

Batı Nil Virusu: Ne Durumdayız? Beklenenler

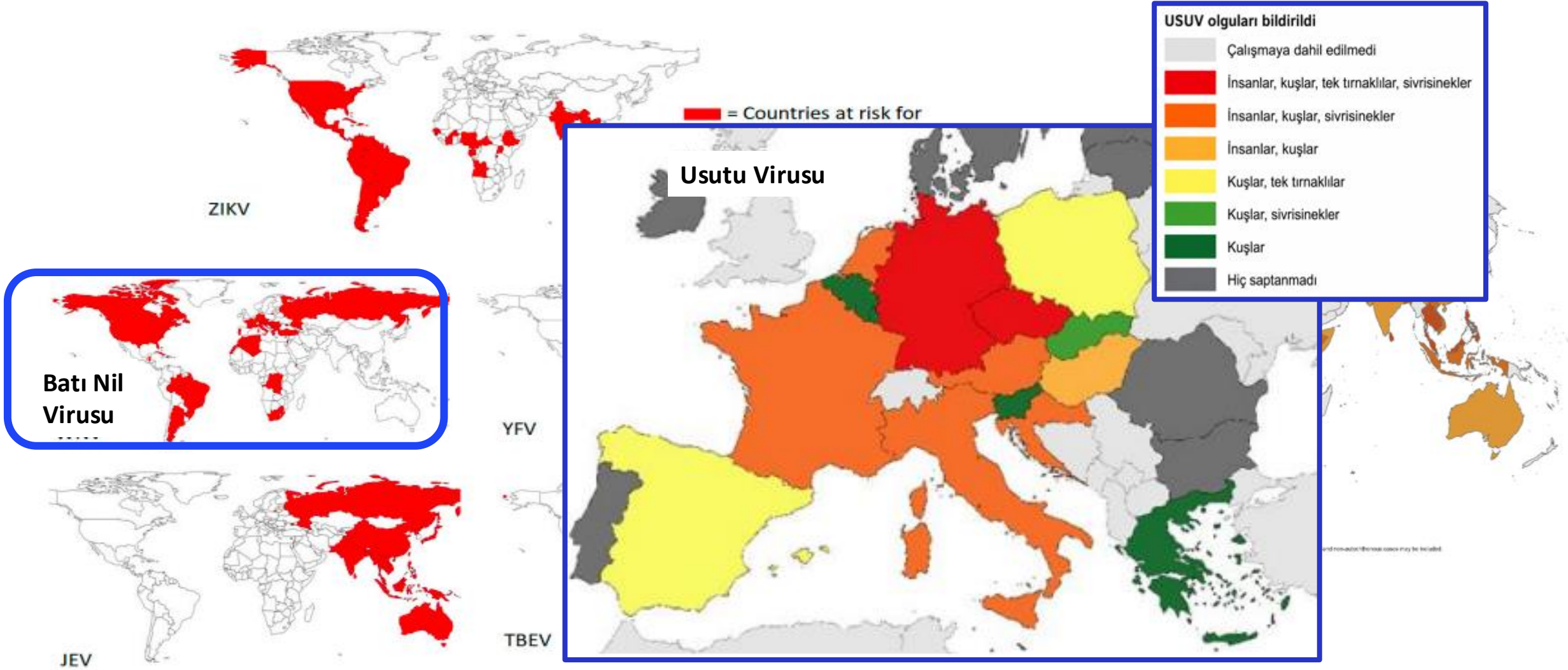
Serap Şimşek-Yavuz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi



Batı Nil Virusu: Ne Durumdayız? Beklenenler

- **Ne durumdayız?**
 - Epidemiyolojisi
 - Klinik görünüşleri
 - Tedavisi
 - Korunma
- **Beklenenler?**

Flaviviruslar



Dutta S.K. *Viruses* 2023, 15, 860. <https://doi.org/10.3390/v15040860>

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>

https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/images/20240730151155_Dengue_12_months_rate.png

Batı Nil Virusu Yaşam Döngüsü

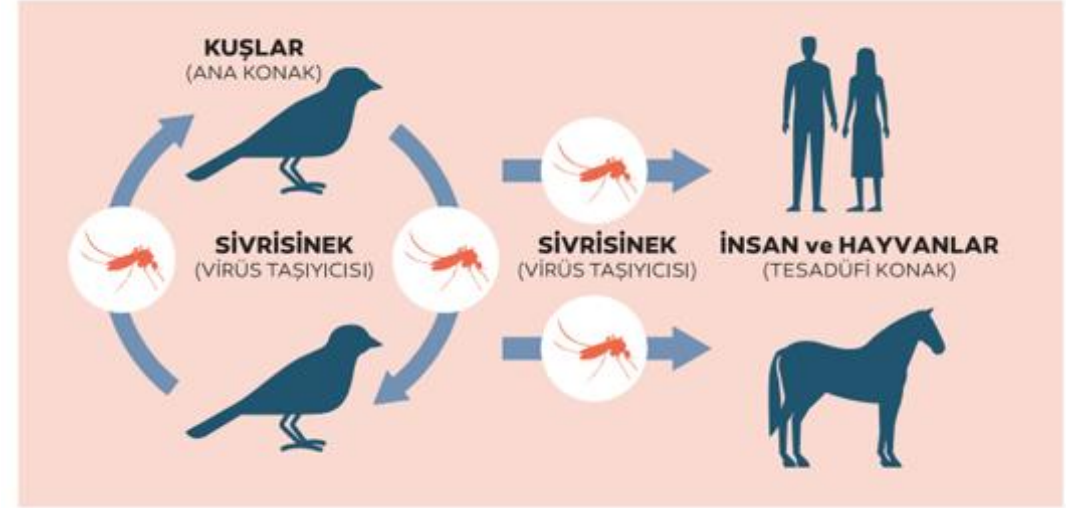
Kuşlarda idame

- 300 tür infekte olabilir
- Genelde asemptomatik
- Türkiye, İstanbul göç yolu



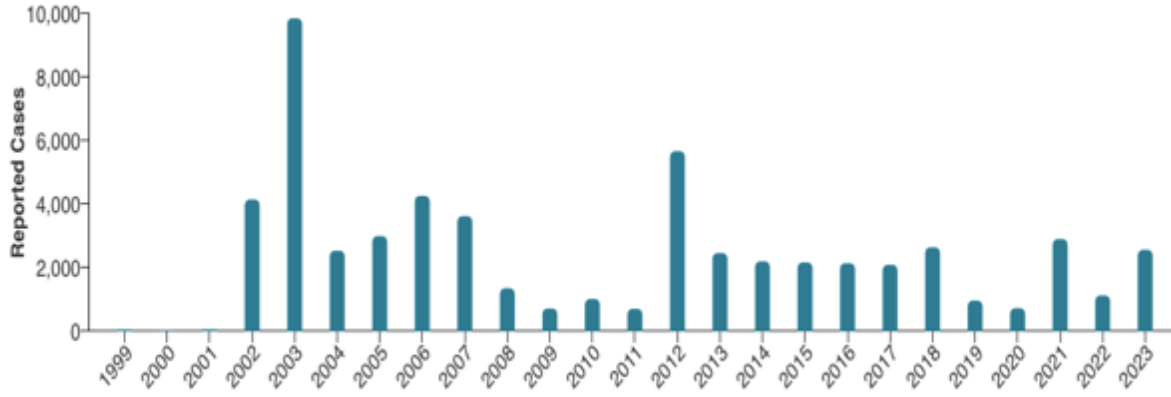
Ana vektörü

- *Cx. p. pipiens*
(USUV ve BNV)



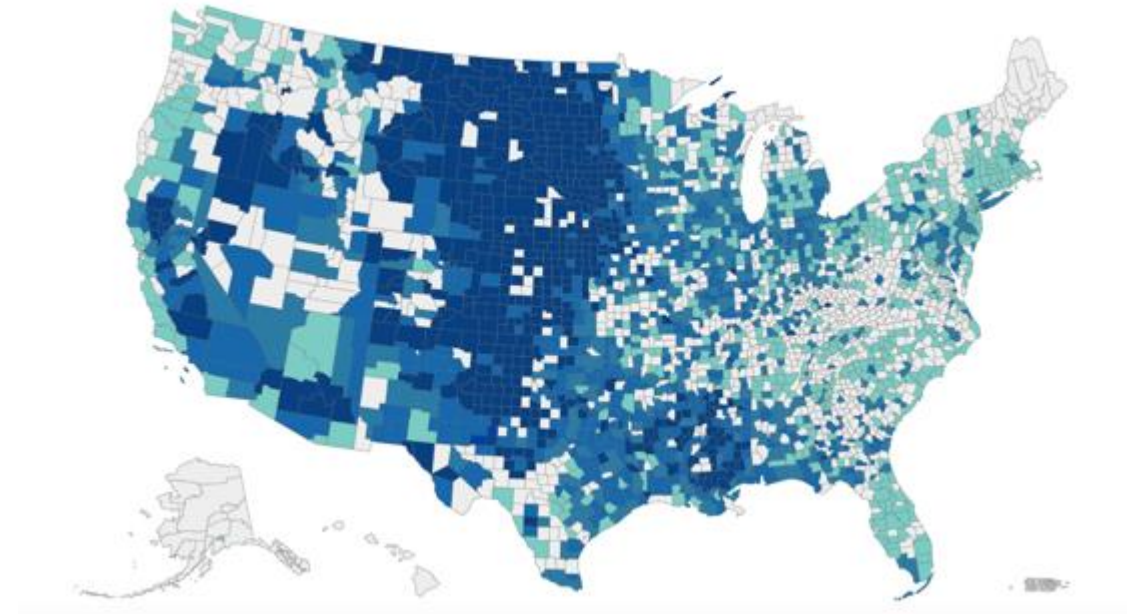
- Transfüzyonla, organ nakliyle, vertikal yolla bulaşabilir
- İnsanlar arasında bulaşmaz
- Nörotropik: İnsan, kuş, at ve vahşi hayvanlarda
- Mutasyonu az, 8 genetik soy
- İnsanlarda ve atlarda "Soy 1 ve 2" → BNV hastalığı

