



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

[Doktora Tezi]

**BATI NİL VİRÜSÜ'NÜN KONYA İLİNDEKİ GÖRÜLME SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Semih TOKAK
ORCID: 0000-0003-2239-0014

Danışman

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
ORCID: 0000-0002-9316-771X

Bu tez çalışması BAP tarafından 23DR18001 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2024

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında emeği geçen, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden danışman hocam, sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e

Doktora boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Prof. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Metin DOĞAN, Doç. Dr. Fatma ESENKAYA TAŞBENT ve Dr. Öğr. Üyesi Selin UĞRAKLI'ya,

Laboratuvar çalışmalarında yardımını gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Elif GÜLBAHÇE MUTLU'ya ve Arş. Gör. Dr. Fatma Zehra ERBAYRAM'a

Bu çalışmada maddi destek sağlayan Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP Yönetim Birimine (23DR18001 no'lu proje) teşekkürlerimi sunarım. Çalışmam süresince beni hep destekleyen, güvenen ve hayatımın her anında yanımda olan, hayatımın en önemlileri ve en değerlileri annem, babam, kardeşim, eşim ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Semih TOKAK

Aralık 2024

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEZ ONAY SAYFASI	vi
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vii
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TABLolar LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. BNV'nin Sınıflandırılması	5
2.3. BNV'nin Yapısı ve Genomu	6
2.3.1. Yapısal proteinler (SP)	6
2.3.2. Yapısal olmayan proteinler (NSP)	7
2.4. BNV'nin Filogenetik Özellikleri.....	8
2.5. Replikasyon Döngüsü	9
2.6. BNV'nin Yaşam Döngüsü ve Rezervuarları	10
2.7. BNV'nin Biyolojik Vektörleri	11
2.8. BNV'nin Bulaşma Yolları.....	12
2.8.1. Kan yolu ile bulaş.....	12
2.8.2. Organ nakli ile bulaş	13
2.8.3. Anne sütü ile bulaş	13
2.8.4. Transplasental geçiş	13
2.8.5. Laboratuvardan bulaş	14
2.9. BNV'nin Patogenezi	14
2.10. BNV'ye Karşı Oluşan İmmün Yanıt	16
2.11. BNV'nin Klinik Özellikleri.....	18
2.12. Risk Faktörleri.....	19
2.13. BNV'nin Tanısı	21
2.13.1. Serolojik testler	22
2.13.2. Antijen testleri	23
2.13.3. Moleküler testler	24

2.13.4. Hücre kültürü.....	24
2.14. BNV'nin Tedavisi	24
2.15. BNV'ye Karşı Korunma.....	26
2.16. Aşı Uygulamaları	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	29
3.2. Veri Toplama.....	29
3.2.1. Sahadan veri toplama	29
3.2.2. Kan örneklerinin alınması, işlenmesi ve saklanması	29
3.3. Kan Örneklerinde BNV Varlığının Araştırılması	29
3.3.1. IgM ve IgG antikorlarının ELISA yöntemi ile saptanması	29
3.3.2. BNV antikorlarının IIFT yöntemi ile saptanması	32
3.4. Değişkenler.....	35
3.4.1. Bağımsız değişkenler ve tanımlamaları	35
3.4.2. Bağımlı değişkenler.....	36
3.5. İstatistiksel Analiz	37
4.BULGULAR	39
4.1. ELISA ile BNV'ye Karşı Oluşan Antikor Bulguları	39
4.2. IIFT ile BNV'ye Karşı Oluşan Antikor Bulguları	39
4.3. Sosyodemografik Bulguların Değerlendirilmesi	40
4.3. Antikor pozitifliğinin Sosyodemografik ve Sosyoekonomik Değişkenler ile Arasındaki İlişki.....	43
4.4. Bağımsız Değişkenlerin Çok Değişkenli Regresyon Analizi	46
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
6.1. Sonuç.....	55
6.2. Öneriler.....	55
7.KAYNAKLAR.....	57
8.EKLER.....	71
8.1.Etik Kurul Kararı.....	71

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Semih TOKAK'ın "*Batı Nil Virüsü'nün Konya İlindeki Görülme Sıklığının Araştırılması*" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 30.12.2024

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
Jüri Üyesi	Prof. Dr. İbrahim ERAYMAN Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Mahmut BAYKAN Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hatice TÜRK DAĞI Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 15/01/2025 tarih ve 02/07 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL
Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Batı Nil Virüsü'nün Konya İlindeki Görülme Sıklığının Araştırılması başlıklı tez çalışmamın toplam **71** sayfalık kısmına ilişkin, 17.01.2025 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%17** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%20) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

