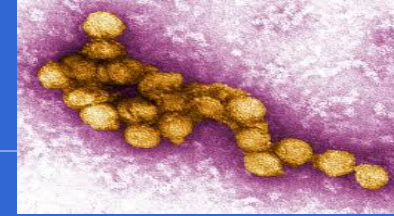




DÜNYADA BATI NİL VIRÜS İNFEKSİYONLARI GENEL BİLGİLER ve GÜNCELLEME

24 Eylül 2019, İstanbul



Doç.Dr. Ayşe Batırel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

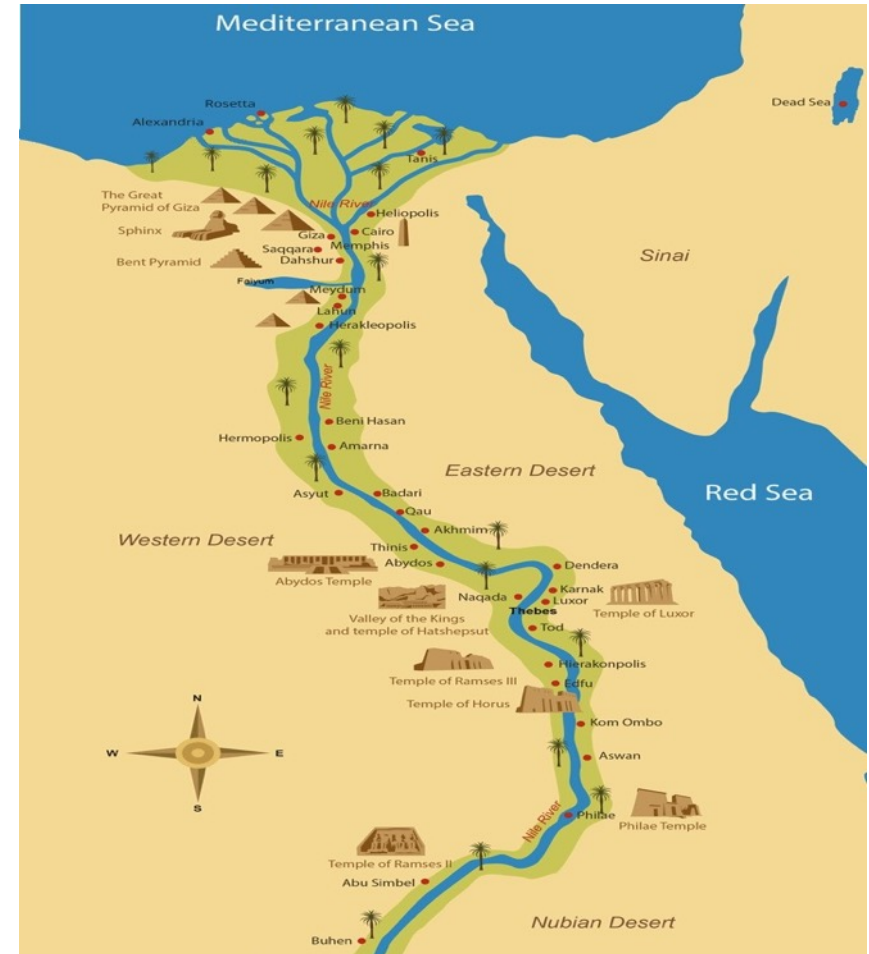
Enfeksiyon Hastalıkları AD

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

BNVİ- SUNUM PLANI



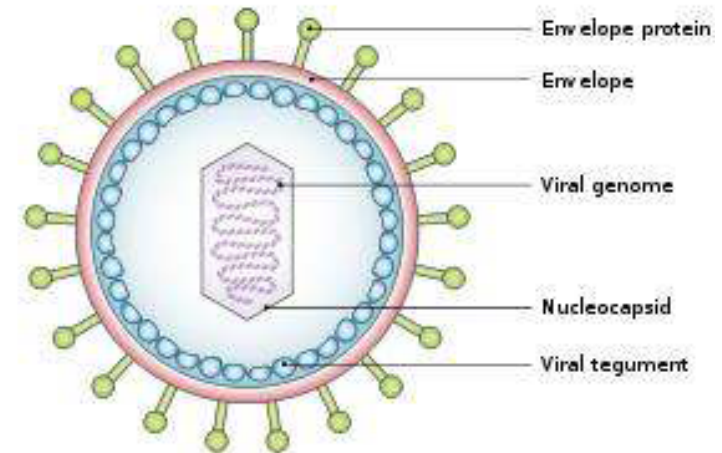
- Virüsün yapısı
- Tarihçe
- Epidemiyoloji
- Yaşam döngüsü
- Bulaşma yolları
- Klinik tablo
- Tanı
- Tedavi ve korunma



Batı Nil Virusu – BNV

West Nile Virus - WNV

- *Flaviviridea* ailesi *Flavivirus* cinsinden **Arbovirus**
- Japon ensefalit virüsü antijenik kompleksinin bir üyesi
- Zarflı ve sferik, pozitif polariteli, tek zincirli **RNA** virus
- Dış ortama dayanıksız
- Isı, dezenfektan ve deterjanlarla inaktif olur
- **Nörotropik:** İnsanlar, kuşlar, atlar ve vahşi hayvanlarda nörolojik semptomlar