Batı Nil Virusu İnfeksiyonları-ABD



Yılda 1300 nöroinvazif hastalık/130 ölüm

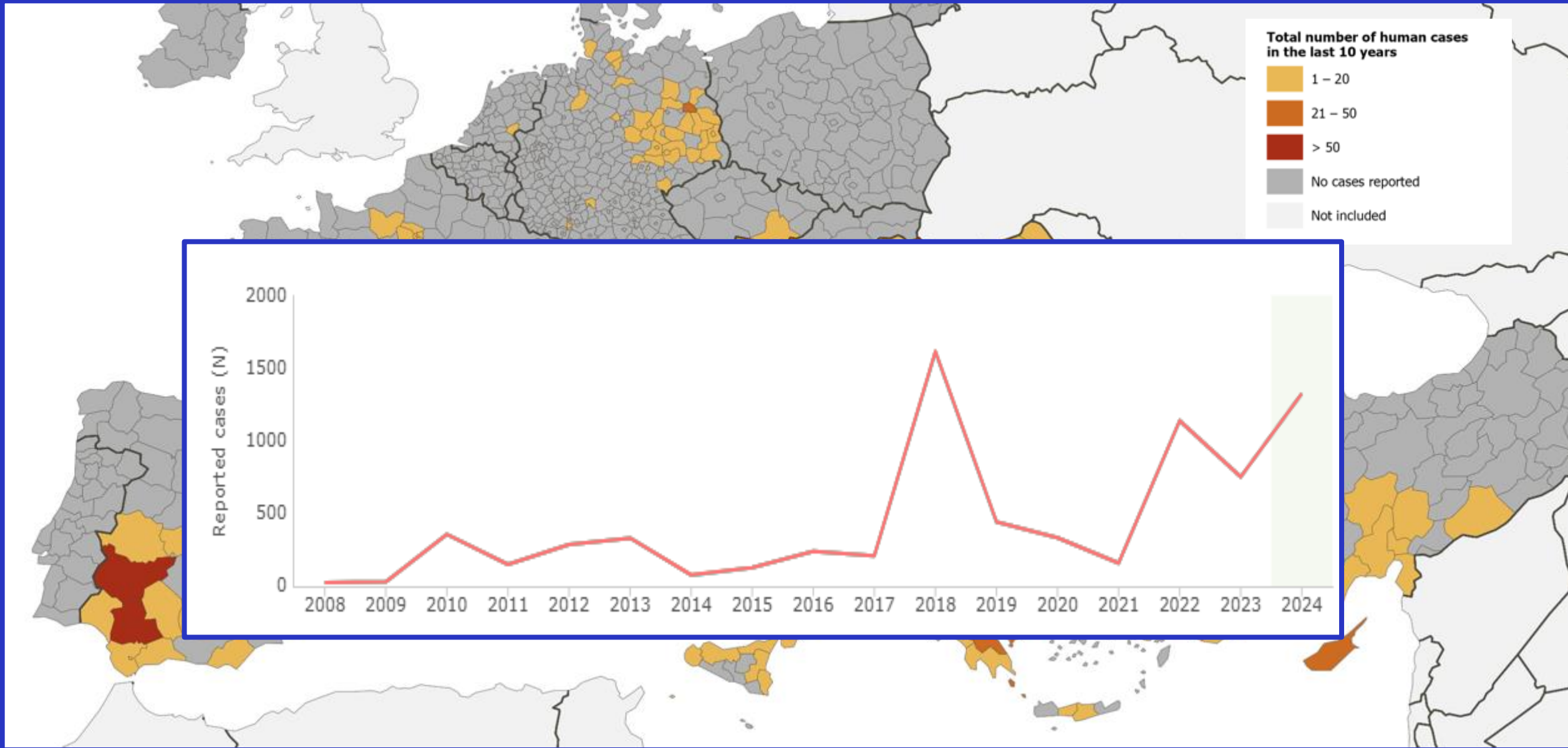
- 1999-2023, 30.000 NİBNVi, 3000 ölüm



Incidence per 100,000 Population

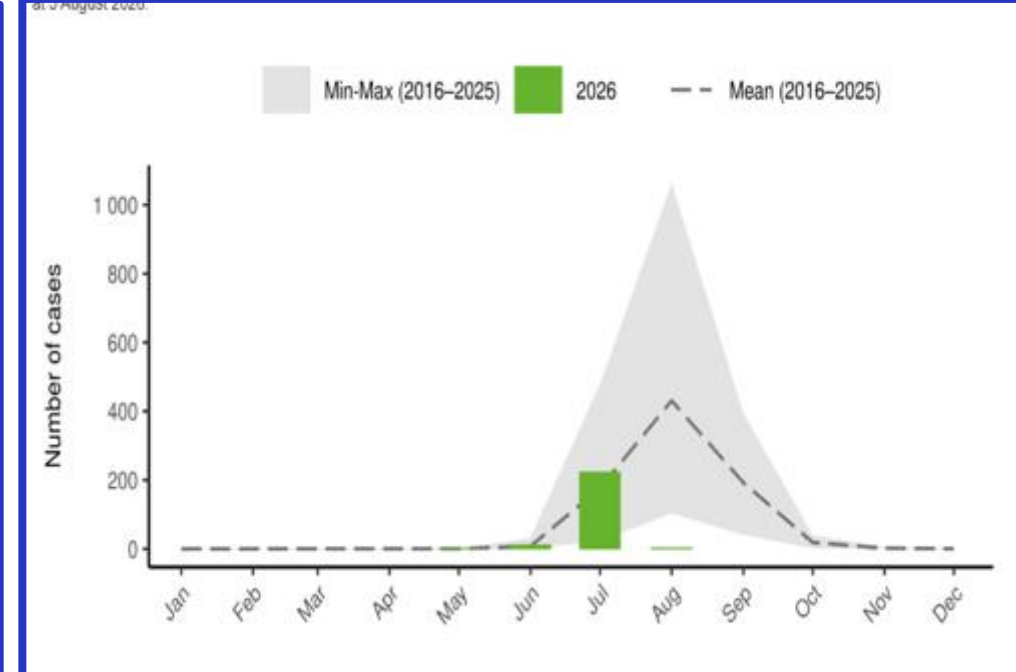
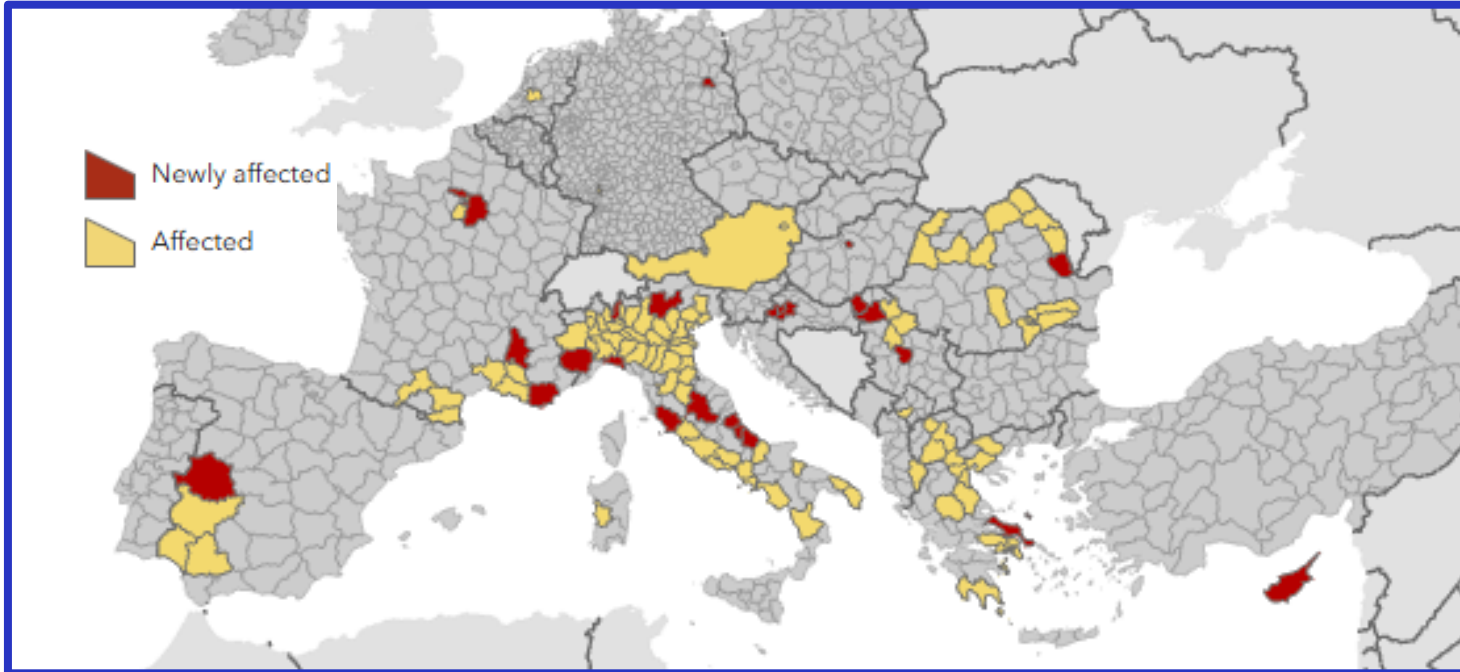
0.01 to 0.16 0.17 to 0.37 0.38 to 1.09 >1.10

