8%)
<i>Da. geniculata</i>	-	-	-	2	1	-	33	-	-	-	-	-	36 (1.4%)
<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	4	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	14 (0.52%)
<i>Cx. torrentium</i>	13	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	14 (0.52%)
<i>Cx. pusillus</i>	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	7 (0.3%)
<i>An. superpictus</i>	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (0.2%)
<i>An. claviger</i>	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	3 (0.1%)
<i>Cs. longiareolata</i>	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.1%)
<i>Cs. annulata</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2 (0.1%)
<i>Ae. vexans</i>	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.04%)
<i>Oc. pulcritarsis</i>	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.04%)
Total	389 (14.7%)	20 (0.8%)	40 (1.5%)	206 (7.8%)	1221 (46.2%)	132 (5.0%)	43 (1.6%)	238 (9.0%)	63 (2.4%)	3 (0.1%)	239 (9.1%)	48 (1.8%)	2642 (100%)

Vektör

Features of mosquito pools positive for WNV RNA.

Sampling Location	Sampling Date	Sequence ID	Morphological Identification	DNA Barcoding
Mersin province; Location E1 (36°42'21.4760", 034°22'22.7520")	1–3 September, 2011	WNV lineage 1 (KJ433838)	<i>Cx. pipiens</i> s.l. (1 specimen)	Not conclusive
Mersin province; Location E2 (36°42'17.0840", 034°22'22.8300")	1–3 September, 2011	WNV lineage 1 (KJ433839)	<i>Cx. pipiens</i> s.l. (1 specimen)	Not conclusive
Mersin province; Location E2 (36°42'17.0840", 034°22'22.8300")	1–3 September, 2011	WNV lineage 1 (KJ433840)	<i>Cx. pipiens</i> s.l. (7 specimens)	<u><i>Cx. quinquefasciatus</i> (6/7)</u> <i>Cx. perexiguus</i> (1/7)
Edime province; Location B3 (41°15'57.6060", 026°47'55.1222")	5–7 July, 2013	WNV lineage 1 (KJ433837)	<i>Oc. caspius</i> (14 specimens)	Not performed

Ergünay K. [PLoS Negl Trop Dis](#). 2014

Vektör

Operational Mosquito and Vector-Borne Diseases Surveillance at Incirlik Air Base, Turkey