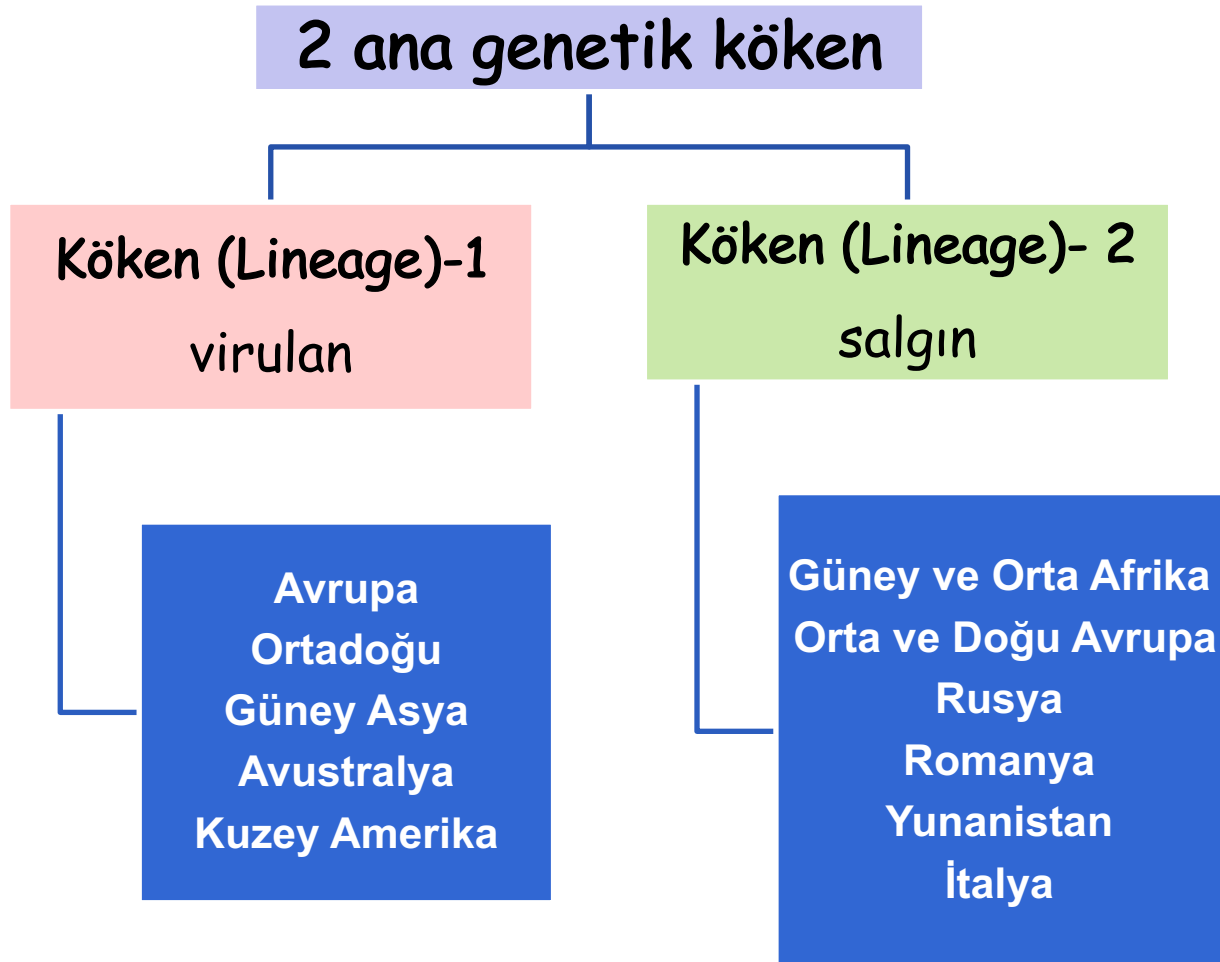
General structure of West Nile virus

TABLE 322-1 Important and Representative Zoonotic Pathogens of Humans

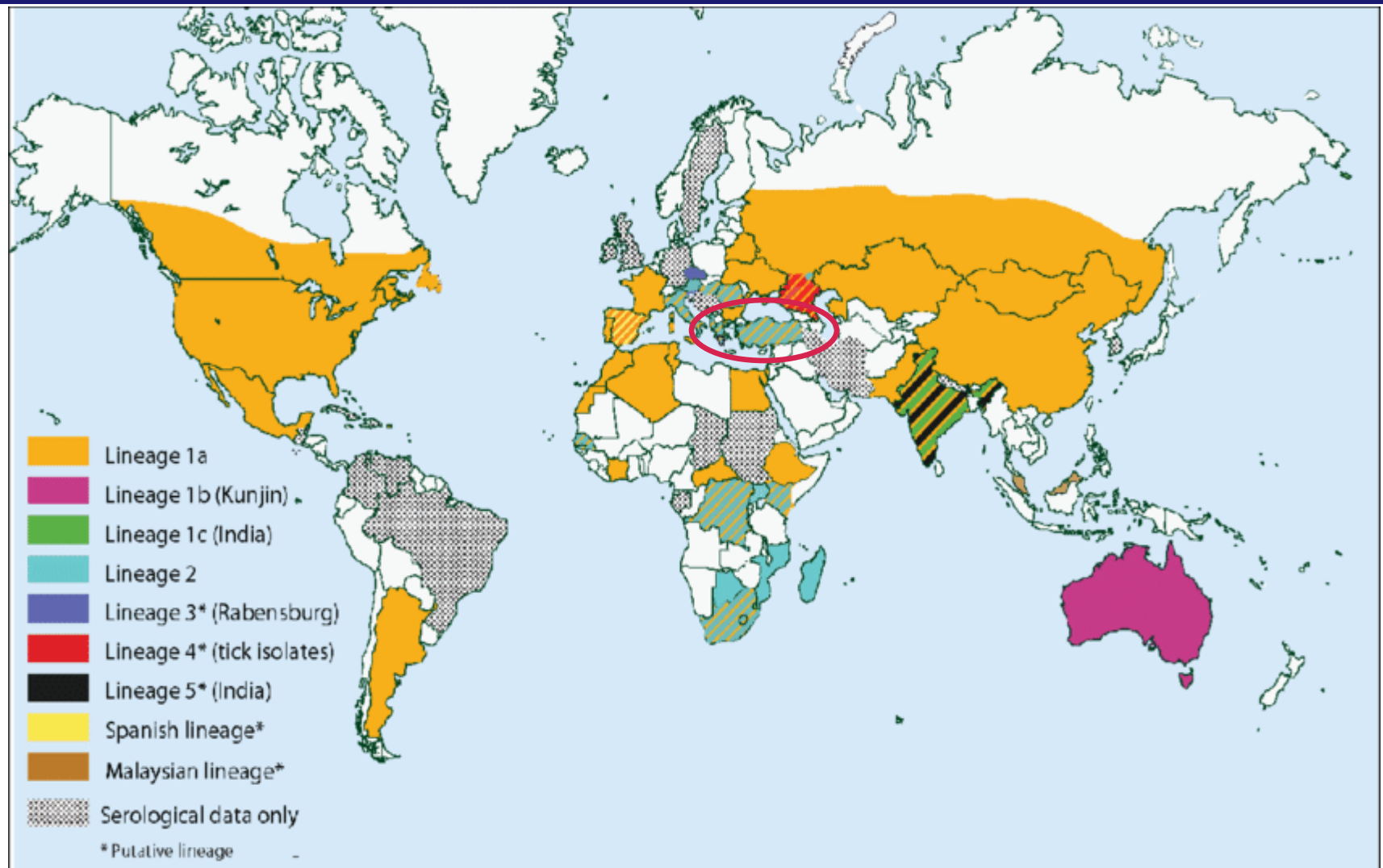
VECTOR		AGENT FAMILY	AGENT	DISEASE
Arthropod	Mosquito	Bunyaviridae	La Crosse encephalitis virus, California encephalitis virus	Encephalitis
			Rift Valley fever virus	Hemorrhagic fever
		Flaviviridae	Japanese encephalitis virus, St. Louis encephalitis virus, <u>West Nile virus</u>	Encephalitis
			Dengue virus, yellow fever virus, Zika virus	Hemorrhagic fever

Batı Nil Virusu - BNV

- En az 8 genetik köken
- İnsanlarda ve atlarda "Lineage 1 & 2" → BNV hastalığı

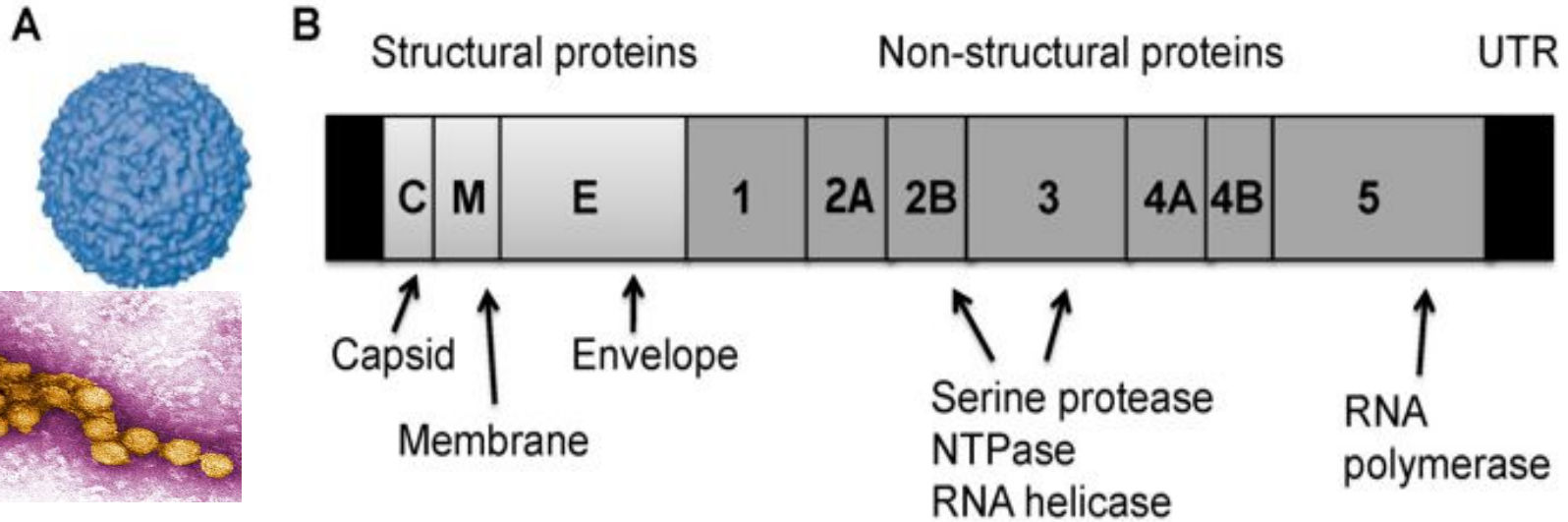


Batı Nil Virüsü (BNV)



Ciota, Alexander & Kramer, Laura. (2013). Vector-Virus Interactions and Transmission Dynamics of West Nile Virus. *Viruses*, 2013, 5(12):3021-47

Batı Nil Virusu - BNV



- 3 yapısal, 7 yapısal olmayan protein
- NS1- primer immun yanıttan kaçış, nöroinvazyon
- NS2a - IFN- β aktivitesinin inhibisyonu
- NS4a - ER'da gelişme ve modifikasyon
- NS4b - IFN yanıtının blokajı
- NS5 - viral RNA bağımlı RNA polimeraz ürünü, replikasyon
- E glikoprotein - en önemli virülans faktörü: hemagglütinasyonu ve konak hücreye yapışma

Batı Nil Virüsü (BNV)

- İnsan, at, kuşlarda hafif ateşli hastalıklardan menenjit, ensefalit veya ölüme kadar uzanan farklı klinik tablolar
- İlk olarak 1937'de Uganda'nın Batı Nil eyaletinde 37 y bir kadın hastanın kan örneğinde
- 1953 - Nil Nehri deltasında kuşlarda

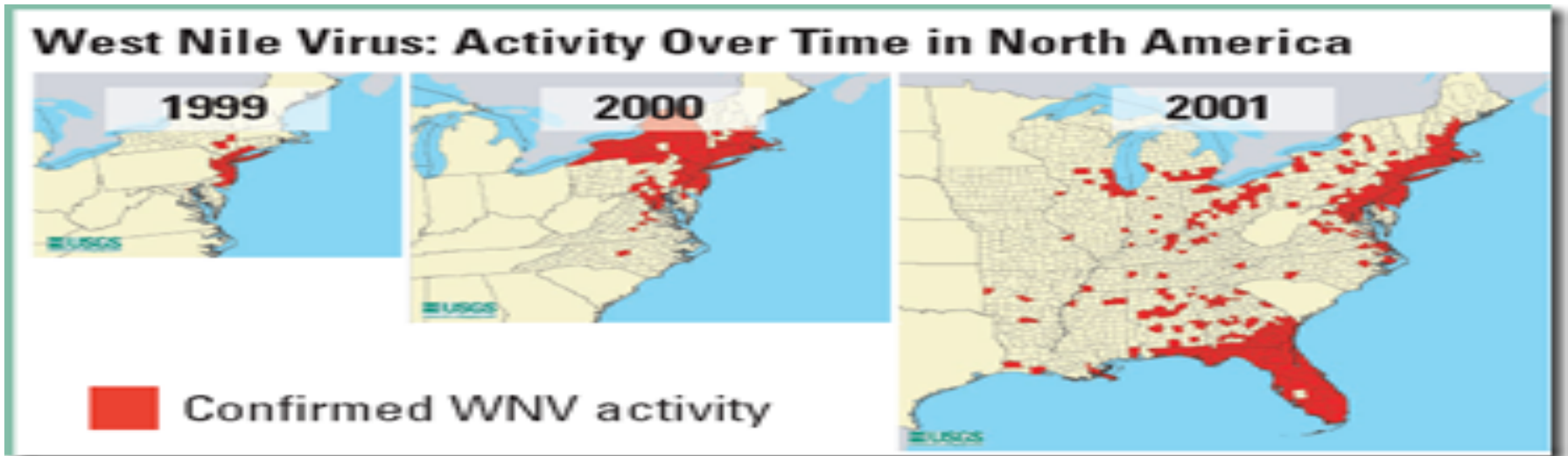


Smithburn K, et al. Am J Trop Med. 1940;20:471

Nash D, et al. N Engl J Med. 2001;344(24):1807

Batı Nil Virüsü (BNV)

- 1999 - virüsün Kuzey Amerika'ya ilk girişi, New York'ta 62 ensefalit vakası ve 7 ölüm
- Sporadik infeksiyon ve ciddi nörolojik hastalıklarla ilişkili salgınlar
- Dramatik yayılım
- Kuzey Amerika'da endemik