17.01.2025

Semih TOKAK

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

17.01.2025

Semih TOKAK

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ALFV:	Alfuy Virüsü
BNV:	Batı Nil Virüsü
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BSL-3:	Biyogüvenlik Seviyesi 3
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
C:	Kapsid (Capsid)
CCL2:	Kemokin Ligandı 2
CDC:	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CD8:	Cluster of Differentiation 8
CPCV:	Cacipacore Virüsü
CXCL:	Kemokin (C-X-C motifli) Ligandı
DC-SIGN:	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Nonintegrin
DEET:	N,N-dietil-m-toluamid
DENV:	Dengue virüsü
DNA:	Deoksiribonükleik asit
E:	Zarf (Envelope)
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FDA:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
Hİ:	Hemaglutinasyon İnhibisyon
IIFT:	İndirekt İmmunofloresan Test
IFN:	İnterferon
IFN- λ :	İnterferon Lamda
IFN- α :	İnterferon Alfa
IFN- β :	İnterferon Beta
IFN- γ :	İnterferon Gama

IHK:	İmmunohistokimyasal
IL:	İnterlökin
IFITM:	İnterferonla İndüklenebilir Transmembran Proteini
JEV:	Japon Ensefaliti Virüsü
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KKEV:	Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü
KOUV:	Koutango Virüsü
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
MAC-ELISA:	IgM-Antibody Captured-ELISA
MAK:	Membran Atak Kompleksi
MDA-5:	Melanoma differentiation-associated protein-5 (Melanom farklılaşması ile ilişkili protein-5)
MHC:	Majör Uygunluk Kompleksi
MRI:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVEV:	Murray Valley Ensefalit Virüsü
NAT:	Nükleik Asit Testleri
NK:	Doğal Katil Hücreler
OD:	Optik Dansite
OR:	Olasılıklar Oranı (Odds Ratio)
ORF:	Open Reading Frame (Açık okuma alanı)
PRNT:	Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi
prM:	Öncül Zar
qRT-PCR:	Kantitatif Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RIG-1:	Retinoic acid-inducible gene I protein (Retinoik asit İndüklenebilir Gen I proteini)
RT-PCR:	Reverse transcriptase-Polymerase chain reaction (Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RU/mL:	Relatif Ünite/mililitre
SLEV:	St. Louis Ensefalit Virüsü

TLR: Toll Benzeri Reseptör

TOSV: Toskana virüsü

USUV: Usutu virüsü

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1 Katılımcıların cinsiyet, yaş, ikamet yerleri ve eğitim durumuna ait veriler	41
Tablo 4.2. Katılımcıların meslek, gelir, tuvalet konumu, dışarıda kalma süresi ve sinek kovucu kullanımına ait veriler	42
Tablo 4.3. Katılımcıların kronik hastalık, alkol kullanımı, evcil hayvan ve yurt dışında bulunma durumuna ait veriler	43
Tablo 4.4. Antikor pozitifliği ile cinsiyet, yaş, ikamet ve eğitim durumu arasındaki ilişki.....	44
Tablo 4.5. Antikor pozitifliği ile meslek, gelir, tuvalet konumu, dışarıda kalma süresi ve sinek kovucu arasındaki ilişki.....	45
Tablo 4.6. Antikor pozitifliği ile kronik hastalık, alkol kullanımı, yaşama alanında hayvan varlığı ve yurt dışında bulunma durumu arasındaki ilişki.....	46
Tablo 4.7. BNV IgM ve IgG pozitifliğini etkileyen faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. BNV'nin Dünya üzerinde dağılımı	4
Şekil 2.2. Dünya üzerinde 2023 yılında BNV bildirilen ülkelerin dağılımı	5
Şekil 2.3. Japon Ensefalit Virüsü (JEV) antijenik grubu	6
Şekil 2.4. BNV'nin genomik yapısı	8
Şekil 2.5. BNV'nin tanımlanan kökenleri ve saptanan ülkeler	9
Şekil 2.6. BNV'nin doğadaki yaşam döngüsü	11
Şekil 2.7. BNV enfeksiyonunun patogenezi	15
Şekil 2.8. BNV'nin serolojik tanısındaki süreler	23
Şekil 3.1. ELISA yönteminin uygulama basamakları	311
Şekil 3.2. BNV'nin antikor sonuçlarının hesaplanması	322
Şekil 3.3. IIFT metodunun protokolü.....	344
Şekil 4.1. IgM pozitif ve IgM negatif örnek	39
Şekil 4.2. IgG pozitif ve IgG negatif örnek.....	400

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Mikrobiyoloji

[Doktora Tezi]

BATI NİL VİRÜSÜ'NÜN KONYA İLİNDEKİ GÖRÜLME SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Semih TOKAK