Will K. Reeves, PhD, MS

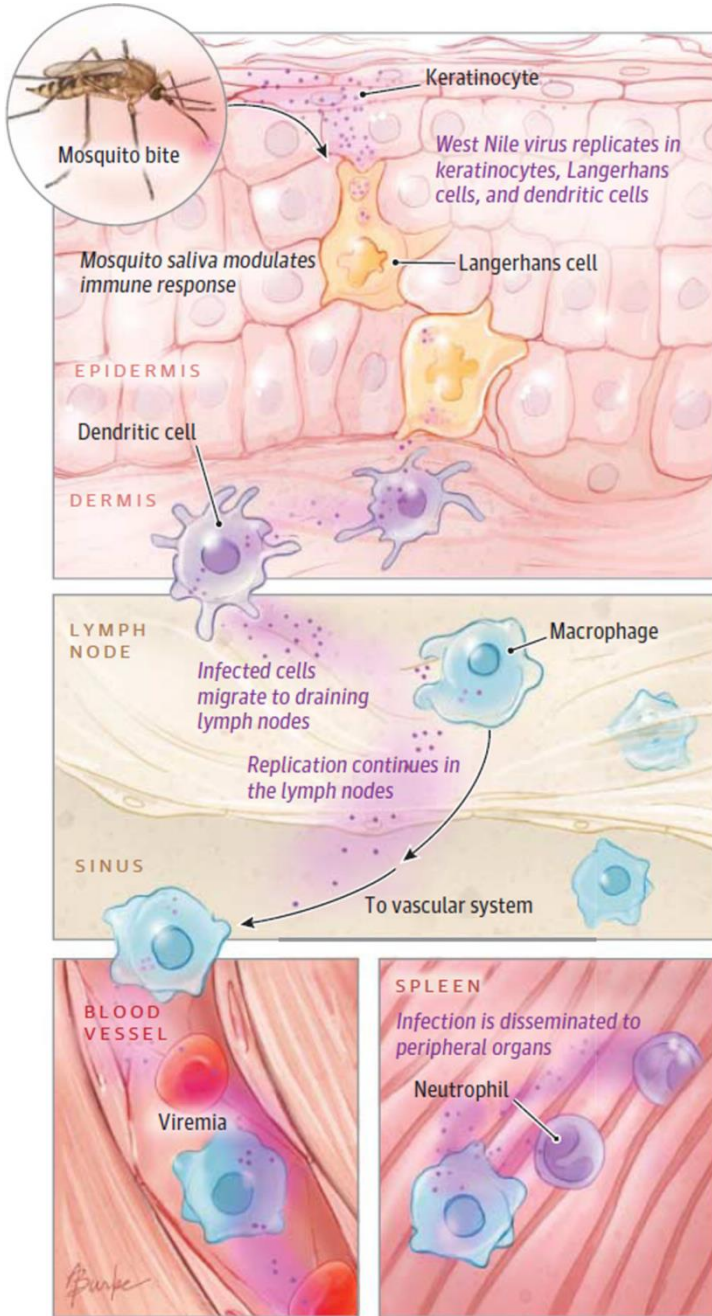
Myrna M. Miller, DVM, PhD

Orhan Bayik, PHS

Maj Leah Chapman, USAF, MS

ABSTRACT

Arboviruses on Incirlik Air Base, Turkey, pose a threat to military personnel and civilians, but might also be relevant for understanding the threats in neighboring conflict zones such as Syria. We reviewed 6 years of mosquito and arbovirus surveillance at Incirlik Air Base. Over 6,000 mosquitoes were identified as *Aedes caspius*, *Anopheles claviger*, *Culex mimeticus*, *Cx. perexiguus*, *Cx. pipiens*, *Cx. sinaiticus*, and *Culiseta longiareolata*. Almost all of the mosquitoes (more than 90%) were *Cx. perexiguus* or *Cx. pipiens*. Both West Nile virus and Sindbis virus were detected in 6 mosquito pools among collections made in 2013, 2014, and 2015.



Peterson LR. JAMA 2013

Patogenez

- Issırma sonrası langerhans ve dentritik hücrelerde replike olur. Enfekte langerhans hücreleri lenf nodlarına taşınır, sonrasında kan dolaşımına karışır. (primer viremi). RES'de replike olduktan sonra virüs miktarı artar. (sekonder viremi).
- Issırıktan 1-2 gün sonra viremi gelişir, 1 hf.da pik yapar, Ig M'in oluşumu ile viremi son bulur.
- İnsanlarda viremi düşüktür. Semptomlar başladığında viremi kaybolur.

Davis LE. Ann Neurol 2006

Patogenez- SSS'ne geçiş

Olası 4 mekanizma

1- TNF- α ve diğ er sitokinlerin kan-beyin bariyerini bozması (TLR3 (-/-) eksik olan farelerde daha az sitokin olduğu, BNV'n n beyine invazyonunun azaldığı görülmüş)