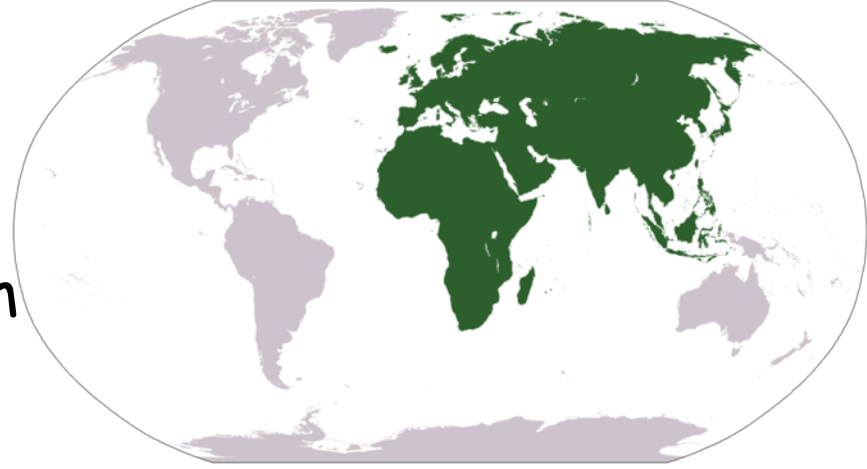


Smithburn K, et al. Am J Trop Med. 1940;20:471

Nash D, et al. N Engl J Med. 2001;344(24):1807

Batı Nil Virüsü (BNV) - EPİDEMİYOLOJİ

- Eski Dünya'da, Afrika, Orta Doğu, Avrupa ve eski Sovyetler Birliği, Güney Asya ve Avustralya'da yaygın dağılım
- Tüm arbovirüslerin en geniş yayılım gösterenlerinden biri
- İsrail ve Afrika'da askerler, çocuklar ve sağlıklı yetişkinlerde salgınlar - çoğunda sadece hafif hastalık (ateş, döküntü ve poliartraljiler)



Batı Nil Virüsü (BNV) -EPİDEMİYOLOJİ

- 1990'ların ortasından başlayarak şiddetli nörolojik hastalıklarla ilişkili BNV enfeksiyonu salgınları
 - Kuzey Afrika'da Cezayir [1994, 1997], Tunus [1997], Sudan [2002]
 - Avrupa'da Romanya [1996]
 - Rusya [1999], İsrail [2000]
 - Amerika Birleşik Devletleri [1999], Kanada [2002];
 - Hindistan [2011]
- 2002'den bu yana, birçok Güney Avrupa ülkesinde de salgınlar
- **Menenjit ve ensefaliti olan hastalarda ölüm:~ %10**
- Yaşlı hastalarda ölüm daha sık

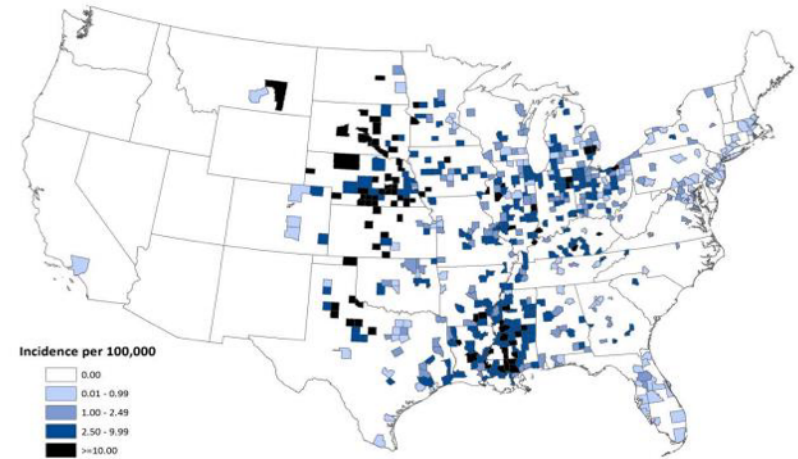
WNV- ArboNET * (2001 → 2016)

Nöroinvazif Hastalık İnsidansı

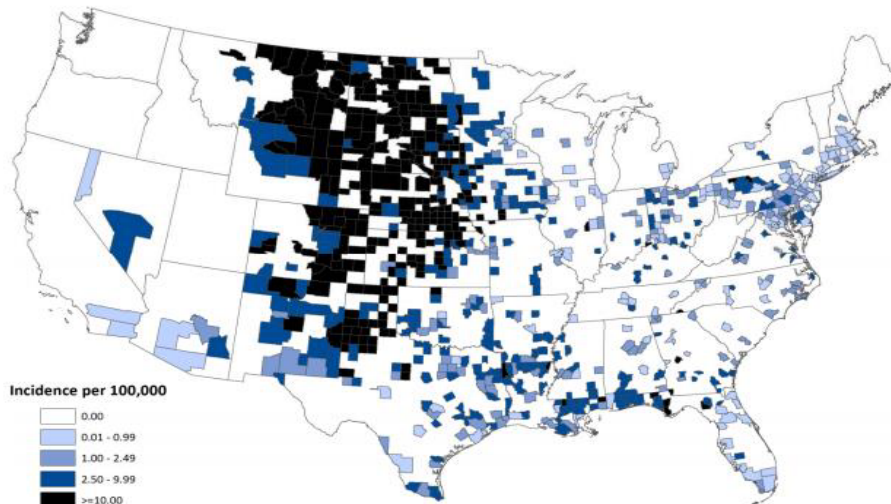
West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to ArboNET, by county, United States, 2001



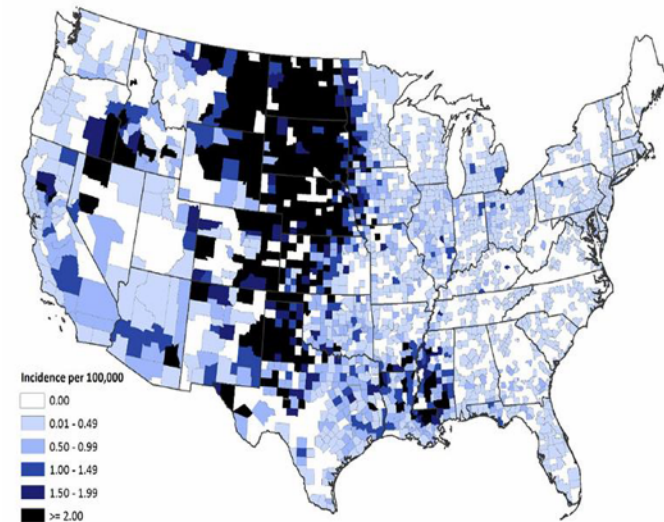
West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to ArboNET, by county, United States, 2002



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



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

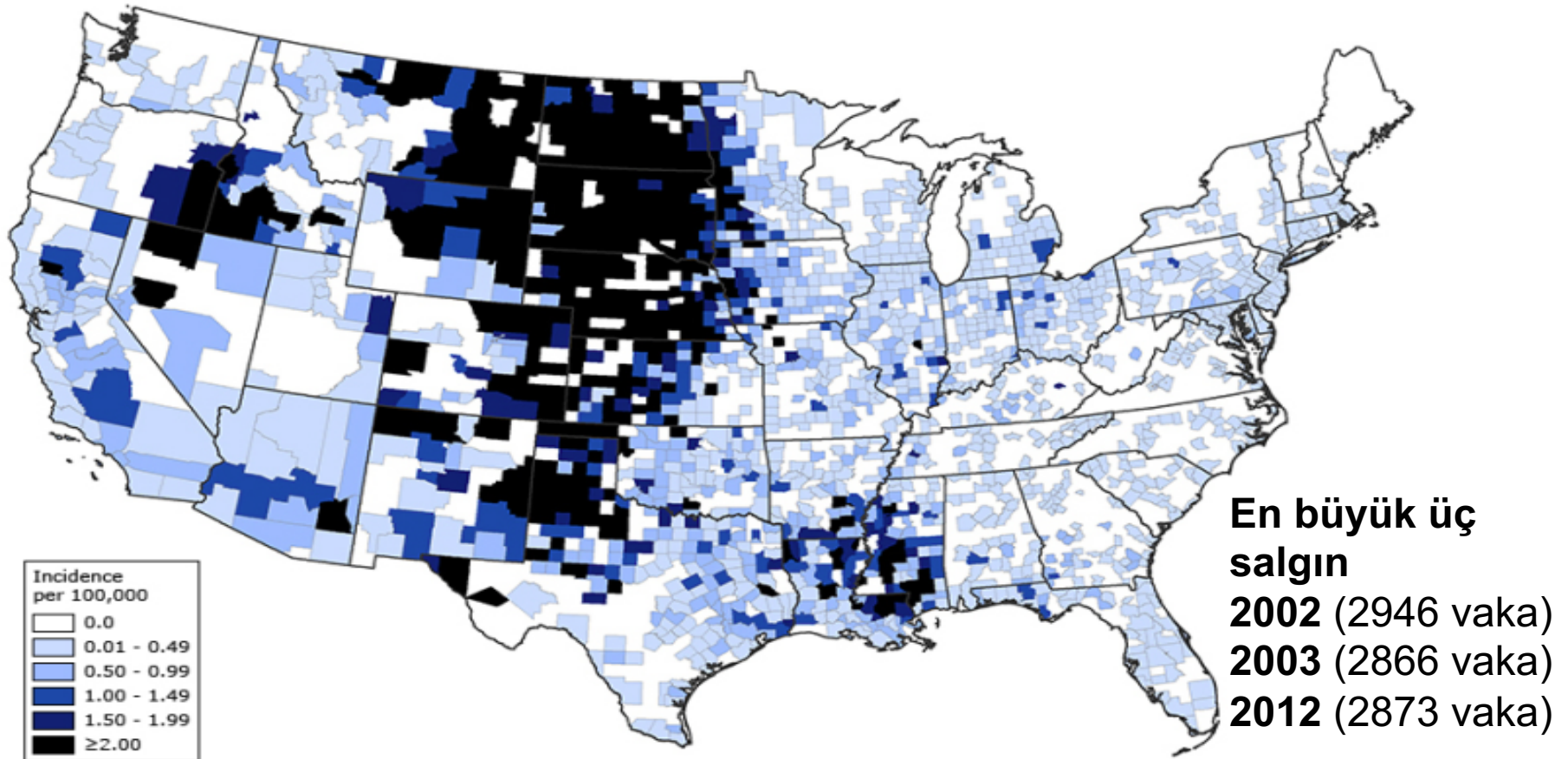


Source: ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention

BNV Nöroinvazif Hastalık -ABD

© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Average annual incidence of West Nile virus neuroinvasive disease, by county, 1999 to 2015