Konya-2024

Batı Nil virüsü (BNV) Flaviviridae ailesi içinde yer alan sivrisinek kaynaklı nörotropik tek sarmallı RNA bir virüstür. BNV, insanlarda, atlarda, kuşlarda ve diğer yabani türlerde hafif ateşten şiddetli, ölümcül nöroinvazif hastalığa kadar değişen hastalıklardan sorumlu önemli bir zoonotik virüstür. Keşfedildiği günden bu yana, Antarktika hariç tüm kıtalarda çok sayıda insan ve hayvan hastalığı salgınına neden olmuştur. Ülkemiz gerek coğrafi konum açısından gerekse ekolojik özellikleri nedeniyle vektör kaynaklı birçok virüs ile vektörlerinin yaşam döngüleri içinde bulunmaktadır. Bu çalışmada, Konya ilindeki BNV seroprevalansının belirlenmesi, sosyodemografik ve sosyoekonomik değişkenlerin seroprevalans ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Konya ilinin, 2024 yılındaki ilçe ve köy/belde nüfus verilerine, Türkiye İstatistik Kurumu'nun adrese dayalı nüfus kayıt sistemi aracılığıyla ulaşıldı. Bu veriler üzerinden, orantılı tabakalı örnekleme yöntemi kullanılarak toplamda 1020 örnek alınması planlandı. Buna göre, Nisan-Ağustos 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran 720 kan donörü ve çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran 300 katılımcıya ait serum örneği çalışmaya dahil edildi. Serum örneklerinde BNV IgM ve BNV IgG antikor varlığı ELISA yöntemi ile araştırıldı. ELISA yöntemi ile pozitif olarak belirlenen BNV IgM ve IgG antikorları İndirekt İmmunofloresan Test (IIFT) yöntemi ile doğrulandı. Katılımcılara ait yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, eğitim durumu, gelir düzeyi, meslek, tuvaletin evdeki konumu, günlük dışarıda kalma saati, sinek kovucu kullanımı, alkol kullanımı, yaşama alanında evcil/kümes/binek hayvan varlığı, yurt dışında bulunma durumu, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diyabet mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiler, ki-kare testi, Fisher'ın kesin testi ve t testi kullanılarak analiz edildi. BNV'ye ait risk faktörlerini belirlenmesinde her bir değişkenin düzeltilmiş Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları lojistik regresyon yöntemiyle hesaplandı.

Araştırma sonucunda, ELISA yöntemiyle 50 serum örneğinde (%4,9) BNV IgM antikor pozitifliği, 17 serum örneğinde ise (%1,7) BNV IgG antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Pozitif olarak belirlenen 67 örneğe doğrulama amacıyla IIFT uygulanmış ve örneklerin tamamında pozitiflik saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler, BNV IgM pozitifliği ile yaş ve eğitim durumu gibi demografik faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, BNV IgG pozitifliği ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, BNV IgM ve IgG seroprevalansı ile demografik faktörler arasında anlamlılığın kaybolduğu tespit edilmiştir.

Konya ilindeki BNV enfeksiyonu olduğu ilk kez saptanmış olup, IgM seroprevalansı %4,9 ve IgG seroprevalansı ise %1,7 olarak belirlenmiştir. Hastaneye başvuran hastalar arasında, nedeni bilinmeyen ateşli hastalıklar, menenjit ve ensefalit vakalarında etken olarak BNV mutlaka dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Batı Nil Virüsü, ELISA, IIFT, Seroprevalans.

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Medical Microbiology
Medical Microbiology
Doctoral Thesis

INVESTIGATION OF WEST NILE VIRUS PREVALENCE IN KONYA PROVINCE

Semih TOKAK

Konya-2024

West Nile virus (WNV) is a mosquito-borne neurotropic single-stranded RNA virus of the Flaviviridae family. WNV is an important zoonotic virus responsible for diseases ranging from mild fever to severe, fatal neuroinvasive disease in humans, horses, birds and other wildlife. Since its discovery, it has caused numerous outbreaks of human and animal disease on all continents except Antarctica. Due to its geographical location and ecological characteristics, our country is in the life cycle of many vector-borne viruses and their vectors. The aim of this study was to determine the seroprevalence of WNV in Konya province and to investigate the relationship between socio-demographic and socio-economic variables and seroprevalence.

District and village/municipality population data of Konya province in 2024 were obtained from the address-based population registration system of the Turkish Statistical Institute. Based on these data, a total of 1020 samples were planned to be collected using the proportional stratified sampling method. Accordingly, 720 blood donors who applied to the Necmettin Erbakan University Hospital Blood Centre and 300 serum samples from paediatric patients who applied to paediatric outpatient clinics were included in the study. The presence of WNV IgM and WNV IgG antibodies in the serum samples was assessed by ELISA. WNV IgM and IgG antibodies found to be positive by ELISA were confirmed by the indirect immunofluorescence test (IIFT). The relationships between independent variables such as age, gender, place of residence, education level, income level, occupation, location of toilet in the house, daily time spent outdoors, use of insect repellents, alcohol consumption, presence of pets/poultry/livestock in the home, time spent abroad, hypertension, renal failure, diabetes mellitus and cardiovascular disease and the dependent variables were analysed using chi-squared test, Fisher's exact test and t-test. The adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence intervals of each variable were calculated by logistic regression method to determine the risk factors for WNV.

As a result of the study, WNV IgM antibody positivity was detected in 50 serum samples (4.9%) and WNV IgG antibody positivity was detected in 17 serum samples (1.7%) by the ELISA method. IIFT was applied to 67 positive samples for confirmation and positivity was detected in all samples. Our data showed that demographic factors such as age and educational status were statistically significantly associated with WNV IgM positivity. In addition, WNV IgG positivity and age, sex and educational status were found to be statistically significant. However, according to the results of multivariate analysis, no significance was found between WNV IgM and IgG seroprevalence and demographic factors.