2- Olfaktor sinir üzerinden transn ronal yayılım

3- Enfekte perifer l nöronlardan retrograd aksonal transport

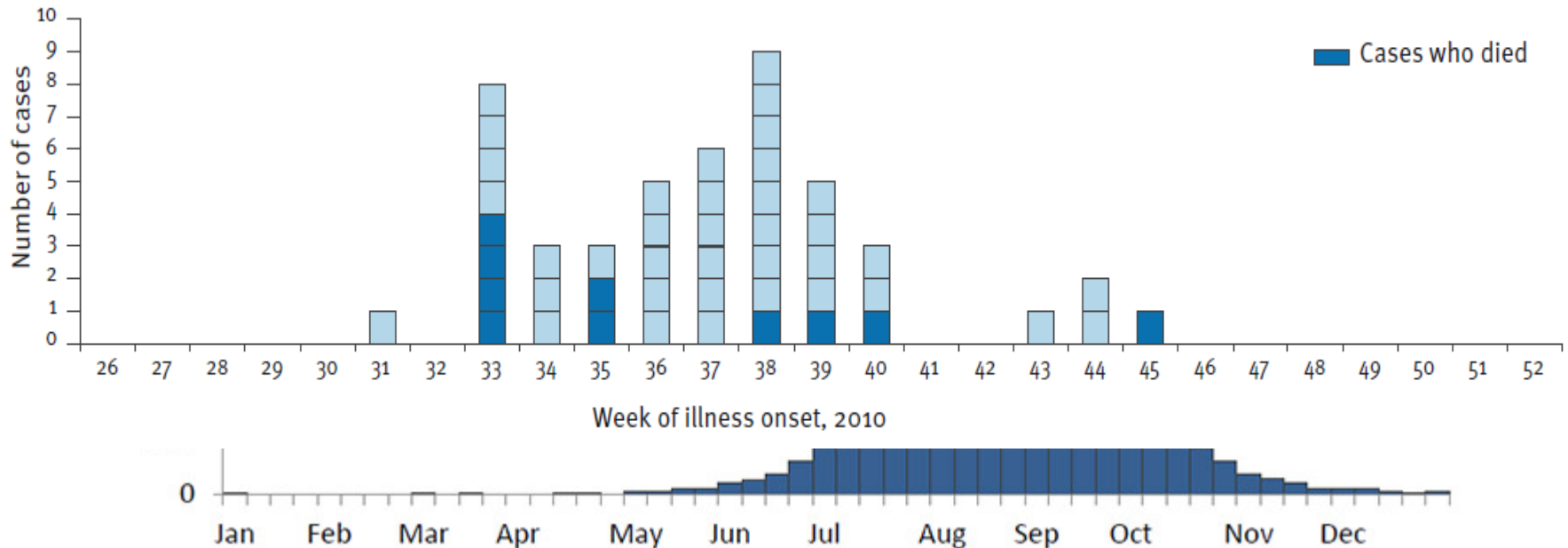
4- Trojan horse mekanizması; enfekte hücreler ile taşınması

Ne zaman?