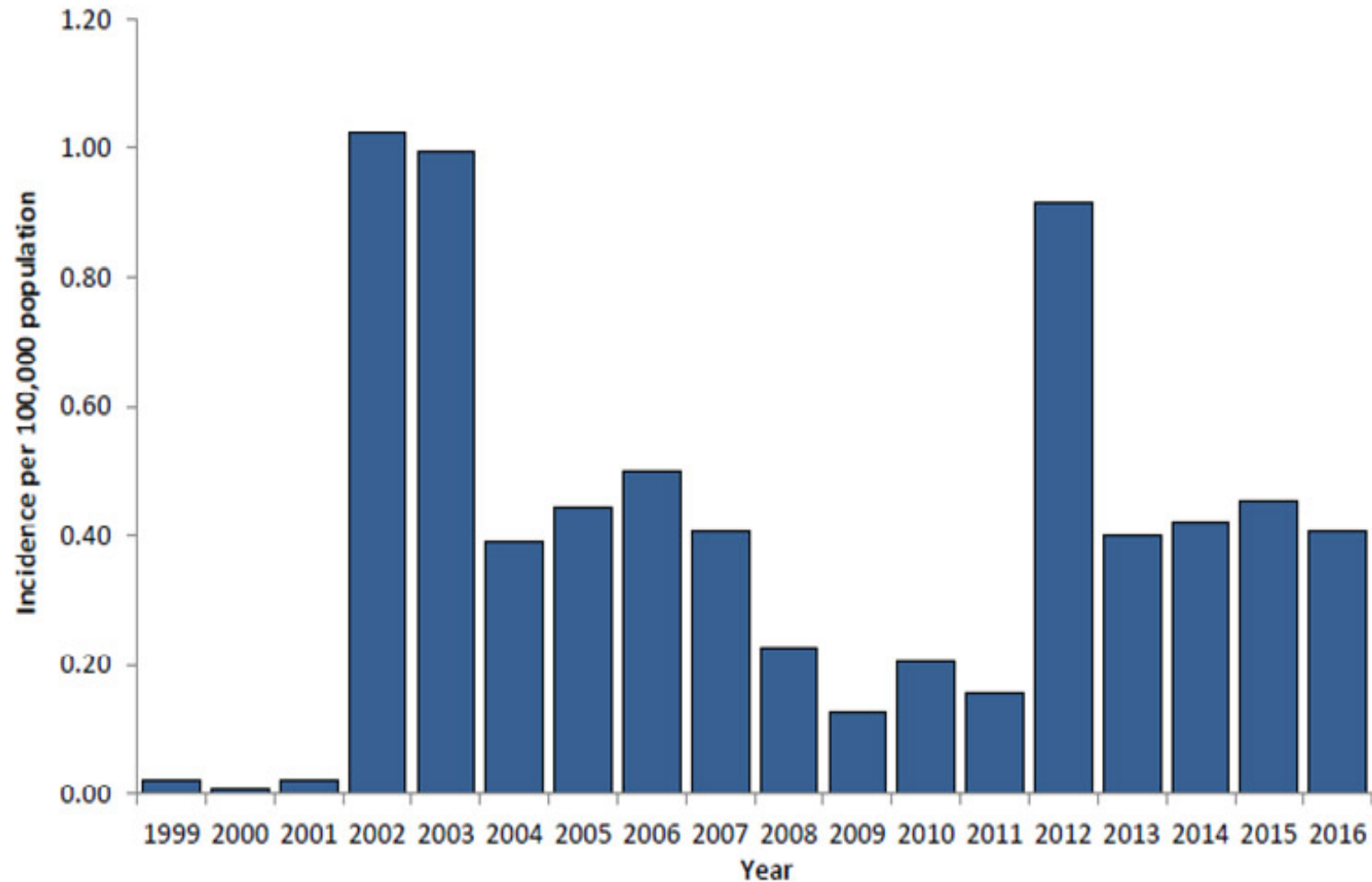


Reproduced from the Centers for Disease Control and Prevention.

Graphic 90997 Version 3.0

CDC - BNV Nöroinvazif Hastalık

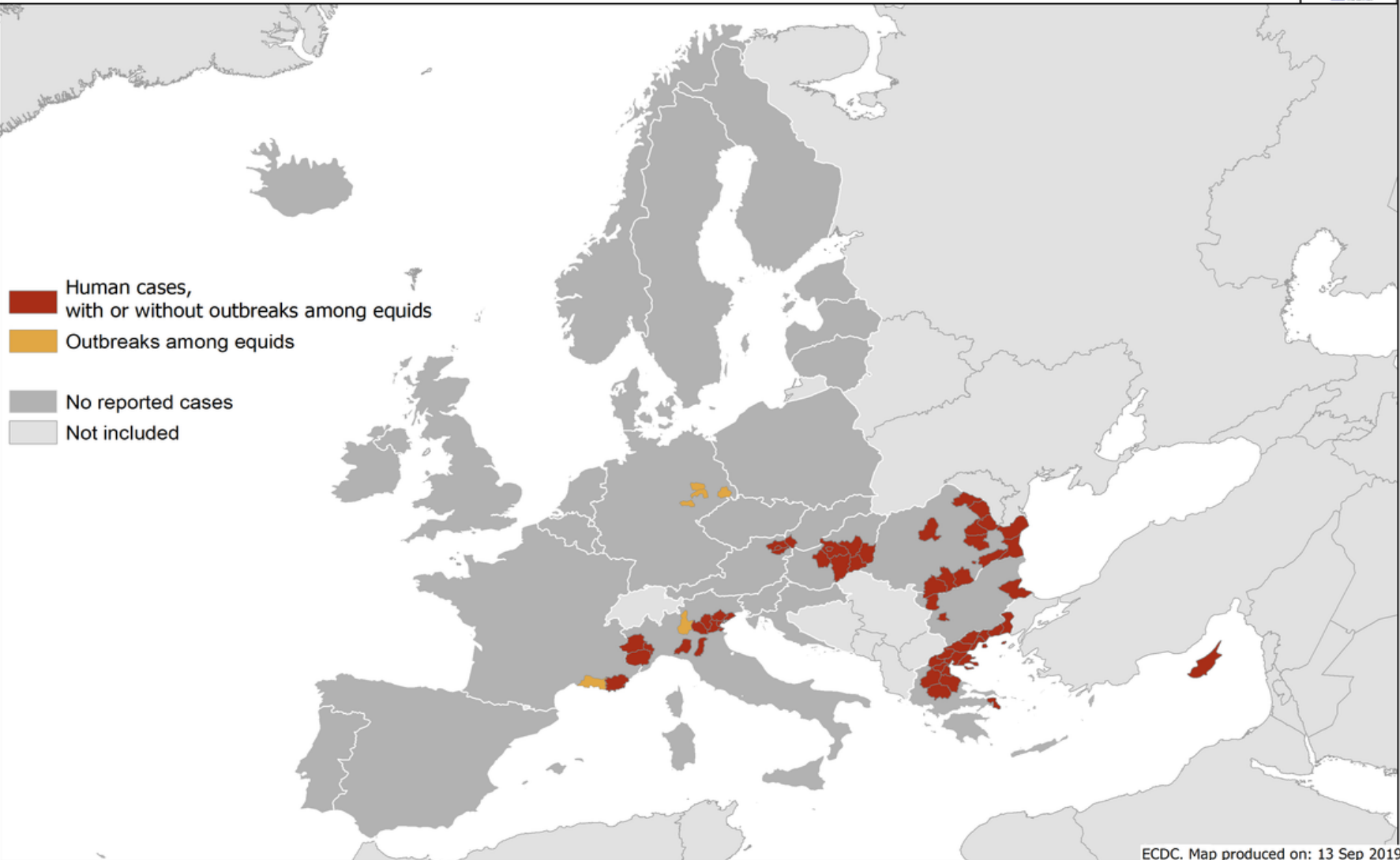
West Nile virus neuroinvasive disease incidence reported to CDC by year, 1999-2016



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

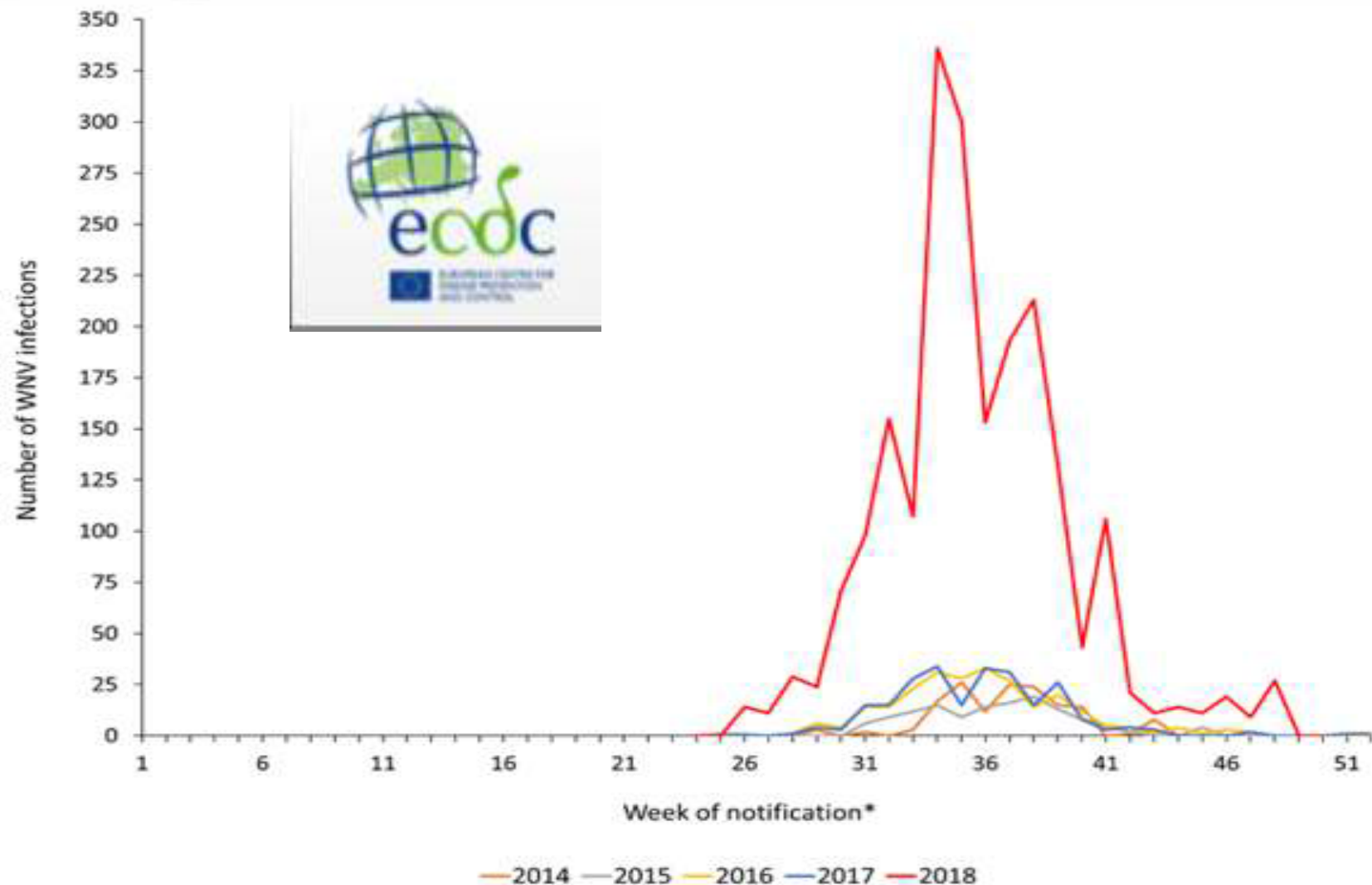
ECDC - 12 Eylül 2019 Güncel

Distribution of West Nile virus infections among humans and outbreaks among equids in the EU
Transmission season 2019; latest data update 12 Sep 2019