WNV infection was detected for the first time in Konya province and the IgM seroprevalence was 4.9% and the IgG seroprevalence was 1.7%. WNV should be considered as the causative agent of febrile illnesses of unknown origin, meningitis and encephalitis in hospitalised patients.

Keywords: ELISA, IIFT, Seroprevalence, West Nile Virus.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Arbovirüsler, sivrisinek, tatarcık ve kene gibi artropodlar ile duyarlı omurgalı konaklara taşınan virüslerdir (Weaver ve Reisen, 2010). İnsanlarda hastalığa neden olan bu virüsler; Arenaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Togaviridae, Filoviridae ve Reoviridae ailelerinde sınıflandırılmaktadır. Vektörlerin bulunduğu Batı Asya, Avrupa ve Akdeniz’de, ateşli hastalık ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumuna neden olan arbovirüsler, Batı Nil Virüsü (BNV), Toskana Virüsü (TOSV) ve Kene-Kaynaklı Ensefalit Virüsü (KKEV) önemli yer tutmaktadır (Zeller ve Schuffenecker, 2004; Charrel ve ark., 2005).

Flaviviridae ailesinde yer alan BNV, 45-50 nm büyüklüğünde, zarf içeren ikozahedral simetri gösteren RNA virüsüdür (Murray ve ark., 2013). BNV, 1937 yılında Uganda’nın Batı Nil bölgesinde yaşayan ateşli hastalık öyküsü bulunan kadında tanımlanmıştır (Smithburn ve ark., 1940). 1950’lerden 1980’lere kadar İsrail, Mısır, Hindistan, Fransa ve Güney Afrika’da tipik olarak hafif ateşli hastalıklarla ilişkili seyrek salgınlara neden olmuştur (Habarugira ve ark., 2020). Orta Doğu ve Avrupa’da BNV’nin neden olduğu salgınlar son yıllarda önemli artış göstermektedir (Smithburn ve ark., 1940; Richman ve ark., 2016).

BNV, insanlara enfekte kuşlar ile beslenen *Culex* cinsi sivrisinek türleri ile bulaşmaktadır (Campbell ve ark., 2002; Granwehr ve ark., 2004). BNV’nin doğal rezervuarı kuşlar olup, insanlara kan/kan ürünleri, organ nakli, diyaliz, anne sütü ve transplasental yol, perkütan ve aerosol yolla bulaşabildiği bildirilmiştir (Campbell ve ark., 2002; Hayes ve ark., 2005).

BNV’nin inkübasyon periyodu ortalama 3 ila 14 gündür. BNV ile enfekte olan kişilerin büyük çoğunluğu asemptomatiktir. BNV hastalığı, genellikle ateş, baş ağrısı, yorgunluk, vücut ağrıları, mide bulantısı, kusma, deri döküntüsü ve lenfadenopati bulgularıyla seyretmektedir. Hastaların bazılarında yüksek ateş, ense sertliği, stupor, oryantasyon bozukluğu, koma, titreme, konvülsiyon, kas zayıflığı ve paraliziyile sonuçlanan nöroinvaziv hastalık görülebilmektedir. Bu hastalık 50 yaşın üzerindeki ya da bağışıklığı baskılanmış olanlarda (organ nakli alıcıları gibi), oldukça ciddi seyirli olmaktadır. Bu etkene özgü tedavi ve aşı henüz bulunmamaktadır (WHO, 2019).

BNV, başlıca Afrika, Orta Doğu, Asya, Avustralya ve Güney Avrupa’da sık görülmekte olup, son yıllarda Amerika’nında yer aldığı birçok ülkede gözlemlenmektedir (Petersen, 2019). Türkiye gerek coğrafi konumu gerekse ekolojik özellikleri açısından birçok virüs ve

vektörlerinin yaşam döngüleri için uygun özelliklere sahiptir. Bunun yanısıra Türkiye birçok arboviral hastalık için endemik bir bölgede yer almaktadır. Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarından elde edilen veriler, bu etkenin ülkemizde bulunduğunu ve insanlarda enfeksiyona neden olduğunu göstermektedir (Ergunay ve ark., 2011).

Türkiye’de BNV’nin neden olduğu vakalar en çok 2010 yılında gözlemlenmiştir. Yakın zamanda Samsun ve Antalya illerinde BNV vakaları görülmüştür. BNV’nin Türkiye’de varlığı bilinmesine karşın, Konya bölgesinde BNV seroprevalansının gösterildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Konya ilinde insanlarda BNV seroprevalansı ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi kullanılarak araştırılması ve ELISA yöntemi pozitif saptanan örneklerin IIFT (İndirekt İmmunofloresan Test) ile doğrulanması planlanmıştır. Konya ilinde BNV seroprevalansının belirlenmesi benzer klinik vakalarda ayırıcı tanıda akılda tutulması ve farkındalığın sağlanması açısından oldukça önemlidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