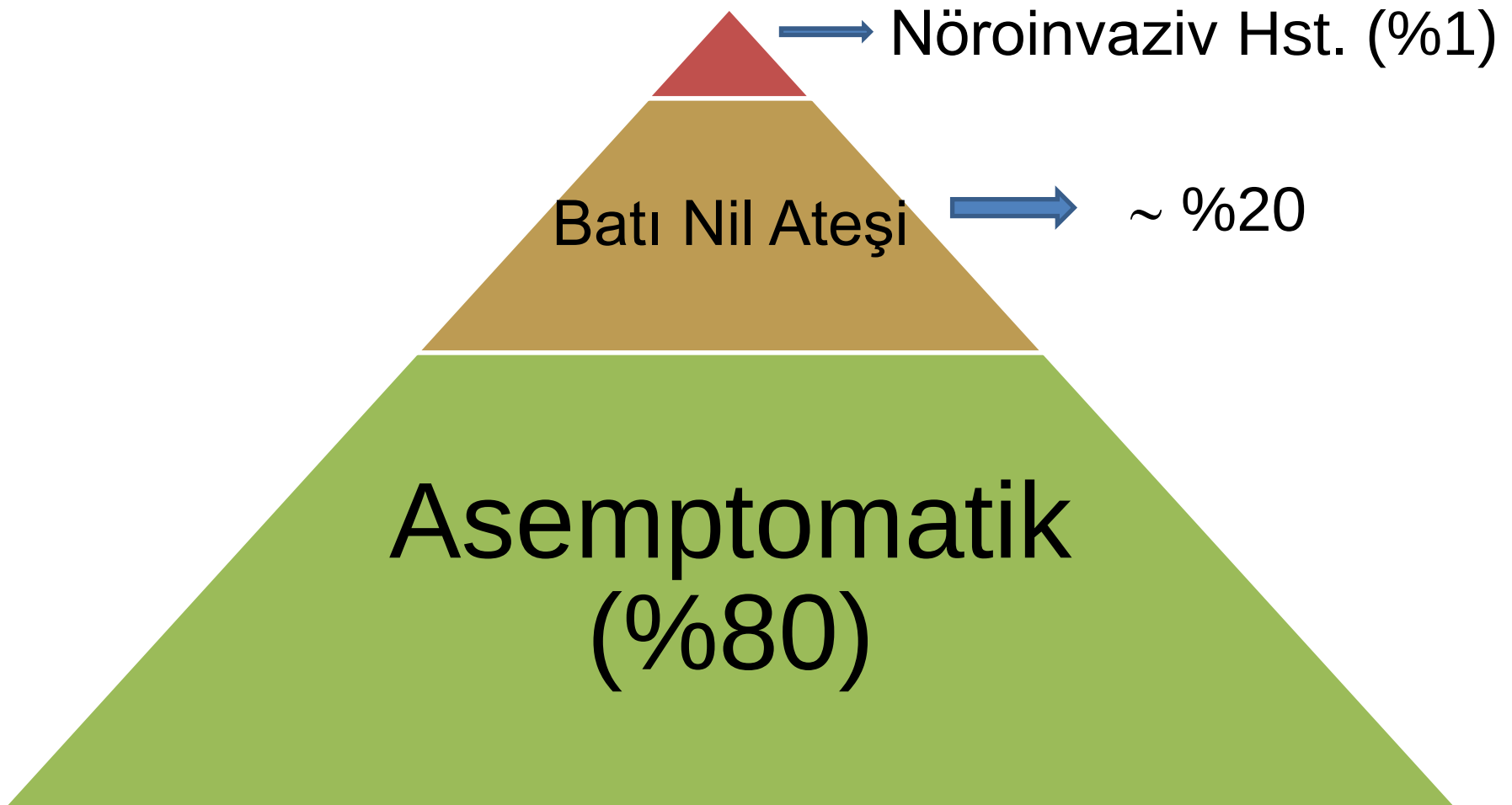
West Nile virus disease cases reported to CDC by week of illness onset, 1999-2016

FIGURE 1

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



BNV İnfeksiyonları-Klinik



Batı Nil Ateşi (BNA)- klinik

- İnkübasyon; 2-14 gün (immunsupresiflerde 21 gün)
- Ani başlangıçlı yüksek ateş
- Kas ağrısı, eklem ağrısı
- Yorgunluk
- Baş ağrısı
- Gözlerde ağrı
- Bulantı-kusma
- Deri döküntüsü (sıklıkla kaşıntısız, gövdede ve ekstremitelerde belirgin, avuç içi ve ayak tabanında olmayan makülopapüler döküntü, morbiliform olmaya eğilimli)
- Lenfadenopati

BNA-klinik

Döküntü

- Gençlerde daha sık
- BNA'de nöroinvaziv hst'a göre daha sık.
- Genellikle hst başladıktan 5 gün sonra başlar ve 1 hf. da kaybolur.
- Geçici olabilir, 24 saat içinde kaybolabilir.



Konağın immun yanıt ya da sitokin cevabı ile ilişkili?

BNA-klinik

- Akut semptomlar 3-10 gün
- Ancak hastaların çoğunda semptom süresi daha uzun;