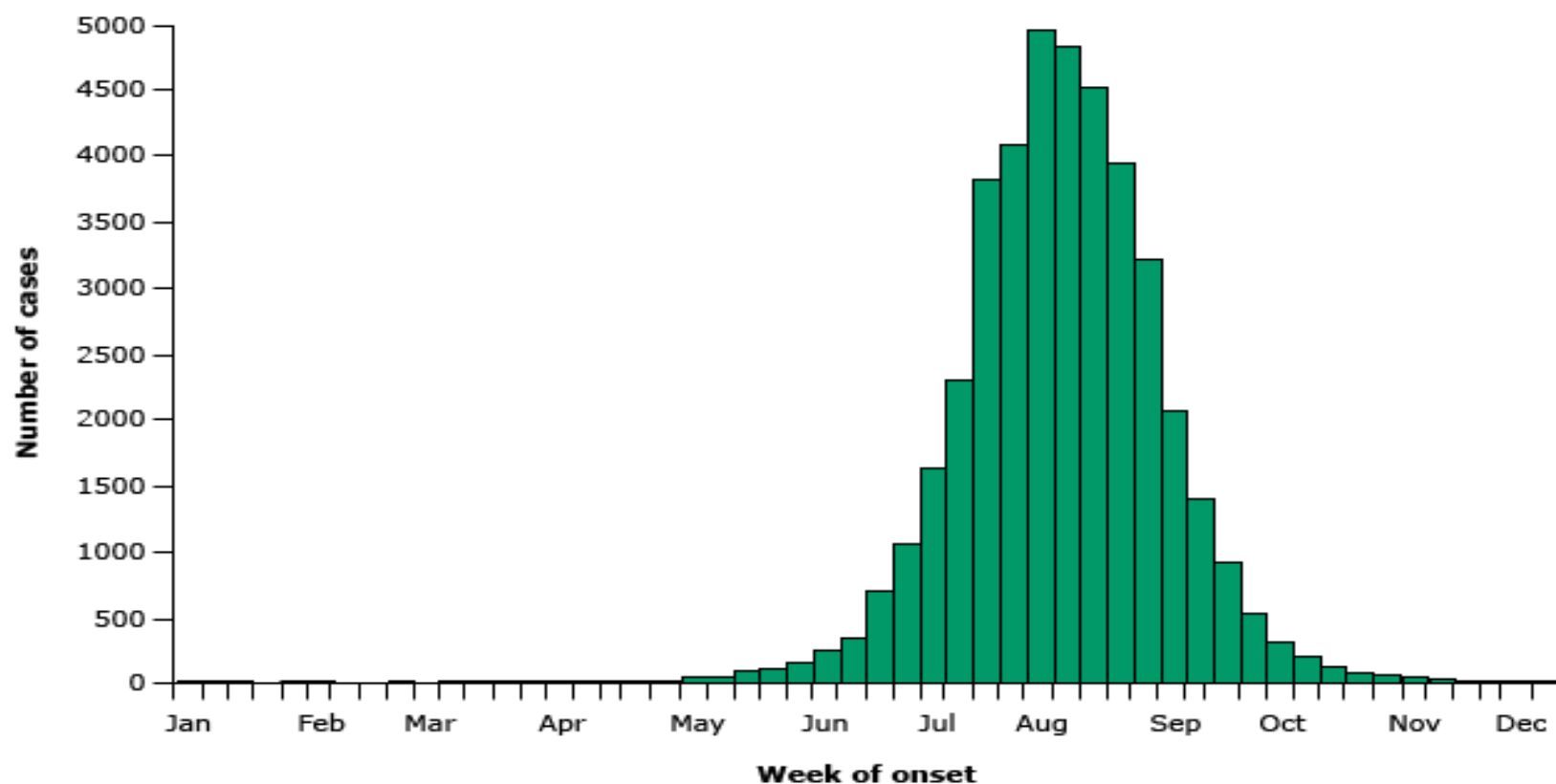
ECDC. Map produced on: 13 Sep 2019

Number of WNV infections in EU/EEA and EU enlargement countries by epidemiological week of notification*, 2014-2018.



© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

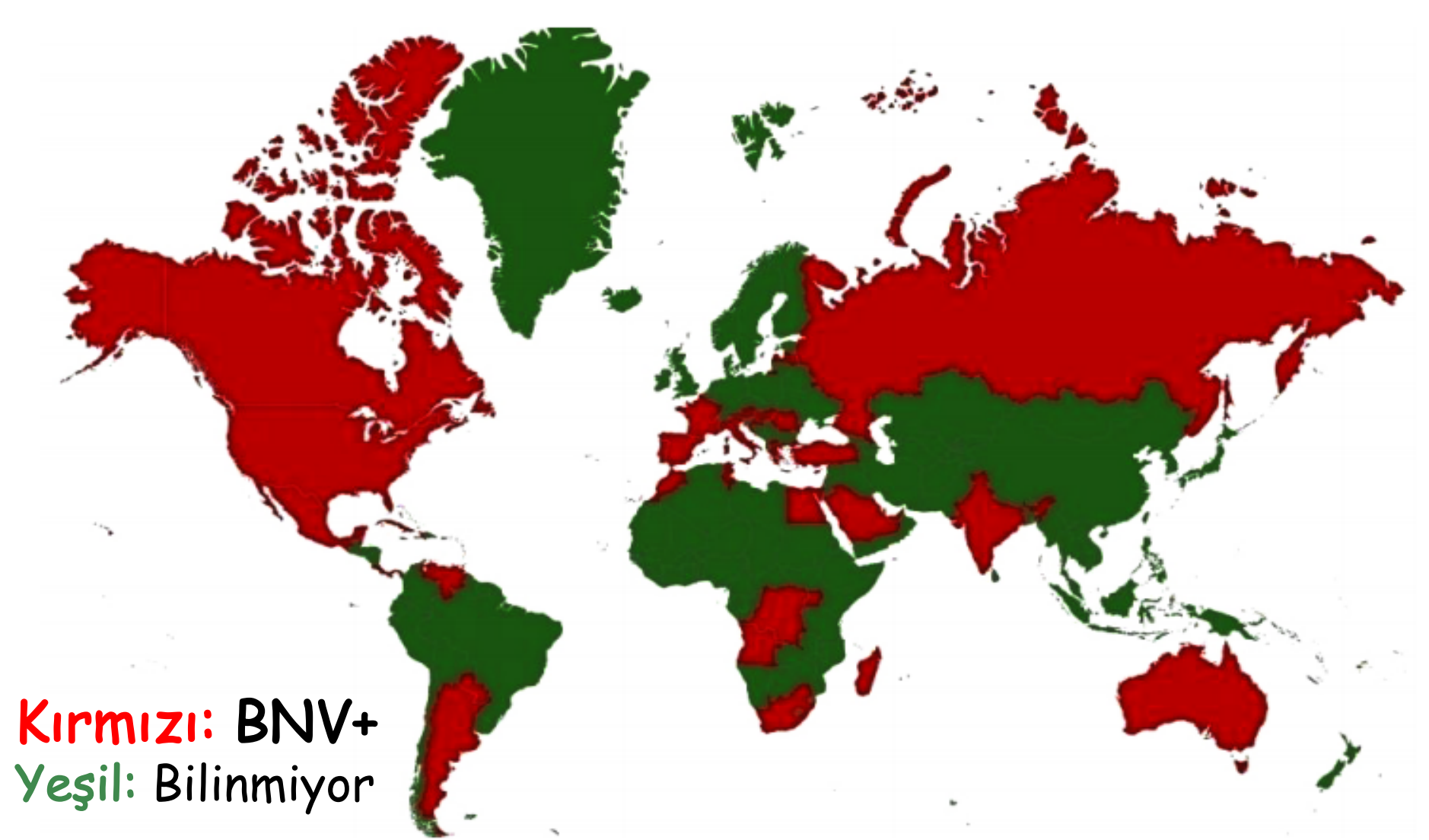
West Nile Virus neuroinvasive cases by week of onset, 1999-2014