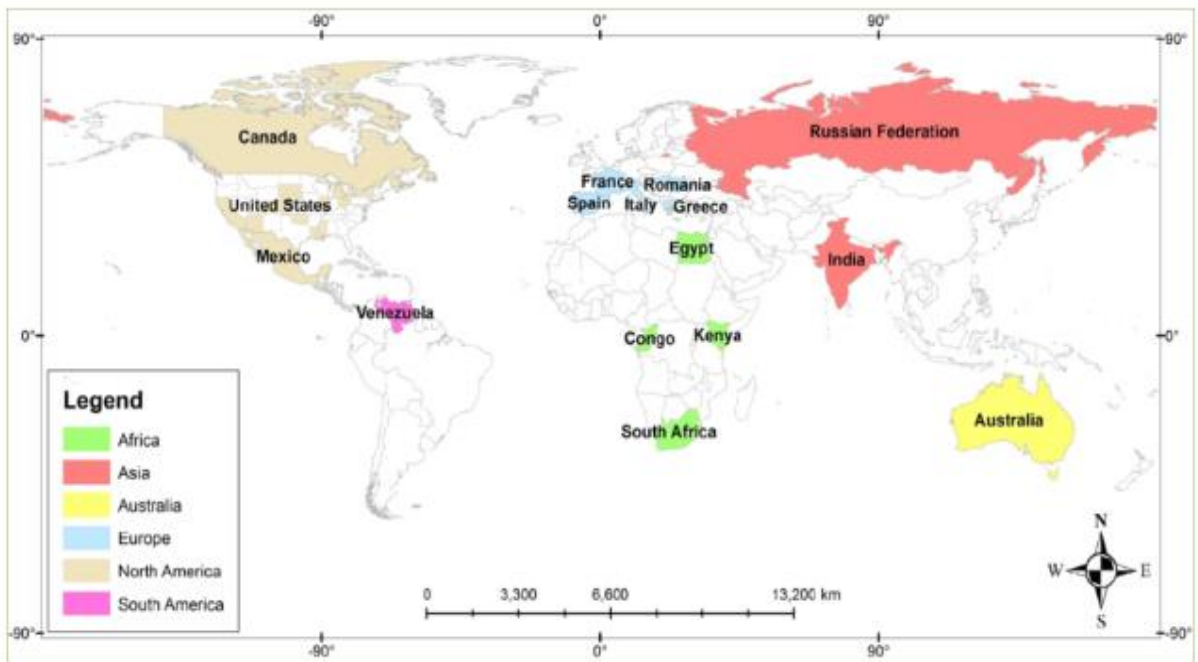
BNV ilk olarak 1937 yılında, Uganda'nın Batı Nil bölgesinde yaşayan yüksek ateşi bulunan kadından alınan kan örneğinden izole edilmiştir (Smithburn ve ark., 1940). Ortaya çıkmasından sonraki süreçte rezervuar ödevi gören göçmen kuşlar ile Avrupa'nın güney bölgelerine, Asya ve Avustralya'ya kadar yayılım göstermiştir (Rossi ve ark., 2010). 1950'li yıllarda Akdeniz bölgesinde ortaya çıkan salgınlarda, virüsün epidemiyolojik ve ekolojik özellikleri detaylı bir şekilde belirlenmiştir (Murgue ve ark., 2001). BNV'nin neden olduğu ilk meningoensefalit salgını, 1957 yılında İsrail yakınlarındaki Maayan Zvi yerleşkesinde bulunan bir yaşlı bakım evinde ortaya çıkmıştır (Hayes, 1989).

1962-1965 yılları arasında BNV'nin enfeksiyonlara neden olduğu belirlenmiş ve Fransanın Camargue bölgesinde bulunan atlarda salgınların ortaya çıkmasına neden olmuştur (Joubert ve ark., 1970). 1974'te ise Güney Afrika'da menenjit ve ensefalit olgularının görüldüğü salgınlar rapor edilmiştir (Panthier ve ark., 1968; McIntosh ve ark., 1976). 1980'lerde meydana gelen salgınların nadir olduğu bildirilse de 1996 yılının başlarında Romanya'da oldukça büyük bir BNV salgını ortaya çıkmıştır (Hubálek ve Halouzka, 1999). Yapılan çalışmalar salgının ortaya çıktığı süreçte ülkedeki nüfusun yaklaşık %4'ünün bu virüsle enfekte olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca bu çalışmalar salgının ortaya çıkmasına ülkedeki altyapı durumunun yetersiz olması ve sivrisineklerin çoğalması için uygun ortamların bulunmasının neden olduğunu ortaya koymuştur (Tsai ve ark., 1998; Campbell ve ark., 2001). Daha sonraki yıllarda ise, Ortadoğu, Avrupa, Fas (1996), Tunus (1997) ve İtalya (1998)'da birçok salgın meydana gelmiştir. Salgınların daha çok yaşlı bireylerde, şiddetli MSS enfeksiyonuna ve yüksek ölüme neden olduğu bildirilmiştir (Hubálek ve Halouzka, 1999).