Avrupa'da son 10 yılda BNV insan olgularının coğrafi yoğunluğu



Avrupa'da BNV 2026 Sezonu (26 Ağustos)

- 15 ülkede 877 yerel insan olgusu, %74'ü İtalya ve Yunanistan'da
- Son bir haftada 25/124 yeni bölge
- Koşullar uygun, kuş, insan ve atlarda vaka artışı bekleniyor (Ağustos-Eylül pik)
- 2025'te 1.112 olgu, mevcut eğilimle 2026 >2025 olası
- 2024'teki 1.436 ve 2018'deki 2.083 olgu düzeylerine ulaşır mı??



<https://wnv-weekly.ecdc.europa.eu/>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/west-nile-virus-infection/surveillance-and-disease-data/monthly-updates>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc>

Türkiye'de BNVi

- İlk olgular
 - 2003 İzmir: Renal nakilli hastada nöroinvazif BNVi (NiBNVi)
 - 2009 Ankara: 2 NiBNVi olgusu, 40y, AML/KİT/GVHD; 62 y, kmd yok
- İlk salgın: Ağustos 2010, Manisa ve çevresi, 47 olgu
- İstanbul'un ilk olgusu: Eylül 2017, İTF
- İstanbul'un ilk BNVi Salgını-2019
- TR (İstanbul dahil) en büyük salgın: 2024

Başaran S. XIX KLİMİK Kongre Kitabı 2018; P222

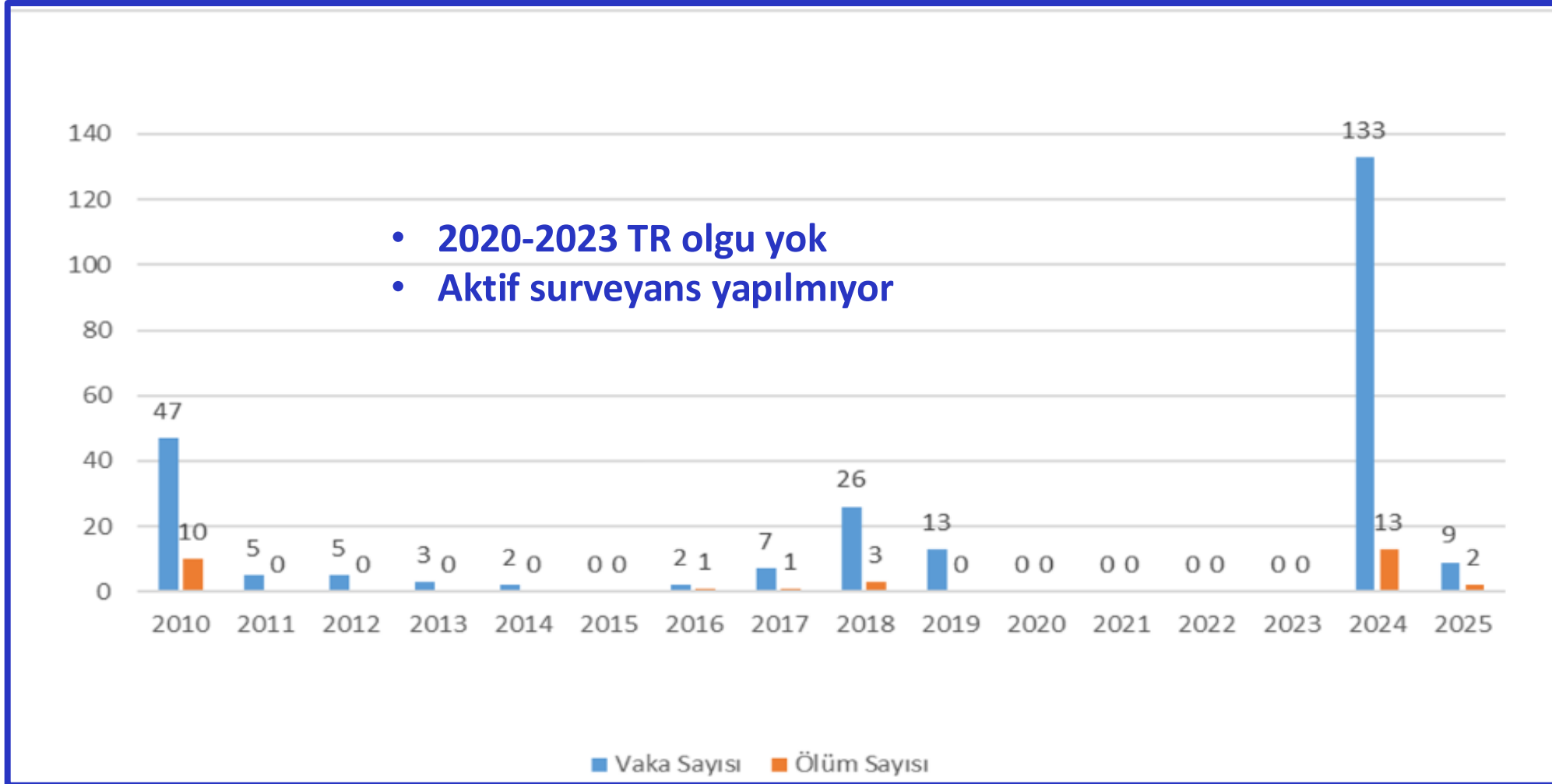
Ergünay K. Mikrobiyol Bul. 2011 Apr;45(2):381-3

Kubar A. Haematologica 2009; 94 (Suppl 2, <https://doi.org/10.3324/%25x>

Ergünay K. Journal of Microbiology and Infectious Diseases 2014; S22-S31JMID doi: 10.5799/ahinjs.02.2014.S1.0138

Kalaycıoğlu H. Euro Surveill 2012;17(21):pii=20182; <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20182>