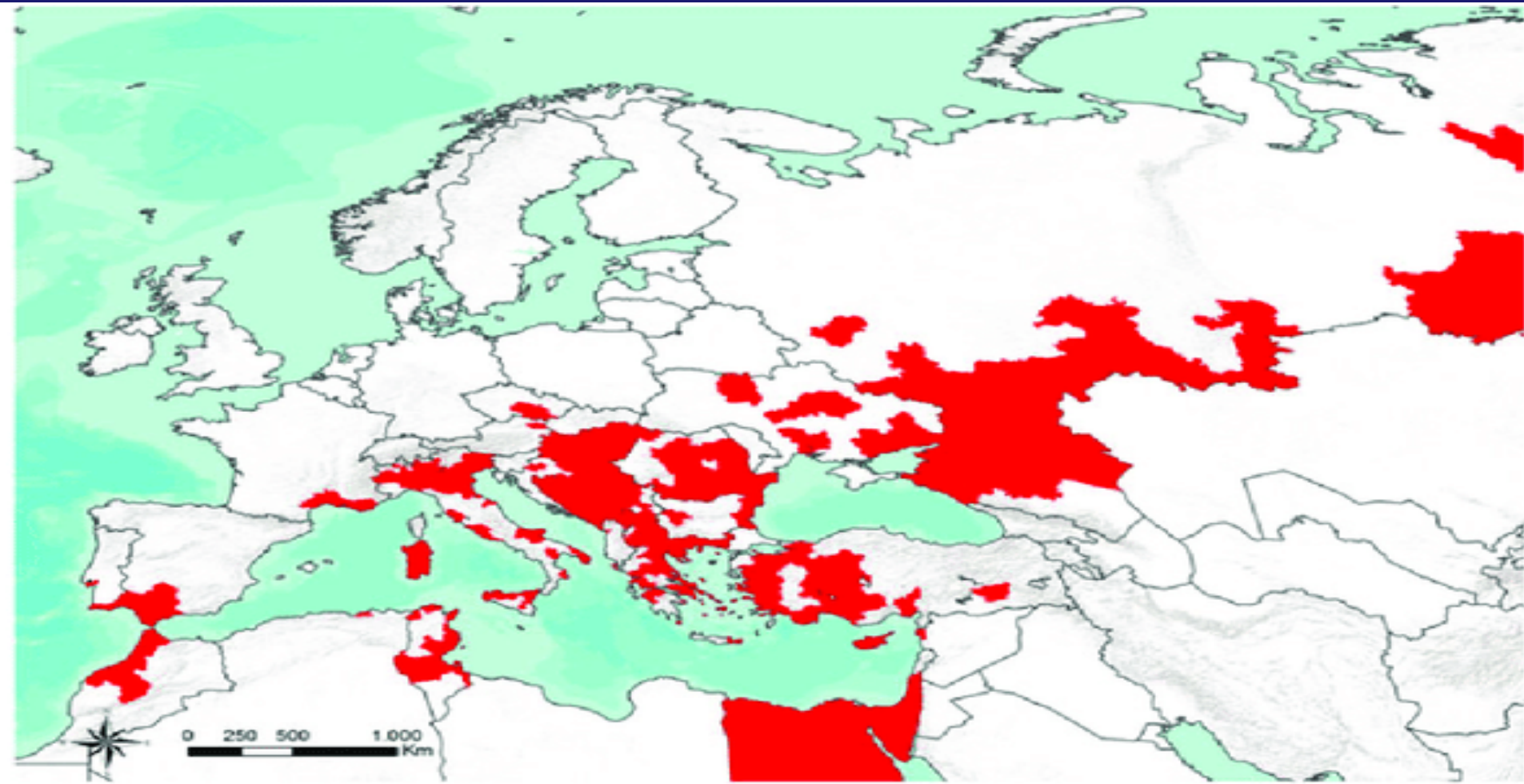
Reproduced from the Centers for Disease Control and Prevention. Provided by Lyle R. Petersen, MD, MPH.

Graphic 90996 Version 2.0

BNV görülen ülkeler



BNV - Avrupa ve Akdeniz



Avrupa ve Akdeniz'de BNV vakalarının coğrafik dağılımı (konfirme edilmiş ve olası)
(2008-2016)

Arbozoonet:<https://arbozoonet.izs.it/arbozoonet>

BNVİ

- 1960-1980: Güney Avrupa'daki sivrisineklerden, kuşlardan, atlardan ve insanlardan nadiren izole edildi.
- Avrupa'da ilk büyük salgın 1996'da Romanya'da
- İtalya, Yunanistan, Balkanlar, Ukrayna ve Rusya Federasyonu: salgınlar ve sporadik insan vakaları
- İsrail'de vakalar ve salgınlar
- 2012-2017: Avrupa Birliği ülkelerinde 74-242 vaka, komşu ülkelerde ise 84-693 vaka
- Avrupa Birliği ülkeleri arasında Yunanistan, İtalya ve Romanya çoğu vakayı bildirdi

Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi- ECDC

2018 Raporu

- AB ülkelerinde 1.503 insan olgusu
 - İtalya 576
 - Yunanistan 311
 - Romanya 277
 - Macaristan 215
 - diğer 124
- AB'ne komşu ülkelerde 583 insan olgusu
 - Sırbistan 415
 - İsrail 128
 - Türkiye 26
 - Kosova 14

181 ölüm

- Yunanistan 47
- İtalya 46
- Romanya 43
- Sırbistan 35
- diğer 10
 - Türkiye 3

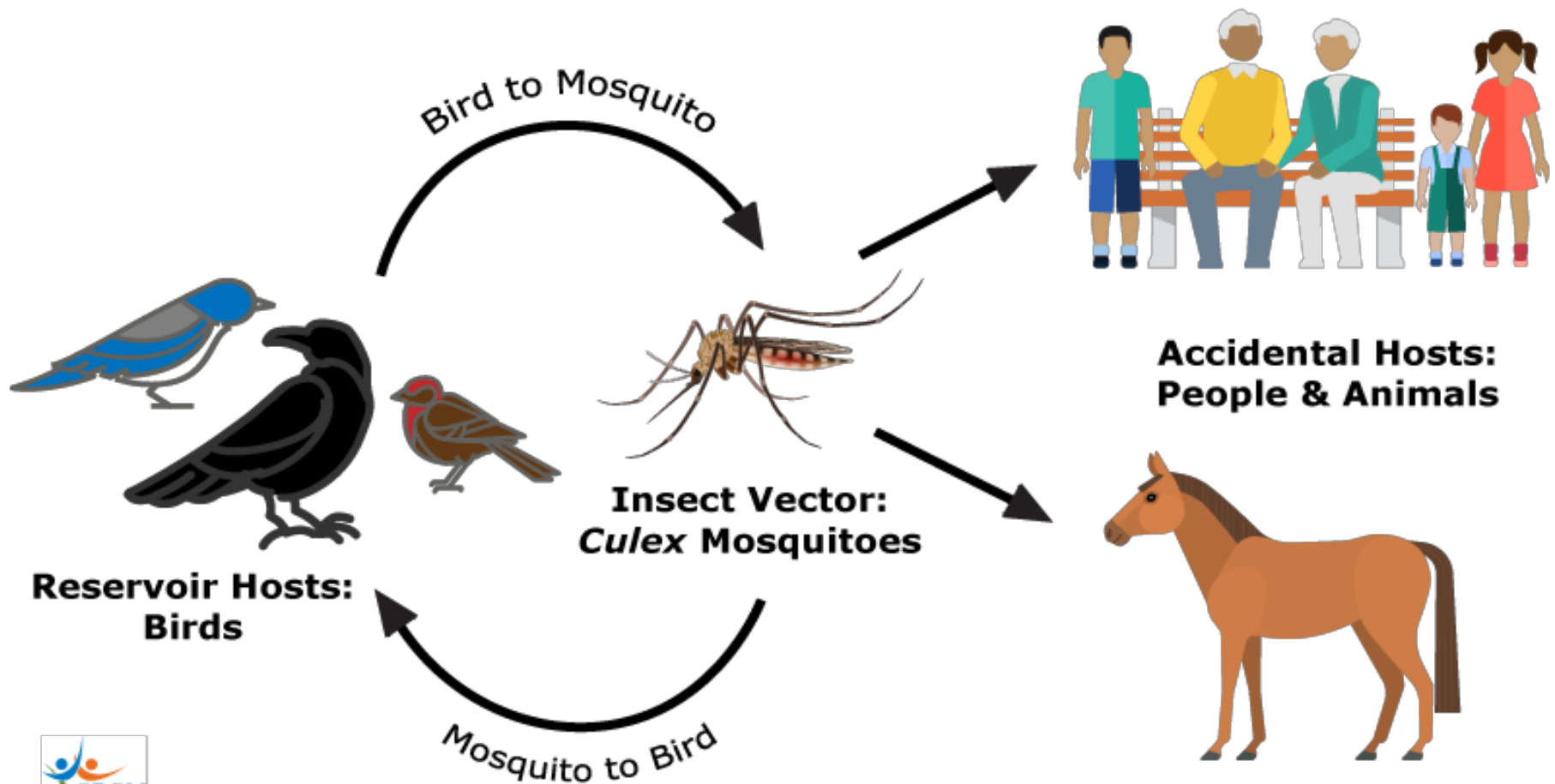
Bulaşma

- Tüm insan infeksiyonları *Culex cinsi* sivrisinek ısırıklarından kaynaklanmakta
- Kuşlar birincil konakçı
- Virüs kuř-sivrisinek-kuř döngüsünde tutulur.
- İnsanlar, atlar ve diğeri birçok omurgalı tesadüfi konakçı
- Viremi kısa ömürlü ve düşük dereceli olduğu için bulaşma için önemli olduğu düşünülmez