BNV, 1999'da ilk defa Kuzey Amerika'da yayılım göstermiş olup New York'ta 62 ensefalit ve flask paralizi vakası saptanmış, elde edilen veriler hastalarda artropodların neden olduğu bir viral hastalık oluştuğunu düşündürmüştür. Hastalardan alınan örneklerin genomik analizinde etkenin BNV olduğu ve İsrail'de salgına neden olan virüs ile %99,8 oranında homoloji gösterdiği saptanmıştır (Steele ve ark., 2000; Komar ve ark., 2001; Giladi ve ark., 2001; Nash ve ark., 2001). 2002 yılında ise Dünya'da kaydedilmiş olan en büyük BNV meningoensefaliti salgını ortaya çıkmış, bu salgında 284'ü ölümlle sonuçlanmış 2354 meningoensefalit olgusu ve toplamda 4156 BNV enfeksiyonu rapor edilmiştir (CDC, 2002).

Daha sonraki süreçte BNV, Amerika kıtasında Kanada ve Güney Amerika'da yayılım göstermeye devam etmiştir (Gubler, 2007) (Şekil 2.1)

Yakın dönemde önceden diğer konaklarda BNV saptanmış olan Macaristan ve İtalya'da olgular saptanmıştır. 2010 yılında ise Romanya (49 vaka), Macaristan (19 vaka), Yunanistan (191 vaka), Türkiye (47 vaka) ve Rusya'dan (413 vaka) salgınlar rapor edilmiştir. Türkiye'den rapor edilen ilk salgın 2010 yılında meydana gelmiş olup, bildirilen 47 hastadan 40'ı (%85,7) nöroinvaziv hastalık tanısı almıştır. 2011 yılında ise 5 vaka bildirilmiştir (Kalaycioglu ve ark., 2012; ECDC, 2019).



Şekil 2.1. BNV'nin Dünya üzerinde dağılımı (Lwande ve ark., 2015)

2023 yılında, Avrupa Birliği/Avrupa Ekonomik Alanı (AB/AEA) ülkeleri ve AB genişleme ülkelerinden Avrupa Sürveyans Sistemi (TESSy) aracılığıyla insan BNV enfeksiyonu verileri elde edilmiş olup, 4 Ocak 2024 itibarıyla, 709'u yerel olarak edinilmiş ve 19'u seyahatle ilişkili olmak üzere 728 insan BNV enfeksiyonu vakası bildirilmiştir. Yerel olarak edinilen vakalar AB Üyesi olan 9 ülkeden bildirilmiştir. Bu ülkeler ve vaka sayıları; İtalya (336), Yunanistan (162), Romanya (103), Fransa (43), Macaristan (29), İspanya (19), Almanya (6), Hırvatistan (6) ve Kıbrıs (5). Ölümler İtalya (29), Yunanistan (23), Romanya (12) ve İspanya (3) rapor etmiştir. 2023 yılındaki vaka sayısı, 2018 (n= 1,549) ve 2022 (n= 1,116) yıllarının ardından bildirilen en yüksek yerel kaynaklı vaka sayısı olmuştur (ECDC, 2023) (Şekil 2.2).

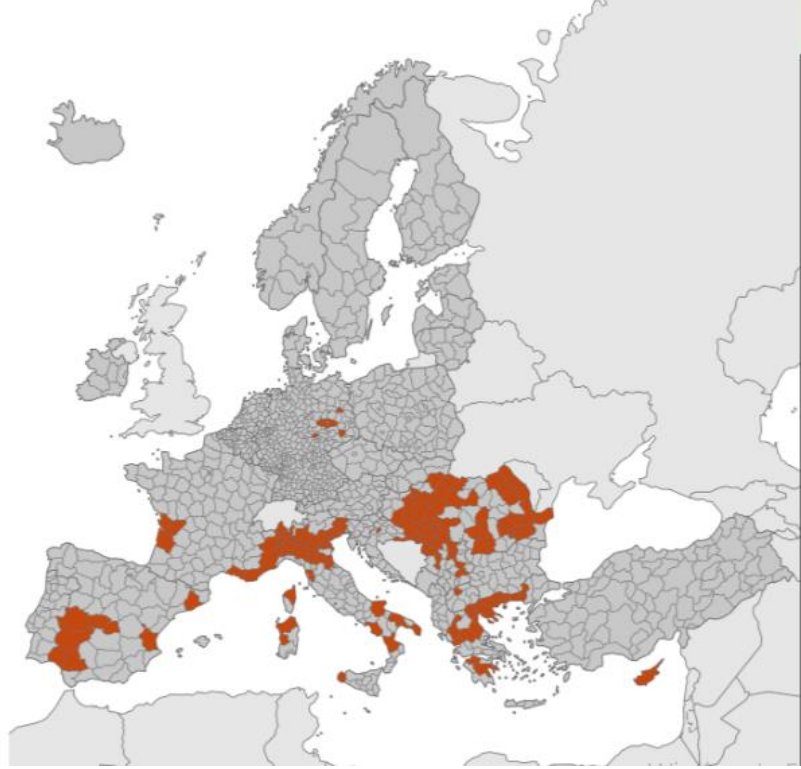


Distribution of human West Nile virus infections in NUTS 3 or GAUL 1 regions of the EU/EEA and neighbouring countries during the 2023 season, as of 4th January 2024