Türkiye Batı Nil Olguları, 2010-2025

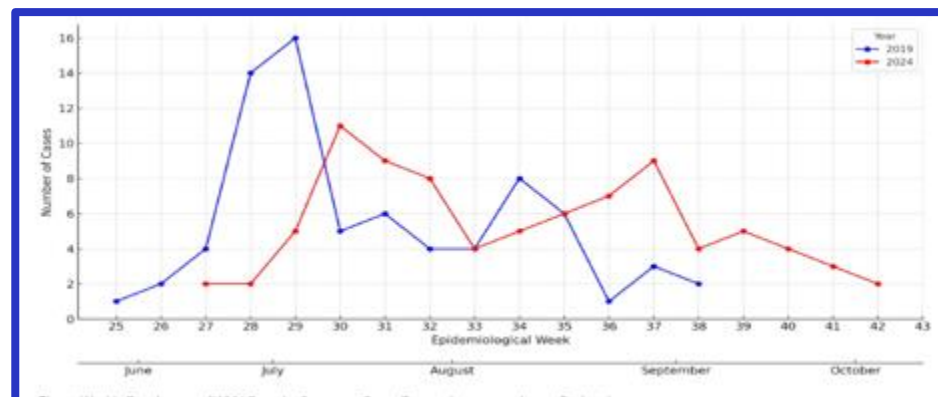
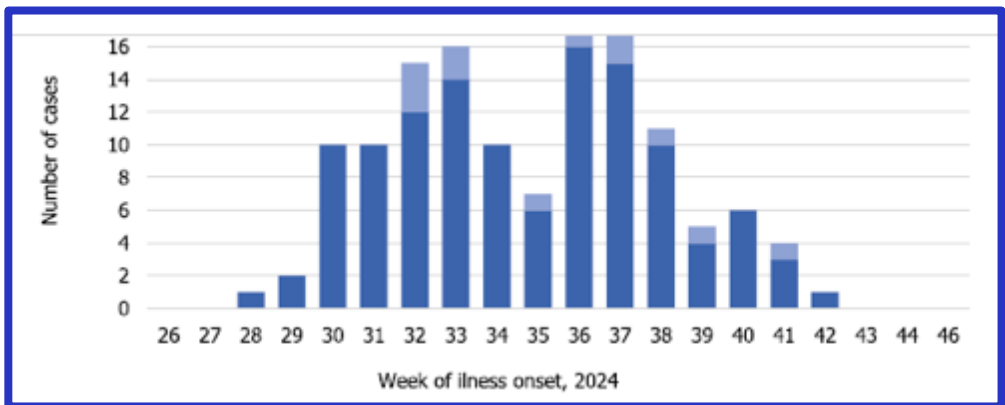
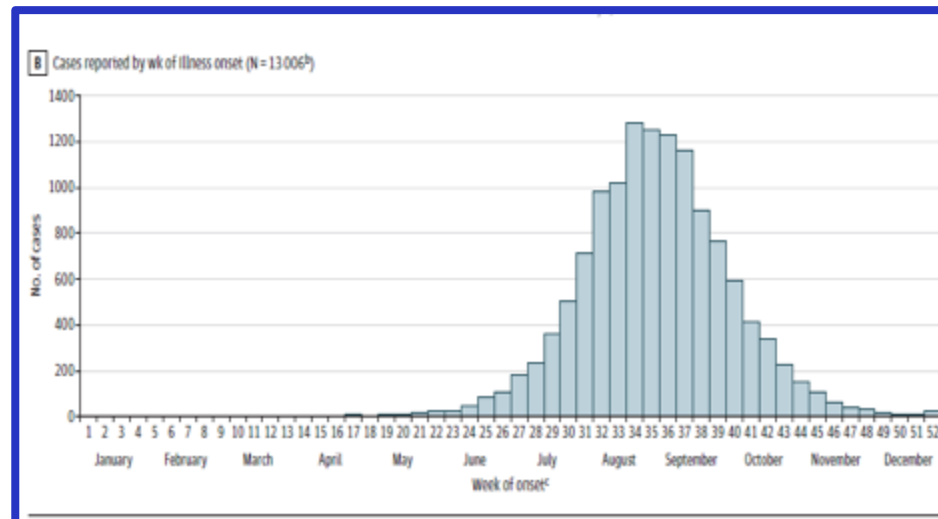
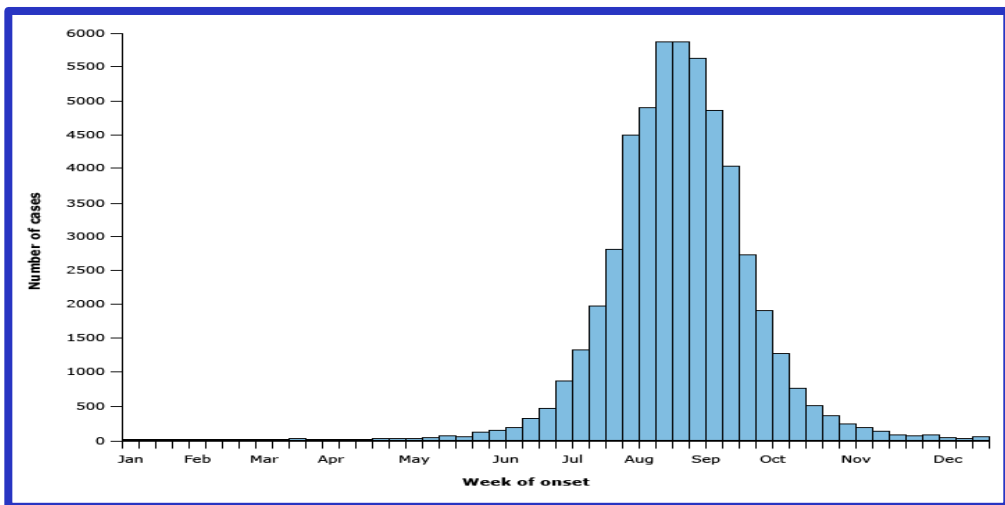


BNV Salgınlarında Bölgelere Göre Dağılım

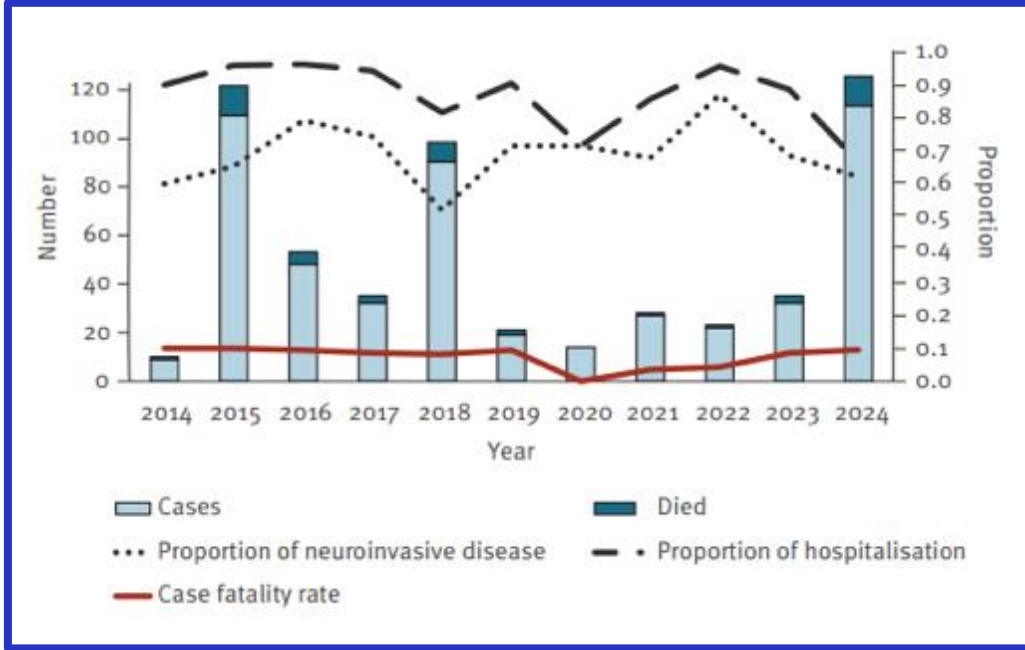


BNVİ Mevsimi

- Haziran-Ekim: Pik Ağustos-Eylül
- Küresel ısınmayla mevsim de bölge de genişliyor!!!
 - Almanya 2018'de, Hollanda 2020'de ilk olgularını bildirdi



Batı Nil Virusu İnfeksiyon Sıklığındaki Yıllık Değişimler



İsrail 2024 BNVi Piki

- Mayıs 2024'ta aşırı yağış (6.8 ml vs 1991-2017:0.9 ml) + Haziran 2024'te aşırı sıcaklar (2024 Haziran 31.5 °C vs 1991-2020 + 28.5°C)

nature communications



Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-45290-3>

Contribution of climate change to the spatial expansion of West Nile virus in Europe