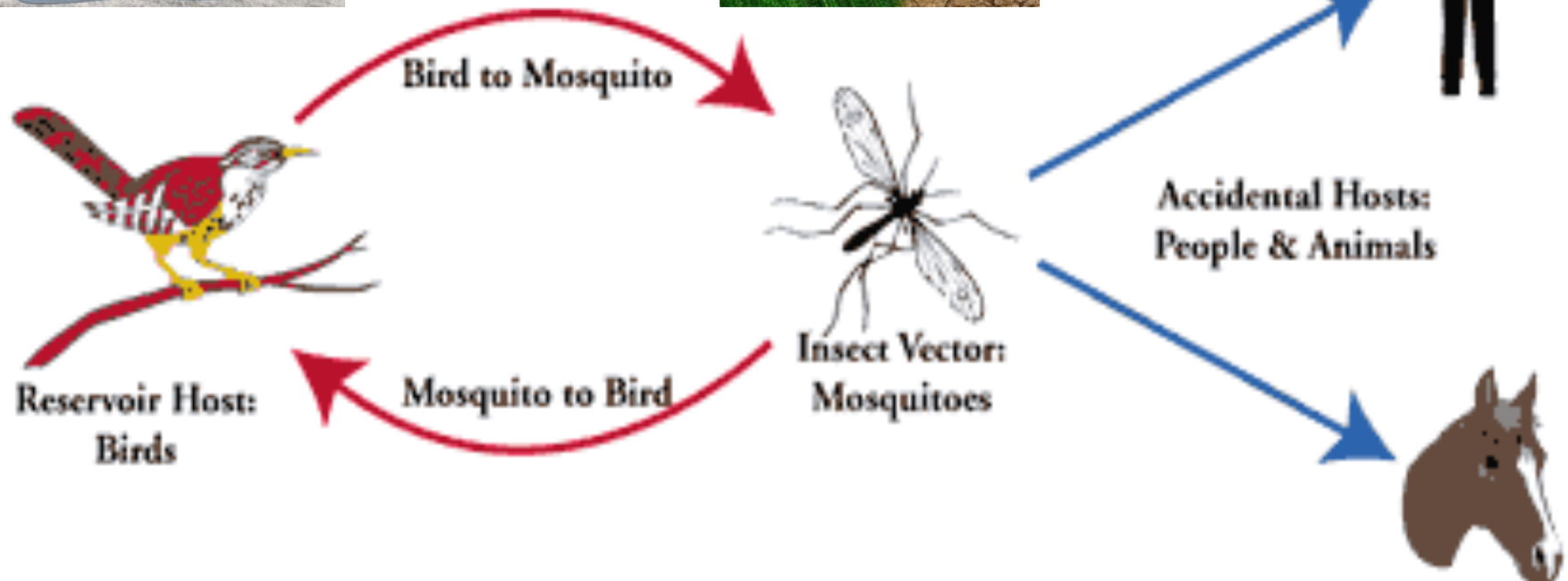


BNV - Bulaşma döngüsü

West Nile Virus Transmission Cycle



TRANSMISSION CYCLE OF WEST NILE VIRUS





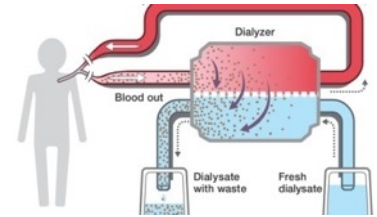
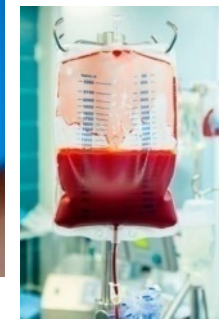
Species of dead birds in which West Nile virus has been detected, United States, 1999-2016

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

BNV - Bulaşma yolları

- Sivrisinekler
- Kan transfüzyonu
- Organ transplantasyonu
- Diyaliz
- Laboratuvar da perkütan yaralanma
- Konjonktival maruziyet
- Transplasental
- Enfekte anne sütü



*Chowers M. Tropical Diseases in Travelers 2009:65-73.
Pealer LN. N Engl J Med 2003;349:1236-45.
Iwamoto M. N Engl J Med 2003;348:2196-203.
MMWR 2002;51:1133-5.*

Sivrisinekler

- Genellikle coğrafi bölgelere göre değişen *Culex* türlerindendir.
 - Afrika ve Orta Doğu'daki başlıca sivrisinek vektörleri, *Culex univittatus* ve *Culex pipiens molestus*
 - ABD'de *Culex pipiens quinquefasciatus*, *Culex pipiens pipiens*
 - Asya'da *Culex tritaeniorhynchus*
- BNV, Rusya'daki kenelerden izole edildi, ancak virüsü yaymada rol ?



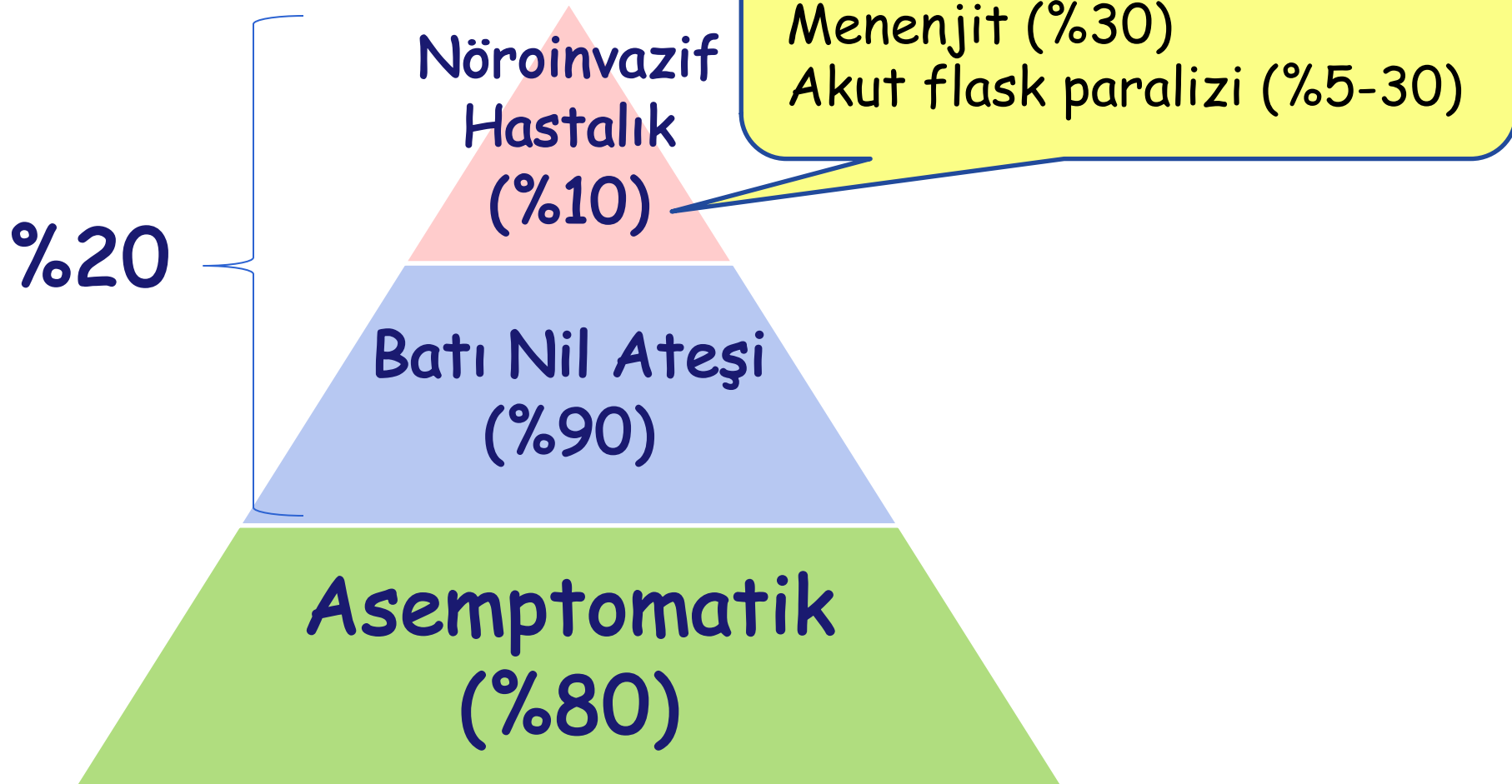
BNV İnfeksiyonu - Patogenez

- **Disseminasyon** - Beslenme sırasında, sivrisinek, virüs yüklü tükürüğü konağa enjekte eder. Derialtı inokülasyonu takiben BNV yayılması, üç fazda:
 - **Erken faz** (keratinositlerde ve dermal dendritik hücrelerde ve Langerhans hücrelerinde replikasyon)
 - **Viremi ve viseral organ yayılma fazı**: İnfekte Langerhans hücreleri lenf nodlarına taşınır, kan dolaşımına karışır. Dalak dahil viseral organlara yayılım
 - **Merkezi sinir sistemi (MSS) fazı**
 - Fare modellerinde, primer viremi yaklaşık bir hafta içinde temizlenir, bu sırada MSS'ndeki virüs seviyeleri artar ve nörolojik bulgular ortaya çıkar

BNV - MSS'ne geçiş mekanizmaları

- Sitokin aracılı artan vasküler geçirgenlik nedeniyle kan-beyin bariyerinden doğrudan virüs geçişi
- Endotel veya koroid pleksus epitel hücrelerinde infeksiyon veya pasif taşıma
- Kan-beyin bariyeri boyunca infekte olmuş doku makrofajlarının taşınması
- İnfekte olfaktör veya periferik nöronlardan doğrudan aksonal retrograd taşıma

BNV İnfeksiyonları - Klinik Tablo



Batı Nil Ateşi

- İnkübasyon: 2-14 gün
- Ateş, baş ağrısı: 5-10 gün
- Halsizlik: en yaygın belirti
- Döküntü: %25-50
 - Gençlerde daha sık
 - BNA'de daha sık
 - Göğüs, sırt ve kollarda
 - Genellikle 5 gün sonra başlar ve 1 haftada kaybolur.
 - Geçici, 24 saat içinde kaybolabilir.
 - Konağın immun yanıt ya da sitokin cevabı ile ilişkili?

West Nile virus fever and rash



Four patients with West Nile virus fever and erythematous, maculopapular rashes on the back (top left), flank (top right), posterior thigh (bottom left), and back (bottom right).

Reproduced with permission from: Ferguson DD, Gershman K, LeBailly A, Petersen LR. Characteristics of the rash associated with West Nile Virus fever. Clin Infect Dis 2005; 41:1204. Copyright © 2005 University of Chicago Press.