- Human infections reported
- No infections reported
- Not included

Countries not visible in the main map extent

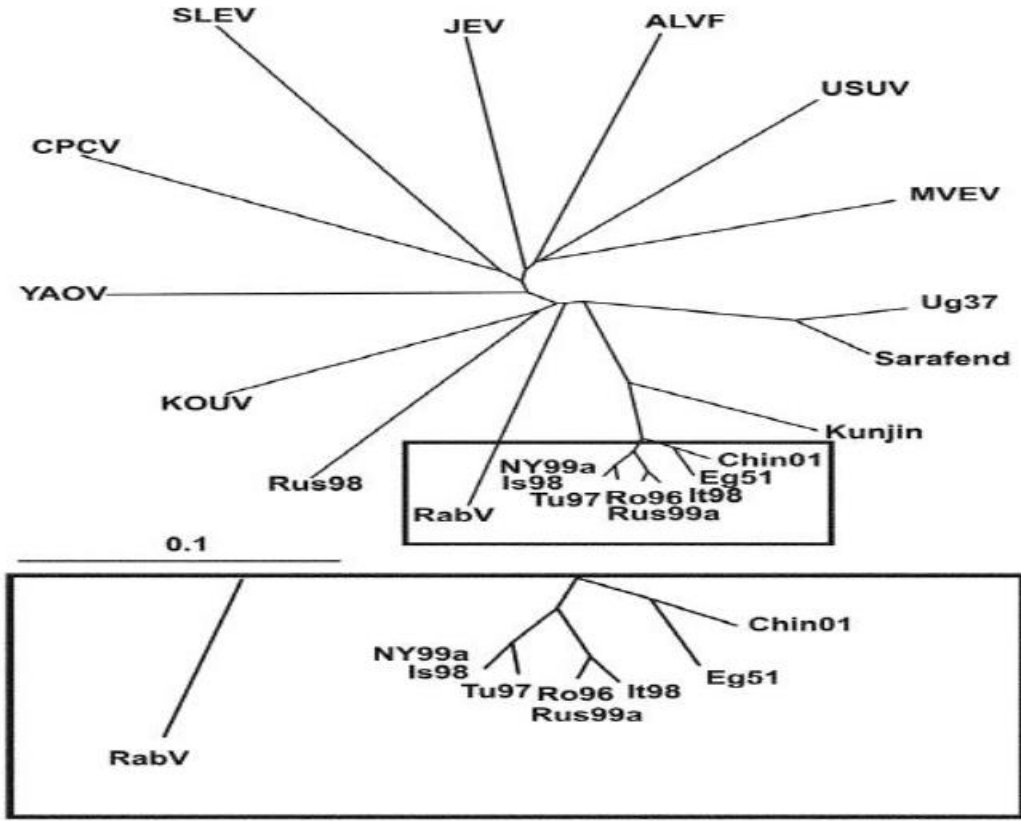
- Malta
- Liechtenstein



Şekil 2.2. Dünya üzerinde 2023 yılında BNV bildirilen ülkelerin dağılımı (ECDC, 2023)

2.2. BNV'nin Sınıflandırılması

BNV, Flaviviridae ailesinde ve Flavivirus cinsinde yer alan bir RNA virüsüdür. Bu ailede, Flavivirüs, Pestivirüs, Pegivirüs ve Hepacivirüs'ün de dahil olduğu dört cins bulunmaktadır (ICTV, 2019). Pegivirüsler, insanlarda görülen Hodgkin Dışı Lenfoma ile ilişkilendirilmiş, Hepacivirüsler içinde insanlarda hastalığa neden olan yalnızca Hepatit C virüsünün yer aldığı, Pestivirüslerin ise sığır ve domuz başta olma üzere hayvanlarda ciddi hastalıklara neden olduğu saptanmıştır. Flavivirüs cinsinde, antijenik açıdan ilişkilendirilen 12 grupta yaklaşık 70 tür (Sarı Humma Virüsü, Dang Virüsü ve Zika Virüsü gibi) içermektedir. BNV, Japon Ensefalit Virüsü (JEV) antijenik gruplardan biri olarak kabul görmektedir. Bunun yanısıra, St. Louis Ensefalit Virüsü (SLEV), Cacipacore Virüsü (CPCV), Koutango Virüsü (KOUV), Yaounde Virüsü (YAOV), Usutu Virüsü (USUV), Murray Valley Ensefalit Virüsü (MVEV) ve Alfuy Virüsü (ALFV) de bu grubun içinde yer almaktadır (Şekil 2.3) (Bakonyi ve ark., 2005).