Received: 27 June 2023

Accepted: 18 January 2024

Published online: 08 February 2024

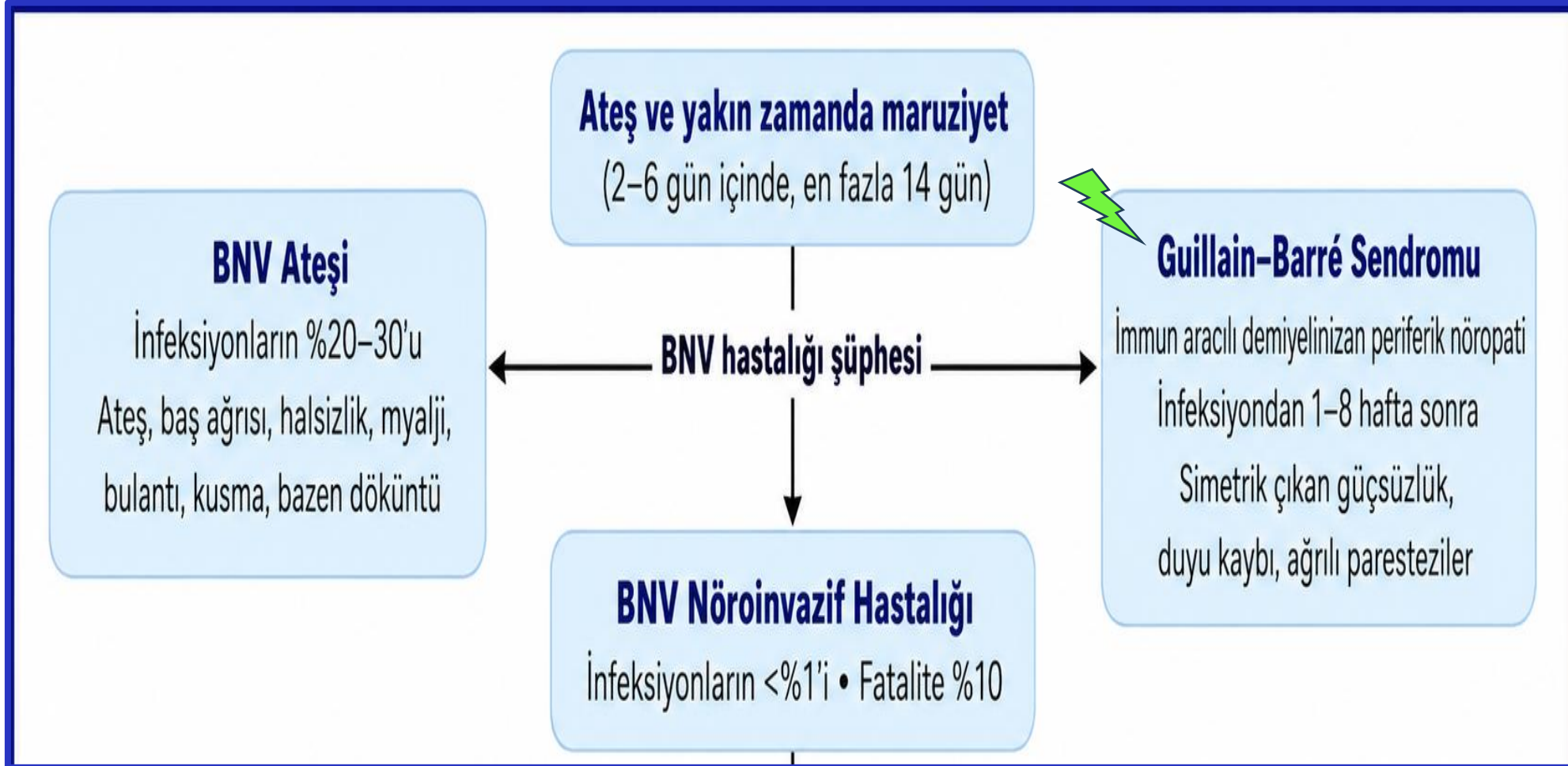
Check for updates

Diana Erazo ¹, Luke Grant ², Guillaume Ghisbain^{1,3}, Giovanni Marini ⁴, Felipe J. Colón-González⁵, William Wint ⁶, Annapaola Rizzoli⁴, Wim Van Bortel ^{7,8}, Chantal B. F. Vogels ⁹, Nathan D. Grubaugh ^{9,10}, Matthias Mengel¹¹, Katja Frieler ¹¹, Wim Thiery ² & Simon Dellicour ^{1,12} ✉

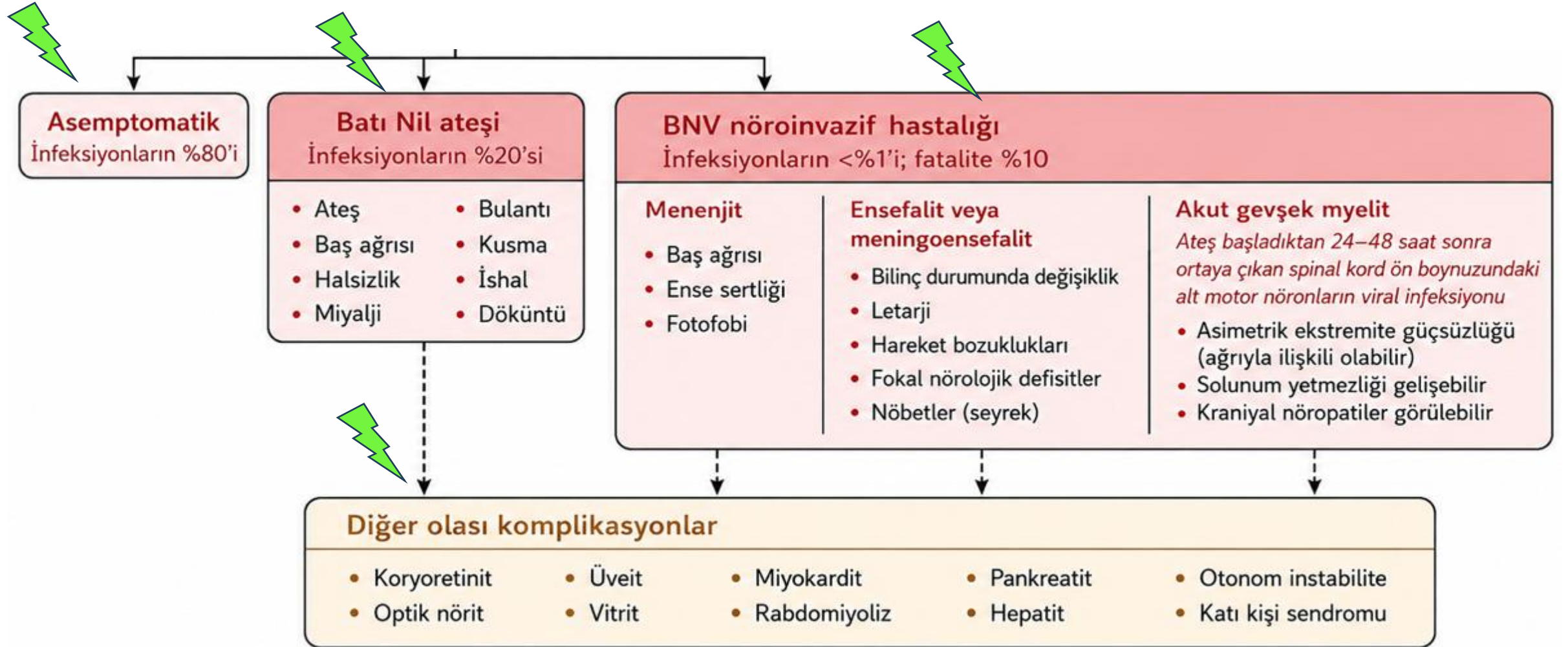
West Nile virus (WNV) is an emerging mosquito-borne pathogen in Europe where it represents a new public health threat. While climate change has been cited as a potential driver of its spatial expansion on the continent, a formal evaluation of this causal relationship is lacking. Here, we investigate the extent to which WNV spatial expansion in Europe can be attributed to climate change while accounting for other direct human influences such as land-use and human population changes. To this end, we trained ecological niche models to predict the risk of local WNV circulation leading to human cases to then unravel the isolated effect of climate change by comparing factual simulations to a counterfactual based on the same environmental changes but a counterfactual climate where long-term trends have been removed. Our findings demonstrate a notable increase in the area ecologically suitable for WNV circulation during the period 1901–2019, whereas this area remains largely unchanged in a no-climate-change counterfactual. We show that the drastic increase in the human population at risk of exposure is partly due to historical changes in population density, but that climate change has also been a critical driver behind the heightened risk of WNV circulation in Europe.

- Elverişli ekolojik kuşullara ek olarak tarım arazilerinin genişlemesi de BNVi lokomotifi

Kimlerde BNV İnfeksiyonundan Kuşkulanılmalı?



Batı Nil Virusu İnfeksiyonunda Klinik Görünümler



Türkiye Batı Nil İnfeksiyonu Olguları-2010-2025

Çalışma	Olgu Sayısı	Yaş Ort	Erkek %	Nöroinvazif *%	Sekel %	Ölüm%***
2010, İlk Salgın, Manisa, Ege, Orta-Anadolu	47	58	68	85		21
TR-2024 Salgını, Çoban SC	133	60	72	59		10
2024 olguları, Alhan Ö	51	63	75	94	51**	18
TR, İst 2019-2024 Salgını, Güner, AE	159	53	65	51		6
2019 Olguları, Kapmaz M	17	63	65	100	47**	6
TR 2010-2025	252					12

*%11-82 meningoensefalit, %26-39 ensefalit, %2-12 menenjit, %6-14 AFP, %18MR pozitifliği

**%39 hareket bozukluğu (tremor, bradikinezi, vb), %41Ataksi, Alt ekstremitte parezisi, parkinsonizm, işitme kaybı, görme kaybı (retinit), denge sorunu, bradikinezi

*** Ölüm risk faktörü: Yaş, sekonder bakteriyel inf

Nöroinvazif Batı Nil Virusu İnfeksiyonu için Risk Faktörleri

- ≥ 50 yaş
- **İmmünosupresyon**
 - Alkolizm
 - DM, Hipertansiyon
 - Serebrovasküler hastalık
 - Böbrek hastalığı
 - Erkek cinsiyet (hafif yüksek)
 - Genetik faktörler (kemokin reseptörü CCR5 eksikliği)