531 BNA olgusu içeren çalışmada

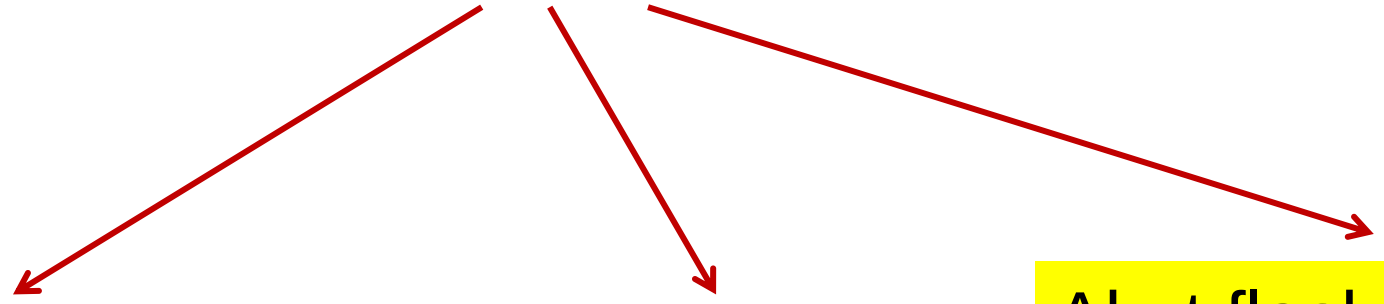
- %54'ünde semptomlar > 30 gün
- %79'u ort.16 gün iş yada okula gidememiş

BNA'de ölüm daha çok yaşlı ve immunkompromize hastalarda ve kardiopulmoner komplikasyonlardan.

Sejvar JJ. Viruses. 2014

Patnaik JL. Emerg Infect Dis. 2006

Nöroinvaziv hastalık



```
graph TD; A[Nöroinvaziv hastalık] --> B[Ensefalit]; A --> C[Menenjit]; A --> D["Akut flask paralizi<br/>Batı Nil poliomyeliti"]
```

Ensefalit

Menenjit

Akut flask paralizi
Batı Nil poliomyeliti

Nöroinvaziv hastalık için risk faktörleri

- 50 yaş ve üzeri olmak
- İmmunsupresyon (Tx, Kanser, otoimmün hst.)
- Alkolizm
- DM
- Hipertansiyon
- Serebrovasküler hastalık
- Böbrek hastalığı
- Erkek cinsiyet (hafif yüksek)

Table 1. Clinical Features Seen in West Nile Neuroinvasive Disease

Signs and Symptoms		
Common (>50%)	Fever (>38°C) Anorexia Nausea/vomiting Fatigue Headache Trouble concentrating Memory problems Confusion, delirium, lethargy Stiff neck or neck pains	Generalized nonfocal weakness Trouble walking Numbness in limb or body Tremors Myalgias Blurry vision Myoclonic jerks Marked sleepiness
Less common (5–50%)	Chills Dizziness Imbalance Back pains Somnolence Slurred speech Diarrhea Arthralgias Focal arm or leg weakness Paresthesias in limbs	Focal sensory loss Sensitivity to light Nonpruritic maculopapular rash Dysphagia Nystagmus Babinski sign Stupor Uncoordinated gait/ataxia Joint pains
Uncommon (1–4%)	Seizure/status epilepticus Lymphadenopathy Pharyngitis Conjunctivitis Coma Facial palsy	Paraplegia or quadriplegia Urinary/fecal incontinence Parkinsonism Monocular visual loss Diplopia Marked chorioretinitis

	Menenjit	Ensefalit	Akut flask paralizi
Sıklık	%35-40	%55-60	%5-10
Klinik belirtiler	BNA belirtileri + meningismus + BOS'ta pleositoz	BNA belirtileri ve ensefalopati ve/veya fokal nörolojik bulgular, hareket bozuklukları, Tremor, Ataksi	Ani başlangıçlı ekstremitte güçsüzlüğü veya paralizisi Genellikle monopleji. Solunum kasları tutulabilir.
Olgu fatalite	%1	%20	%10-50

Nöroinvaziv hastalık-ensefalit

- Ensefalit sıklıkla yaşlılarda (bir çalışmada ensefalit yaş ort. 70, menenjit 35, AFP 56 yaş)
- **Tremor**, istirahat yada hareket ile olabilir, tipik olarak asimetriktir, predominant olarak üst ekstremitelerde
- **Myoklonus** vakaların 1/3'ünde görülür, diğer ensefalitlerinde sık görülmediği için önemlidir.
- **Parkinsonizm** bulguları (rijidite, bradikinezi, postural insitabilite) 2/3'ünde bildirilmiş.
- **Meningial irritasyon belirtileri** %19-57
- **Serebellar anormallikler** (ataksi vb.) %11-57
- **Nöbet;** %1-6

Nöroinvaziv hastalık-ensefalit

- **Kraniyel sinir tutulumu** %11 (en sık 7. kraniyel)
- 8. kraniyel sinir tutulumu olabilir, baş dönmesi
- **Beyin sapı tutulumu**, dizartri, disfaji görülebilir.