Batı Nil Ateşi

- Kırgınlık, myalji, bel ağrısı, iştahsızlık
- Gözlerde ağrı
- Farenjit
- Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare
- LAP nadir

- **Persistan subjektif semptomlar:** halsizlik, hafıza problemleri, baş ağrısı, denge problemleri

- Ölüm daha çok yaşlı ve immunokompromize hastalarda ve kardiyopulmoner komplikasyonlara bağlı

Nöroinvaziv hastalık için risk faktörleri

- ≥ 50 yaş
- İmmunosupresyon (Tedavi, kanser, organ nakli, otoimmün hst.)
- Genetik faktörler (kemokin reseptörü CCR5 eksikliği)
- Ağır kas güçsüzlüğü + ensefalit
- Alkolizm
- DM
- Hipertansiyon
- Serebrovasküler hastalık
- Böbrek hastalığı
- Erkek cinsiyet (hafif yüksek)

**Mortalite:
%10**

BNV - Nöroinvazif Hastalık

■ Menenjit ve Ensefalit

- Ateş, baş ağrısı, fotofobi, ES+ ve anormal BOS bulguları → menenjit
- Konfüzyon, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgular → ensefalit
- Mikst olabilir
- Menenjit genelde ~35 y, ensefalit ~70 y
- Ensefalit: %12-80 tremor, mortalite %8-14
 - Rijidite, bradikinezi, postural instabilite %60 myoklonus %30
 - Fonksiyonel ve kognitif bozukluk

BNV - Nöroinvazif Hastalık

■ Akut flask paralizi (AFP)

- Spinal kord tutulumu ile bir veya daha fazla ekstremitede asimetrik kuvvetsizlik ve paralizi
- Guillain-Barre Sendromu, ancak genellikle anterior boynuz hücre tutulumu
- Duyu kaybı yok
- Kranial sinir tutulumu
- Arefleksi, hiporefleksi
- Barsak ve mesanede fonksiyon kaybı
- Solunum kaslarının tutulumu-solunum yetmezliği
- AFP hastalığının erken döneminde olur ve **ensefalite de menenjite de eşlik edebilir**

BNV - Nöroinvazif Hastalık

■ Akut flask paralizi

- 1/3: neredeyse tam güç kazanır
- 1/3: ılımlı iyileşme
- 1/3: iyileşme olmayabilir

- İyileşme çoğunlukla 6-8 ayda
- Başlangıçta şiddetli ve derin paralizisi olan hastalar iyileşebilir
- Kuadripleji ve solunum yetmezliği: yüksek morbidite ve mortalite

Diğer tutulumlar - Komplikasyonlar

- Koryoretinit, retinal hemoraji, vitrit, iridosiklit, okluziv vaskülit, uveit, optik nörit
- Rabdomyoliz
- Hepatit ve pankreatit
- Santral diabetes insipidus
- Myokardit
- Myozit
- Orşit
- Fatal hemorajik sendrom: Çoklu organ yetmezliği ve purpuralar

BNVİ - Laboratuvar Bulguları

- Anemi ve lökositoz %40
- Trombositopeni %15
- Hiponatremi %35-50
- Hipokalemi %13
- Karaciğer fonksiyonlarında bozulma %20
- SSS tutulumu:
 - BOS'ta lenfosit hakimiyeti- pleositoz (<500 hücre/microL)
 - Artmış protein (<150 mg/dL)
 - Normal glukoz

BNVİ- Nörofizyolojik İnceleme

• EEG:

- Ensefalit- sıklıkla frontal ve temporal bölgelerde diffüz nonspesifik yavaş dalga

• EMG:

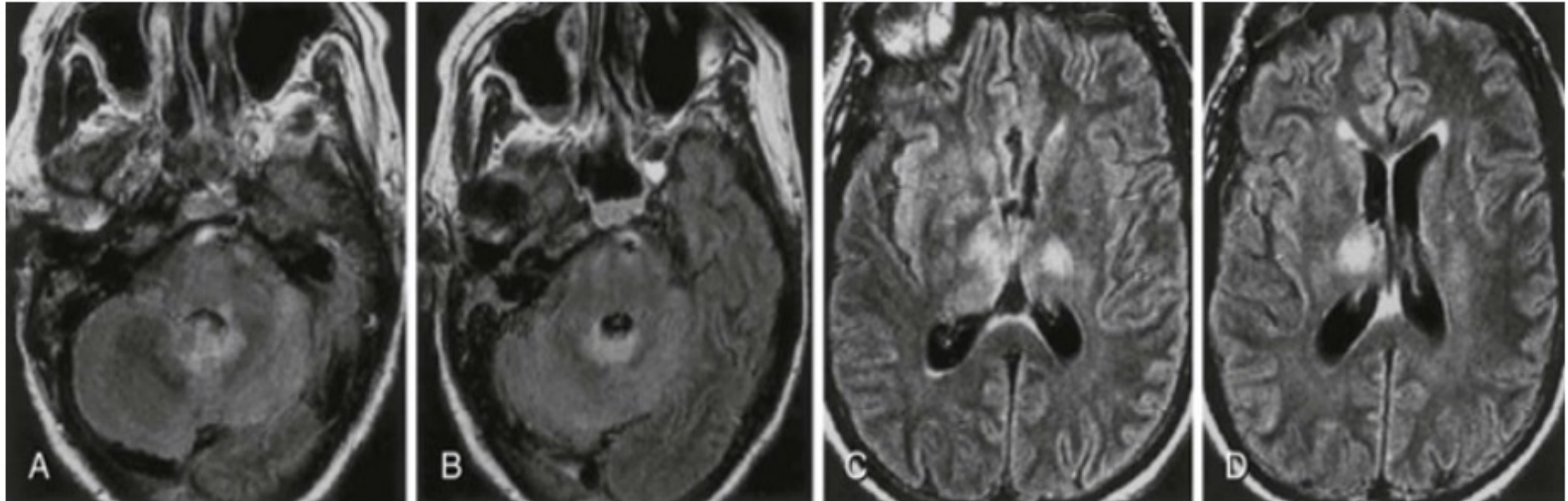
- AFP bulguları: normal duyuşal sinir aksiyon potansiyelleri ve sinir iletim hızları, yaygın fibrilasyon potansiyelleri ve normal veya azalmış değişken motor aksiyon potansiyelleri

BNVİ - Görüntüleme Bulguları

■ MSS tutulumu

- BT: akut hastalık bulgusu yok
- MR: erken dönemde normal
 - difüzyon ağırlıklı görüntülerde izole difüzyon kısıtlılığı;
 - FLAIR görüntülemeye ve T2 ağırlıklı görüntülemeye beyinde ve beyin sapında sinyal yoğunluğunun artması;
 - meningeal tutulum; ve omurilik, kauda ekin ve sinir kökü tutulumu
 - bazal ganglionlar, talamus, kaudat çekirdeklerde hiperintensite

BNVI - MR



BNVİ - Tanı

- **Akla gelmesi önemli !** (Endemik bölgelerde, yaz ve sonbaharda, açıklanamayan ateş ve SSS enfeksiyonu olgularında)
- Altın standart virüsün kandan izolasyonu
 - Rutinde kullanılmaz
- Seroloji
 - ELISA , IFA
 - BOS IgM pozitifliği
 - IgM ve IgG'de 4 kat artış
- PCR : BOS, doku veya diğer vücut sıvılarında
 - Spesifisite yüksek, sensitivite düşük
- Plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT): çapraz reaksiyon ihtimali nedeniyle

BNVİ - Ayırıcı Tanı

- Virüs, spiroket ve diğer kene kaynaklı infeksiyonlar
 - Son seyahat ve/veya maruziyet öyküsü
 - Coğrafi bölge ve potansiyel maruz kalma yolları/vektörleri
- Varicella-zoster virus (VZV) ensefaliti
- Herpes simplex virus (HSV) ensefaliti
- Endemik bir bölgeye yakın zamanda seyahat eden bir hastada Dang virüsü
- Enterovirus menenjit ve ensefaliti
- Lyme Hastalığı
- İnsan "ehrlichiosis"
- Bakteriyel menenjit

Batı Nil Ateşi- Tedavi

- Destek tedavisi ve komplikasyonların tedavisi
- Ribavirin:
 - in vitro veri, olgu sunumu, diğer flaviviruslerle çalışmalar
- Kortikosteroid:
 - olgu sunumu, diğer flaviviruslerle çalışmalar
- İmmun globulinler -IVIG
 - olgu sunumu, klinik çalışma
- Interferon:
 - in vitro veri, olgu sunumu, klinik çalışma

Batı Nil Ateşi - Korunma

- İnsanda koruyucu aşı yok
- **Atlarda Aşılama**
 - inaktif, canlı-attenüe rekombinant ve kimerik aşılar
- **Sivrisineklerin kontrolü**
 - Sivrisinek çoğalma alanları (durgun sular, su birikintileri, vb) ortadan kaldırılmalı
 - Larvasidler
 - Kamyonlarla havaya insektisit sıkılmalı

Batı Nil Ateşi - Korunma

- Kişisel korucu önlemler ve yaşam alanlarında düzenlemeler
- Sivrisinek kovucular:
 - Giysilere permetrin sprey
 - Deriye %10-35 DEET (N,N-diethyl-3-methylbenzamid) içeren solüsyonlar
 - Pikaridin, PMD [P-mentan-3,8-diol] veya IR3535
- Yatan hastalarda standart infeksiyon kontrol/izolasyon önlemleri
- Kan ve kan ürünlerinin taraması
 - BNV PCR
 - 2003 yılında ABD başladı, nadiren düşük viremi ve granülosit gibi ürünlerde taramadığından tespit edilemeyebilir

BNV - AŞI ÇALIŞMALARI

- ChimeriVax-WN02: 45 sağlıklı yetişkin canlı, zayıflatılmış bir rekombinant sarı humma 17D virüsü bazlı aşı ile aşılanmış
- Tüm denekler, tek bir enjeksiyondan sonra nötrleştirici antikorlar geliştirmiş
- Aşı, iyi tolere edilmiş.
- Deneklerin büyük çoğunluğu ayrıca West Nil virüsü antijenlerine spesifik CD4 + proliferatif ve CD8 + sitotoksik T-hücre yanıtları gelişmiş.
- Daha büyük çaplı bir faz II deneyi daha sonra, bu şimerik aşının, > 65 yaşlarındaki bireyler dahil, yetişkinlerde güvenli ve immünojenik olduğunu göstermiş

Monath TP, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(17):6694
Biedenbender R, et al. J Infect Dis. 2011;203(1):75.
Dayan GH, et al. Vaccine. 2012 Oct;30(47):6656-64.

BNV - AŞI ÇALIŞMALARI

- Premembran ve zarf glikoproteinlerini şifreleyen bir DNA aşısı 15 sağlıklı erişkinde açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiş.
 - On iki denek, üç doz aşılama programını tamamlamış
 - Bütün denekler 32 haftalık izlemeyi tamamlamış. Aşılama çizelgesini tamamlayan bütün deneklerde BNV'ne nötralize edici antikor tespit edilmiş.
 - Aşı güvenli ve iyi tolere edilmiş.

BNV - AŞI ÇALIŞMALARI

- Canlı zayıflatılmış kimerik virüs aşısının, yaşlı erişkinlerde bile faz 1 klinik çalışmalarında güvenli, iyi tolere edildiği ve immünojenik olduğu bulunmuş.
- Bu aşı, bir dang-4 virüsünün prM ve E yapısal protein genlerinin, WC virüsü 99 suşunun karşılık gelen yapısal protein genleri ile çevrilmemiş bölgedeki 30-nükleotid silme ile değiştirilmesi suretiyle yapılmış.

Pierce KK, et al. J Infect Dis. 2017;215(1):52.

Durbin AP, et al. Am J Trop Med Hyg. 2001;65(5):405.



*Teşekkür
ederim*

ayse.batirel@sbu.edu.tr
aysebatirel@yahoo.com