Risk of Severe Arboviral Disease in Patients Receiving B Cell-Depleting or Modulating Medications

AUG. 11, 2026

AT A GLANCE

- Distributed via the CDC Health Alert Network
- August 11, 2026
- CDCHAN-00532



B hücre işlevini Etkileyen İlaç Kullananlarda Ağır Arboviral Enfeksiyonlar

ANTI CD20 MAB KULLANANLAR



- Rituksimab
- Okrelizumab
- Ofatumumab
- Ublituximab
- Obinutuzumab
- İbritumomab tiuksetan



SONUÇ



Ağır hastalık
(%40 mortalite, uzun süreli nörolojik sekeller)



Kronik / nörodejeneratif ensefalit



Ölüm

EN SIK SAPTANAN ARBOVİRUSLAR



- Batı Nil virusu (WNV)
- Doğu at ensefaliti virusu



- Powassan virusu
- Jamestown Canyon virusu



- La Crosse virusu
- Cache Valley virusu
- Potosi virusu

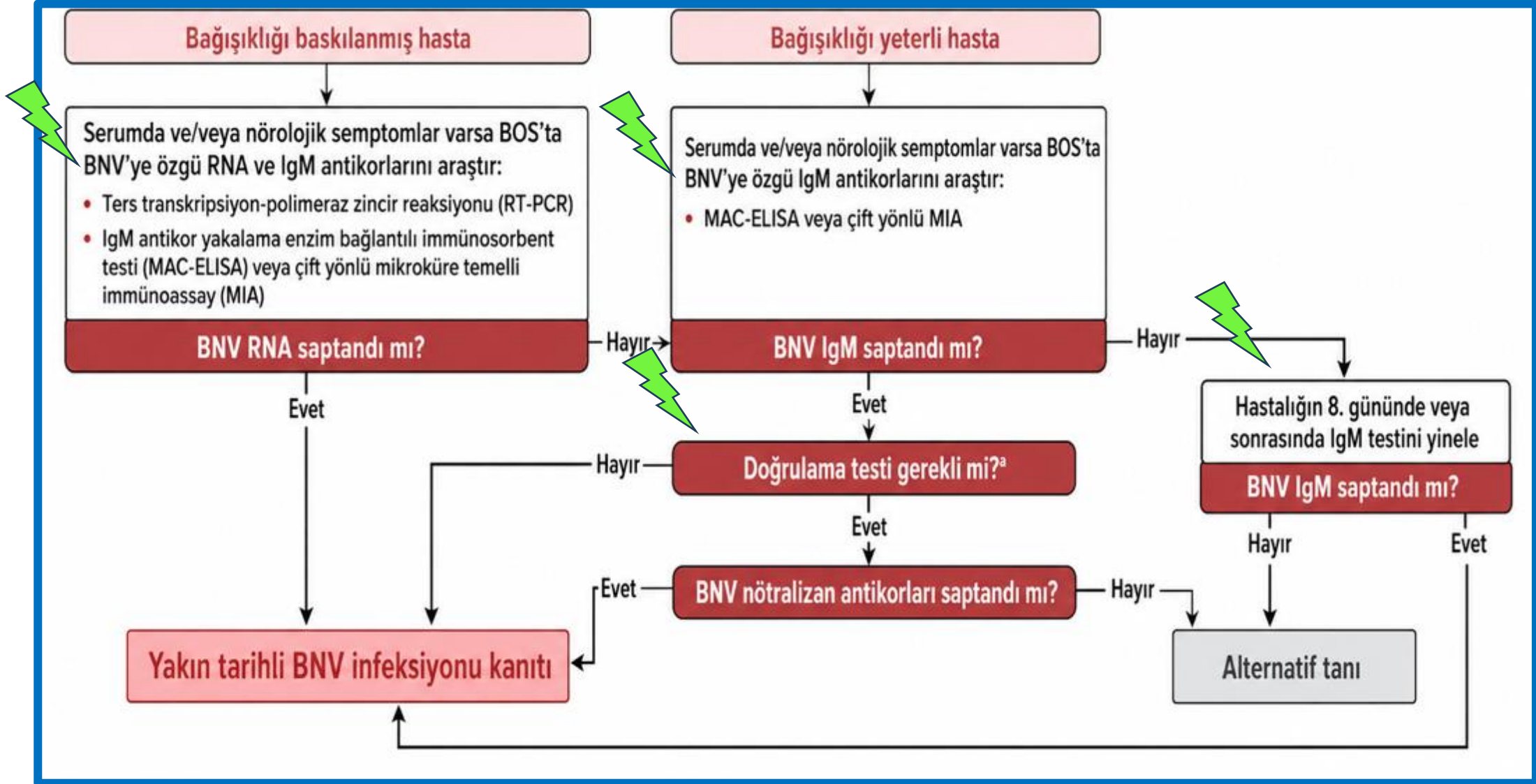


Antikor üretimi sorunu → Serolojik test yerine moleküler test
Aşı ve ilaç yok → Kişisel koruyucu önlemler kritik

İstanbul'un İlk BNVİ Salgını-2019: 17 NİBNVİ Olgusu BOS Bulguları

Hücre sayısı (/μl) (n=14)	244 (35-2000)	≤ 100 (n=8) 100-500 (n=5) > 500 (n=1)
PNL (/μl) (n=14)	74 (0-400)	< 100 (n=11) > 100 (n=3)
Lenfosit (/μl) (n=14)	185 (0-1600)	< 100 (n=11) > 100 (n=3)
Protein (mg/dl) (n=14)	103 (30-235)	<45 (n=3) 45-100 (n=5) >100 (n=6)
Bos glukozu/Kan glukozu (n=14)	0.51 (0.15-0.76)	< 0.5 (n=6)

Batı Nil Virusu Tanı Algoritması (CDC)



Batı Nil Virusu Tanı Algoritması (CDC)

- **PRNT doğrulaması gereken durumlar**
 - **Çapraz reaksiyon riski var mı?**
 - (örn. St. Louis ensefaliti, Powassan, dengue virusu teması)
 - **Atipik ya da olağandışı ağır klinik tablo veya ölüm**
 - **Olağandışı bir bulaşma yolu kuşkusu**
 - Organ nakli, kan transfüzyonu veya laboratuvar maruziyeti
 - **Tipik BNV sezonu (temmuz–ekim) dışında olgu**

Nöroinvazif Batı Nil Virusu İnfeksiyonları Olgu Tanımlamaları-TR

Klinik Tanımlama

- Ateş/ateş öyküsü + biri: 1. Ensefalit 2. Menenjit 3. Akut flask paralizi 4. Myelit 5. Diğer akut santral veya periferik nörolojik disfonksiyon

Epidemiyolojik Ölçütler

- İnsandan insana bulaşma (vertikal, kan transfüzyonu, transplantasyon, anne sütünden)
- Hayvandan insana bulaşma (endemik bölgeye seyahat veya bu bölgede sivrisinek ısırığı)

Laboratuvar Ölçütleri

- Destekleyici Laboratuvar Ölçütleri: Serumda BNV IgM veya idrarda BNV PCR pz
- Doğrulayıcı Laboratuvar Ölçütleri:
 - Kanda veya BOS'ta BNV izolasyonu veya PCR pz
 - BOS'ta BNV IgM pz
 - Serumda BNV IgM ve IgG pz ve IgM ve IgG'nin nötralizasyon pz

Olası Olgu

Nöroinvazif Batı Nil Virusu İnfeksiyonunun Tedavisi

Etkili ilaç yok

- Interferon-alfa – Etkinlik?? Toksisite!! , önerilmiyor
- Ribavirin: in-vitro aktivite, zararlı olabilir, önerilmiyor
- Asiklovir : Önerilmiyor
- IVIG– Özellikle bağışıklığı baskılanmışlarda, etkinlik??
- Yüksek titreli BNV nötralizan antikorlu içeren IVIG: 2019:Faz I/II, randomize, ÇK, ABD, 62 NİBNV olgusu
 - Omr-IgG-am (yüksek titreli anti-WNV antikorlu immunoglobulin) vs IVIG vs SF
 - Ölüm oranları benzer (%31)
- Monoklonal antikor: MGAWN1 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00927953) olgu bulunamadı, 13 olguda plaseboya benzer

Gnann JW. Emerg Infect Dis. 2019 Nov;25(11):2064-2073. doi: 10.3201/eid2511.190537

Boldescu V. Nat Rev Drug Discov 2017; 16, 565–586. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.33>

Martins, IC Pharmaceutics 2022, 14, 2535. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112535>

Colaneri M Open Forum Infectious Diseases 2023; 10 (3): ofad092, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad092>

NİBNVİ Tedavisinde Nötralizan Plazma

- 2024: İsrail, >60 yaş veya 18-59 yaş +immunokompromize, 34 semptomatik BNV hastası (%91 NİBNVİ), Semptomların 6-7.günü
- RKÇ, çift kör, kontrollü
 - Gönüllü donörlerden (BNV nötralizan antikoru $\geq 1:1280$) plazma vs plasebo