Görüntüleme;

- BT genellikle N
- MR N olabilir, ancak %20-70 patoloji saptanmış.
- MR'da T2, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde **bazal ganglionlar ve talamus'ta** bilateral sinyal değişiklikleri saptanır.

EEG;

- Non spesifik yavaş dalgalar ve trifazik keskin dalgalar

BN poliomyeliti / akut flask paralizi

- BNV spinal kord ön boynuz hücrelerini infekte ederek gerçek bir poliomyelit yapar.
- **Kas güçsüzlüğü** aniden başlayabileceği gibi hızla ilerleyici şekilde de olabilir, **asimetriktir**, bir veya daha fazla ekstremitede olabilir, **özellikle alt ekstremitede** gelişir.
- Güçsüzlük menenjit veya ensefalit belirtileri ile birlikte gelişebileceği gibi birkaç gün sonrasında da gelişebilir.
- **Arefleksi** veya **hiporefleksi** sıktır.
- Mesane ve barsak fonksiyonlarında kayıp gelişebilir.
- Ekstremitede subjektif parestezi olabilir, ancak objektif **duyu kaybı nadirdir**.
- Solunum kasları tutulabilir.

Characteristic	West Nile Poliomyelitis	Guillain–Barré Syndrome	Fatigue-Related “Muscle Weakness”
<i>Timing of onset</i>	Acute phase of infection	One to eight weeks following acute infection	Acute infection
<i>Fever and leukocytosis</i>	Present	Absent	Present
<i>Weakness distribution</i>	<u>Asymmetric;</u> occasional monoplegia	<u>Generally symmetric;</u> proximal and distal muscles	Generalized, subjective, but neurologic examination normal
<i>Sensory symptoms</i>	Absence of numbness, paresthesias or sensory loss; pain often present	Painful distal paresthesias and sensory loss	Generally absent
<i>Bowel/bladder involvement</i>	Often present	Rare	Not present
<i>Concurrent encephalopathy</i>	Often present	Generally absent	May be seen with fever, meningitis or encephalitis
<i>CSF Profile</i>	Pleocytosis and elevated protein	<u>No pleocytosis; elevated protein (albuminocytologic dissociation)</u>	Pleocytosis and elevated protein in the setting of meningitis/encephalitis

BNV infeksiyonlarının diğer bulgu ve komplikasyonları

- **Göz bulguları**

Korioretinit, retinal hemoraji, vitrit

Diğer komplikasyonlar

- Rabdomiyoliz
- Fatal hemorajik ateş,
- Hepatit ve pankreatit
- Santral diabetes insipidus
- Myokardit
- Miyozit ve orşit

BNV-Laboratuvar

- Lökositoz (BK>10.800) %40
- Lenfopeni, trombositopeni %15
- Anemi (hafif düzeyde) %41
(Hb.13,5 g/dl (E), 12 g/dl (K))
- Hiponatremi %33-50 (135mM/L)
- KCFT yüksekliği %21-24
- Lipaz yüksekliği %65 (> 2xN; %24)

BOS bulguları

250 kanıtlanmış nöroinvaziv olgunun BOS değerlendirmesi

	Menenjit (174)	Ensefalit (76)
Hücre sayısı	226/mm ³	227 mm ³
Dağılım	% 45 nötrofil	% 41 nötrofil
BOS protein ort.	76 mg/dl	101mg/dl
BOS protein yüksekliği (>40 mg/dl)	%90	%99
BOS protein yüksekliği (>100 mg/dl)	%16	%47

BOS glukoz sadece 1 olguda 40 mg/dl'nin altında

BOS bulguları

Hücre sayısı	Menenjit n (%)	Ensefalit n (%)	Toplam n (%)
<5	5 (2.9)	4 (5.3)	9 (3.6)
5-50	45 (25.9)	17 (22.4)	62 (24.8)
51-500	109(62.6)	46 (60.5)	155 (62)
>500	14 (8.0)	6 (7.9)	20 (8)
Bildirilmeyen	1 (0.5)	3 (3.9)	4 (1.6)
Toplam	174	76	250

BOS bulguları

Protein	Menenjit n (%)	Ensefalit n (%)	Toplam n (%)
< 40 mg/dl	16 (9.2)	1 (1.3)	17 (6.8)
40-99 mg/dl	124 (71.3)	34 (44.7)	158 (63.2)
≥ 100mg/dl	28 (16.1)	36 (47.4)	64 (25.6)
Bildirilmeyen	6 (3.4)	5 (6.6)	11 (4.4)
Toplam	174	76	250

BOS bulguları

	Tyler, [*] 2006	Tyler, [*] 2006	Sejvar, ⁹ 2003	Sejvar, ⁹ 2003	Sejvar, ¹³ 2005	Jeha, ¹⁴ 2003	Weiss, ¹¹ 2001	Nash, ¹ 2001	DeMasters, ¹ 2004
Disease	MN	ENC	MN	ENC	Flaccid paralysis	CNS	CNS	CNS	CNS
n	174	76	5	8	30	17†	16–19	59	11 ImmunoCx
Collection in relation to illness onset, days	7.7 ± 0.6 median 6.5 (range 0–75)	7.0 ± 0.9 median 6.0 (range 0–62)	NA	NA	NA	59% 1–7; 24% 7–14; 17% >14	NS	9.3 ± 7.2 (range 0–24)	2.2 ± 0.4 median 2 (range 0–5)
Mean cell count/mm ³	226	227	24	62	108‡	223	308	38	89
Mean glucose, mg/dL	65	71	68	54	55‡	NA	67	80	69
Mean protein, mg/dL	76	101	57	78	98‡	NA	111	104	82
Mean RBC count/mm ³	200	545	NA	NA	NA	NA	115	NA	1,405
>50% PMNs	45%	37%	NA	NA	48%	NA	60%	NA	27%

Tyler KL. Neurology. 2006

Prognoz

221 vakalık seride;

Ensefalit olgularında;

- %18 ölüm
- %46 rehabilitasyon ve uzun süreli bakım
- % 15 evde desteğe muhtaç
- %20 tam desteğe ihtiyaç olmadan iyileşme