Sonuç	Nötralizan Plazma N=22	Plasebo, N=12	RR (%95 CI)
Ölüm+ fonksiyon, %	50	50	0.96, (0.51-1.79)
Ölüm,	9	33	0.33, (0.09-1.15)
Fonksiyonel durum (Barthel İndeksi)	85	78	1.15 (1.05-1.27)
Bilişsel skor (Mini-mental)	25	22	1.24, (1.04-1.47)

Nöroinvazif Batı Nil Virusu İnfeksiyonunun Tedavisi

- Kortikosteroidler – Ölüm ve sekele etkisiz, Etkinlik??
 - 10 kohortun meta-analizinde viral ensefalitlerde sağkalım yararı yok
 - Steroid alan almayan 65 NIVBNV, retrospektif, yararı yok
 - Olgu serilerinde çelişkili sonuçlar
- Klinik öncesi çalışmalar
 - Direkt etkili antiviraller, proteaz, polimeraz inh
 - Human monoklonal antikor WNV-86
 - Tat-beklin (otofaji induksiyonu)
 - Ampligen (TLR-3 agonisti, INF indüksiyonu)

<https://www.cdc.gov/west-nile-virus/hcp/treatment-prevention/therapeutics-review.html>

Boldescu V. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16, 565–586. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.33>

Martins, IC *Pharmaceutics* 2022, 14, 2535. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112535>

Colaneri M *Open Forum Infectious Diseases* 2023; 10 (3): ofad092, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad092>

Nöroinvazif Batı Nil Virusu İnfeksiyonu Prognozu

Mortalite %10

- Menenjitte %2, Ensefalitte %14, AFP'de %13 , >50 yaşta %2, >70 yaşta %21

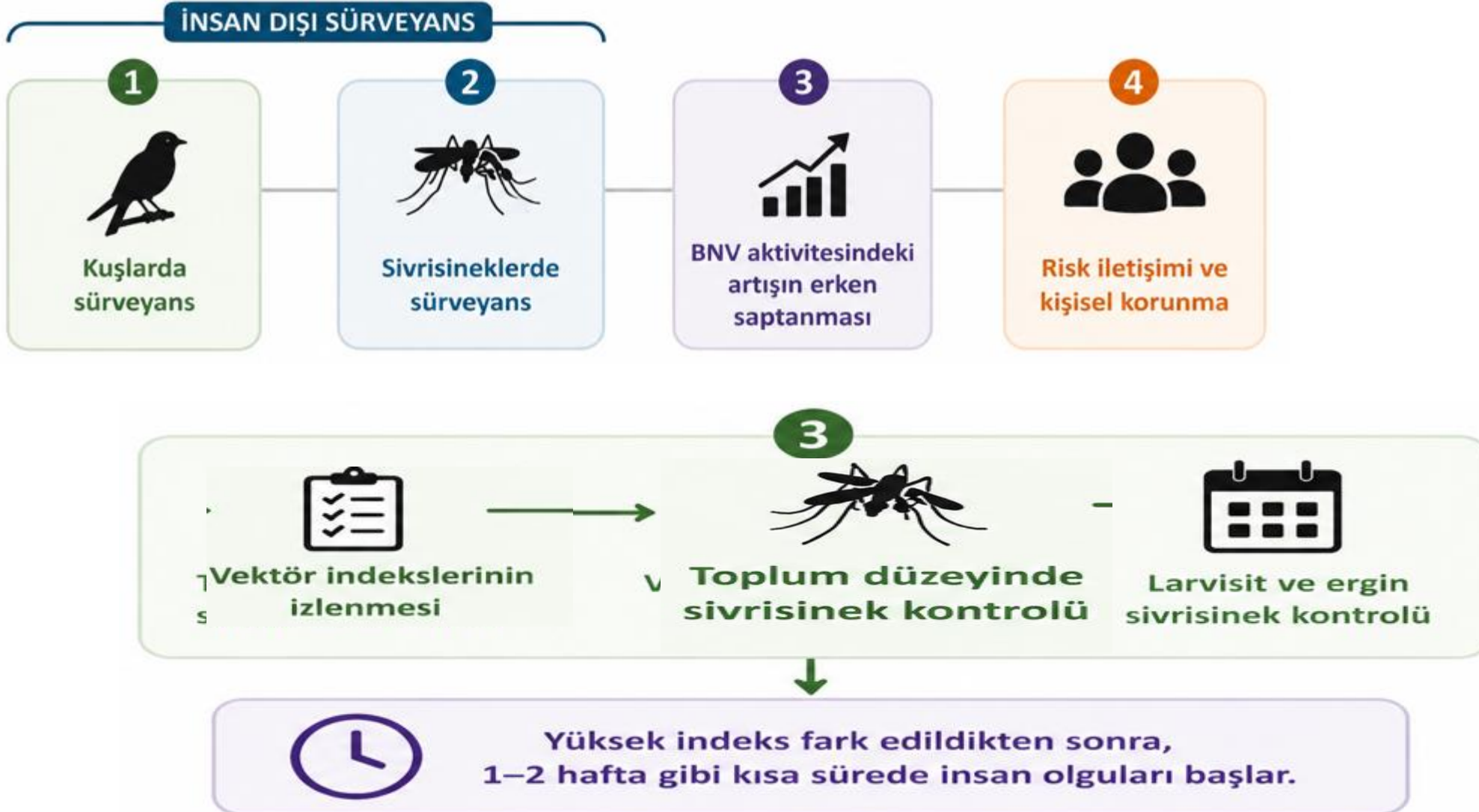
Morbidite

- %30–40'ı, bakım/rehabilitasyona taburcu
- 1.yılda sadece %37'sinde tam iyileşme
 - Fiziksel sekeller: Kas güçsüzlüğü, Yorgunluk, Myalji, Dengesizlik, İşitme-görme kaybı,.
 - Psikolojik sekeller: Bellek kaybı, Depresyon, Konsantrasyon güçlüğü:
 - Sekeller yaşlıda daha çok
- AFP: 2/3'ünde bir yıllık izlemde kas gücünde belirli ölçüde düzelme

Batı Nil Virusu İnfeksiyonlarından Korunma

- Tek sağlık yaklaşımıyla arboviral aktivite ve hastalık için surveyans
- Sivrisinek kontrol programları
- Kişisel koruyucu önlemler ve yaşam alanı düzenlemeleri
- Sivrisinek kovucular: Giysilere Deriye
- Aşılar: İnsanda 4 aşı faz-1'de
- Kan donörlerinin taraması
- Yatan hastalarda standart infeksiyon kontrol önlemleri

Tek Sağlık Yaklaşımıyla Arboviral Aktivite ve Hastalık Surveyansı



Batı Nil Virusu Sürveyansında Entegre Tek Sağlık Yaklaşımını Uygulayan Dokuz Ülke

insanlar, hayvanlar ve sivrisineklerin hedefli sürveyansı ile virus dolaşımının erken saptanması amaçlanıyor

- Avusturya
- Hırvatistan
- Çekya
- Fransa
- Almanya
- Yunanistan
- İtalya
- Hollanda
- İspanya

Kişisel Koruyucu Önlemler ve Yaşam Alanı Düzenlemeleri

- Ruhsatlandırılmış böcek kovucuların kullanılması
- Gün batımından gün doğumuna kadar dış ortamda bulunmaktan kaçınma
- Durgun su birikintilerini ortadan kaldırma
- Pencere ve kapılarda sineklik kullanmak
- Klima kullanma
- Uzun kollu gömlek ve uzun pantolon giyme

BNV İnsan Aşı Çalışmaları

Aşı Türü,Adı, Çalışması	Katılımcı yaşı, sayısı, dozlar	İmmunojenisite	Ciddi istenmeyen etki	ClinicalTrials.gov
Canlı atenüe kimerik aşılar				
WN/DEN4-3'Δ30 (NIAID, NIH) Faz I, 2005 Faz I, 2009 Faz I, 2016	18–50, 56, Tek 18–50, 26, İki (6 ay) 50–65, 28, İki (6 ay)	28. veya 42. günde PRNT ₆₀ titresinde ≥4 kat artışla %55–75 serokonversiyon 2.dozdan sonra %89 serokonv; 28. veya 42. günde PRNT ₆₀ titresinde ≥4 kat artış İlk dozdan sonraki 90. günde %95 serokonversiyon (PRNT ₅₀ ≥1:10)	Yok Yok Yok	NCT00094718 NCT00537147 NCT02186626
ChimeriVax-WN02,sarı humma virus17D omurga (Sanofi Pasteur) Faz II, Bölüm 1, 2009	18–40, 112, Tek	28. günde PRNT ₅₀ titresinde ≥4 kat artış, >%96 serokonversiyon	Yok	NCT00442169
Chir	• Yedi ayrı BNV aşı adayı Faz I veya II'ye ulaşmış olmakla birlikte henüz Faz III etkinlik verisi ve insanlarda ruhsatlandırılmış aşı yok • Aşı çalışmaları zor • Atlar için ruhsatlı inaktive virus aşısı var			NCT00442169 NCT00746798
VRC (NIAID)				NCT00106769
VRC-WNV DNA020-00-VP, 2 Faz I, 2007	18–65, 30, Üç (4 hafta)	3. dozdan 4 hafta sonra katılımcıların >%96'sında nötralizan antikor saptandı (EC ₅₀)	Yok	NCT00300417
Rekombinant alt birim aşısı				
WN-80E (Hawaii Biotech) Faz I, 2009	18–45, 25, Üç (4 hafta)	Yayımlanmadı		NCT00707642
İnaktive tam virus aşıları				
HydroVax-001(Najit Techn) Faz I, 2016'da	18–49, 51, İki (4 hafta)	2. dozdan 15 gün sonra %31–50 serokonv, PRNT ₅₀ ≥20	Yok	NCT02337868
Formalinle (Nanotherapeutics) Faz I–II, ?	≥18, 320, İki (üç hafta), 6.Ay rapel	Tüm dozlar bağışık yanıt oluşturdu; antikor yanıtı rapel dozdan sonra en yüksek düzeye ulaştı	Yok	Kayıt yok