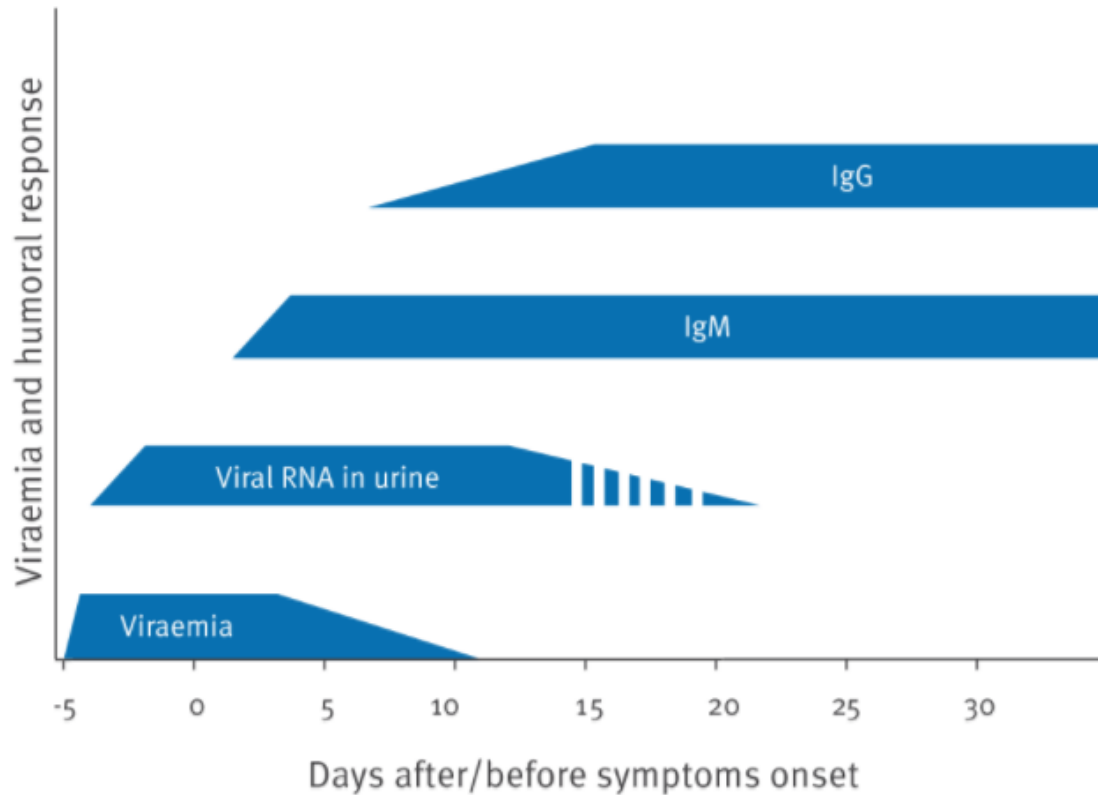
Menenjit olgularında

- % 9 rehabilitasyon ve uzun süreli bakım
- %11 evde bakıma muhtaç

Tanı

- **Akla gelmesi** (yaz ve sonbaharda, açıklanamayan ateş ve SSS enfeksiyonu olgularında)
- Altın standart **virüsün kandan izolasyonu**
 - Rutinde kullanılmaz
- **Seroloji**
 - Capture Ig M ELISA
 - İndirekt Ig G ELISA
- **PCR**
- **Plak nötralizasyon testi**

Viraemia and humoral immune responses against West Nile virus



IgM

- ilk 4 gün %75 (+)
- İlk 8 gün %95 (+)
- Gnl.; 1-2 ay (+)
- Bazen 1 yıl (+)

Ig G

- * 6-8 gün sonra (+)

Akut hst tanısı için

konvelesan dönemde 4 kat titre artışı

Tedavi

- Destek
- IVIG
- İnterferon
- Ribavirin
- MGAVN1 (Monoklonal antikör)
- Valproik asit
- Protein kinaz C inhibitörleri (chelerythrine)

Tufan ZK. Flora 2011

Ana B. Blázquez. Viruses 2018

Korunma

- **Sivrisinekten korunma ve mücadele**

(durgun su oluşumunu engelleme, kimyasal ve biyolojik insektisid kullanımı, koruyucu giyisi giyilmesi, repellent kullanımı, vb.)

- **Aşı**

İnsanlar için kullanıma giren aşı yok.

Aşı çalışmaları

Human WNV vaccines currently in clinical development

Vaccine candidate	Developer	Vaccine type	Approach	Vaccination	Current stage
rWN/DEN4Δ30	NIAID	Live attenuated	DENV4Δ30 backbone expressing WNV prM-E	2 doses (0/6 months)	Phase I
ChimeriVax-WN02	Sanofi Pasteur	Live attenuated	YFV17D backbone expressing WNV prM-E	1 dose	Phase II
HydroVax-001	Oregon Health & Science University/ NIAID	Inactivated	Hydrogen peroxide-inactivated WNV Kunjin strain	2 doses (0/29 days)	Phase I
HBV-002	Hawaii Biotech	Recombinant subunit	Soluble WNV prM-E protein	3 doses (0/30/60 days)	Phase I
VRC 302/VRC 303	Vical/NIAID	DNA	Plasmid DNA expressing WNV prM-E	3 doses (0/28/56 days)	Phase I

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

[Scherwitz I.](#) *Current Opinion in* [Virology](#) 2017