Kan Donörlerinde Mevsimsel BNV Taraması

- 2016-2020'de BNV ve USUV pozitiflikleri
- Geçirenler 4 ay donör olamaz
- TR Donör taraması başlamalı

Country (2016-2020)	Collected donations	Screened donations (%)	WNV positive donations	USUV positive donations
Croatia	957 579	217 047 (23%)	3	Not available
Cyprus	211 885	29 850 (14%)	4	Not available
France	14 635 993	90 223 (1%)	0	0
Greece	2 641 081	215 910 (8%)	23	0
Ireland	700 058	12 705 (2%)	0	Not available
Italy	14 924 494	2 241 555 (15%)	197	6
Luxembourg	113 338	3 920 (3%)	0	Not available
The Netherlands	3 635 827	42 040 (1%)	0	10
Romania	2 008 110	65 146 (3%)	4	0
Slovakia	1 113 021	12 500 (1%)	0	Not available
Slovenia	437 379	56 581 (13%)	0	Not available
Spain	8 384 749	42 321 (1%)	5	Not available
Sub-Total	49 763 514	3 029 798 (6%)	236	16
Austria	2 752 026	Not available	11	29
Czechia	5 871 323	Not available	0	0
Germany	32 531 069	Not available	9	Not available
Portugal	1 570 435	Not available	Not available	Not available
Total	92 488 367	-	256	45

Batı Nil Virüsü: Beklenenler



Coğrafi alan genişleyecek

Kuzeye ve yüksek bölgelere

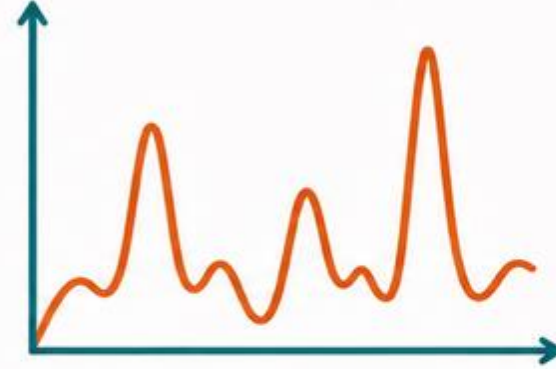


2026'da +6 Avrupa bölgesi
Modellemelere göre 2040–
2060'da Avrupa'daki BNV
riski X5 kat artabilir



Bulaşma mevsimi uzayacak

Mayıs–Kasım

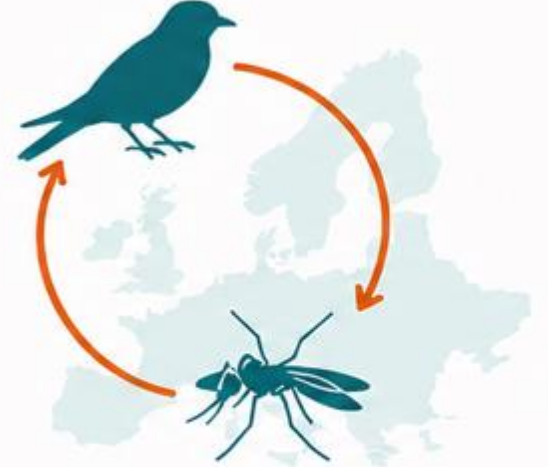


Büyük salgınlar yineleyecek

Yıllar arasında dalgalı



Sıcak ilkbahar+Uygun yağış–
kuraklık örüntüsü+Yoğun
Culex popülasyonu+Duyarlı
kuş toplulukları



Avrupa'da kalıcı dolaşım

Kuş–sivrisinek döngüsü



BNV'nin Avrupa'da kışlayan
Culex sivrisineklerinde
varlığını sürdürebildiği
gösterilmiştir.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10288058/pdf/main.pdf>

Balatsos G. *Parasites Vectors* 17, 286 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06367-6>

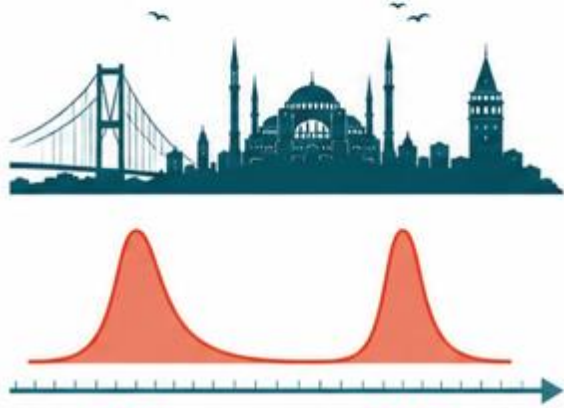
Farooq Z. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;17: 100370; <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100370>

BNV İnfeksiyonları İçin Türkiye’de Beklenenler

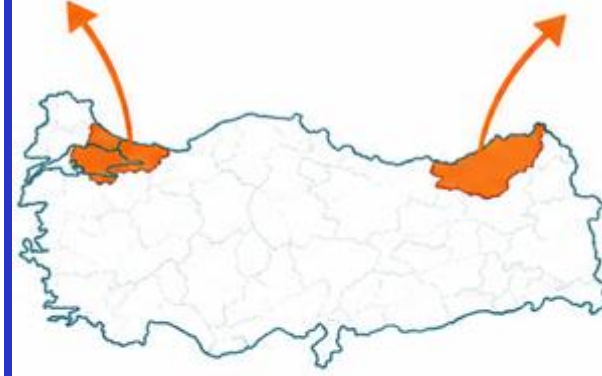


Bulaşma için uygun ekosistem

Karga • *Culex* • Sulak alan • Sıcak yaz



Yineleyen salgınlar devam edecek



Risk alanı genişleyecek

Kuzeybatı ve Kuzeydoğu

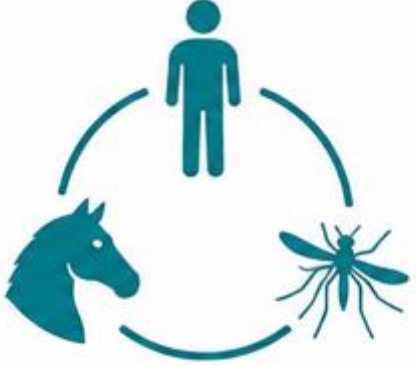


Ağır hastalık yükü artacak

Yaşlı • Komorbid • Nöroinvaziv

BNV İnfeksiyonları İçin Türkiye’de Yapılması Gerekenler

Virus dolaşımının erken tespiti



Entegre Tek Sağlık sürveyansı

İnsan • Hayvan • Sivrisinek



BNV mevsiminde kan taraması



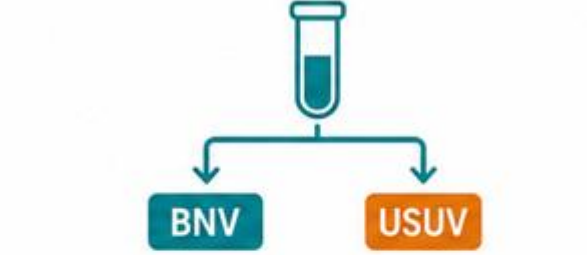
Hedefe yönelik vektör kontrolü

Larva • Erişkin • Toplum



Kişisel korunma önlemleri

Özellikle yaşlı ve bağışıklığı baskılanmışlarda



Tanı testleriyle ilgili yapılacaklar

- Tanı testlerine erişim artırılmalı
- Tanı algoritması güncellenmeli (doğrulama herkese gerekmiyor)
- BNV-USUV ayırımı yapılabilirmeli



Tedavi için RKÇ

Hastaları çalışmalara dahil et

BNV İnfeksiyonları İçin Türkiye’de Yapılması Gerekenler

Türkiye İçin BNV Erken Uyarı Modeli