Şekil 2.3. Japon Ensefalit Virüsü (JEV) antijenik grubu (ICTV, 2019)

2.3. BNV'nin Yapısı ve Genomu

BNV, diğer flavivirüsler gibi yaklaşık 11 kb'lık tek sarmallı pozitif polariteli bir RNA genomuna sahip olup, 5' ve 3' kodlamayan bölgeler ile çevrelenmiş 10 gen içermekte ve 3' ucunda poliadenilasyon kuyruğu bulunmamaktadır (Habarugira ve ark., 2020). BNV'nin genomik RNA'sı, ikozahedral bir kapsid ve iki katman içeren zarfla çevrilmiştir. Genom, hüresel ve viral proteazlar tarafından on proteine bölünmekte ve yaklaşık 3000 amino aside çevrilmiştir. Virüs ve konak hücrenin sahip olduğu proteazlar ile poliproteinden 10 adet farklı protein meydana gelmektedir (Colpitts ve ark., 2012). Bu proteinlerden üç tanesi yapısal [kapsid proteini (C), membran proteini (M) ve zarf proteini (E)], yedi tanesi de yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) proteinler olarak işlev görmektedir (Pesko ve Ebel, 2012).

2.3.1. Yapısal proteinler (SP)

Virüsün sahip olduğu bu proteinler, kapsid proteini (C), öncül zar (prM/M) ve zarf proteinini (E) içermektedir. Bu proteinler virionun meydana gelmesinde gerekli olup, virüs penetrasyonu ve füzyonunun yanında viral genomun kapsidasyonunda işleve sahiptir. Bu proteinlerin tümü genomun 5' ucunda yer almaktadır (Hunt ve ark., 2007).

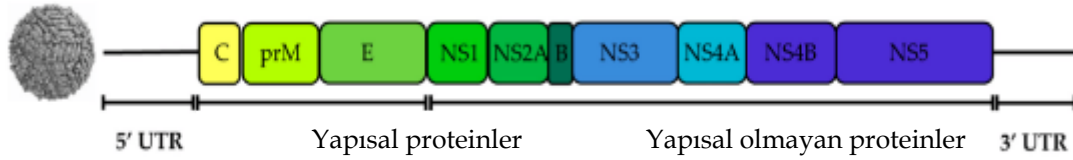
Bir yüzey proteini olan E proteini, reseptöre bağlanma ve virüsün konak membranına füzyonundan sorumlu olup, nötralizan antikor yanıtını meydana getirmektedir. E proteininin dış-bölgelerinin, DENV (Dang virüsü) ve KKEV (Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü) ile yakından ilişki gösterdiği saptanmıştır (Rey ve ark., 1995; Modis ve ark., 2003).

C proteini, RNA genomunu bağlaması ve RNA'yı olgunlaşmamış virionların içine paketleme işlev görmektedir (Valiakos, 2013). prM proteini ise, furin aracılığıyla M proteini olarak bir kez daha bölünmektedir. prM proteini, E proteinini erken füzyonuna engel olduğu tahmin edilmektedir (Davis ve ark., 2006; Samuel ve Diamond, 2006). Proteinin merkezi konumunda Domain I alanı bulunurken, diğer iki alan (DII ve DIII) bununla bağlantılıdır. Domain II, dahili bir füzyon döngüsü görevi gören hidrofobik bir sekans ile karakterize edilmektedir. Domain III, virüsün konak hücreye girişinde, virion ve konak faktörleri arasındaki etkileşimlere yardımcı olmaktadır (Nybakken ve ark., 2006).

2.3.2. Yapısal olmayan proteinler (NSP)

Bu proteinlerin; transkripsiyon, translasyon ve replikasyonun regülasyonunu ve konağın antiviral yanıtının zayıflatılmasını sağladığı belirlenmiştir. NS1 proteini, viral RNA replikasyonunda kofaktör görevi yapmakta ve BNV'li hastaların serumunda yüksek miktarlarda (50 µg/ml'ye kadar) salgılanmaktadır. NS1, ağır hastalıklarla ilişkilendirilen yapısal olmayan tek proteindir (Macdonald ve ark., 2005).

NS2, RNA replikasyonunda ve virüs parçacıklarının montajında işlev gören hidrofobik, birden fazla göreve sahip membranla ilişkilendirilen bir proteindir (Mackenzie ve ark., 1998; Kummerer ve ark., 2005). NS3, yapısal olmayan diğer proteinlerin üretimi ve poliproteini parçalamada gerekli olan viral proteinaz aktivitesi göstermesinin yanında helikaz ve NTPaz aktivitelerini sağlamaktadır (Colpitts ve ark., 2012). NS4A endoplazmik retikulumun modifikasyonunda ve hızlı genişlemesinde, ayrıca NS3 helikaz aktivitesinin regülasyonunda işlev görmektedir (Mackenzie ve ark., 1998). NS4B, interferon (IFN) sinyalini bloke etmektedir (Evans ve Seeger, 2007). En büyük yapısal olmayan ptein olan NS5 proteini, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ve adenosil metionin metiltransferaz enzimlerinin kodlanmasında rol oynamaktadır (Samuel ve Diamond, 2006) (Şekil 2.4).



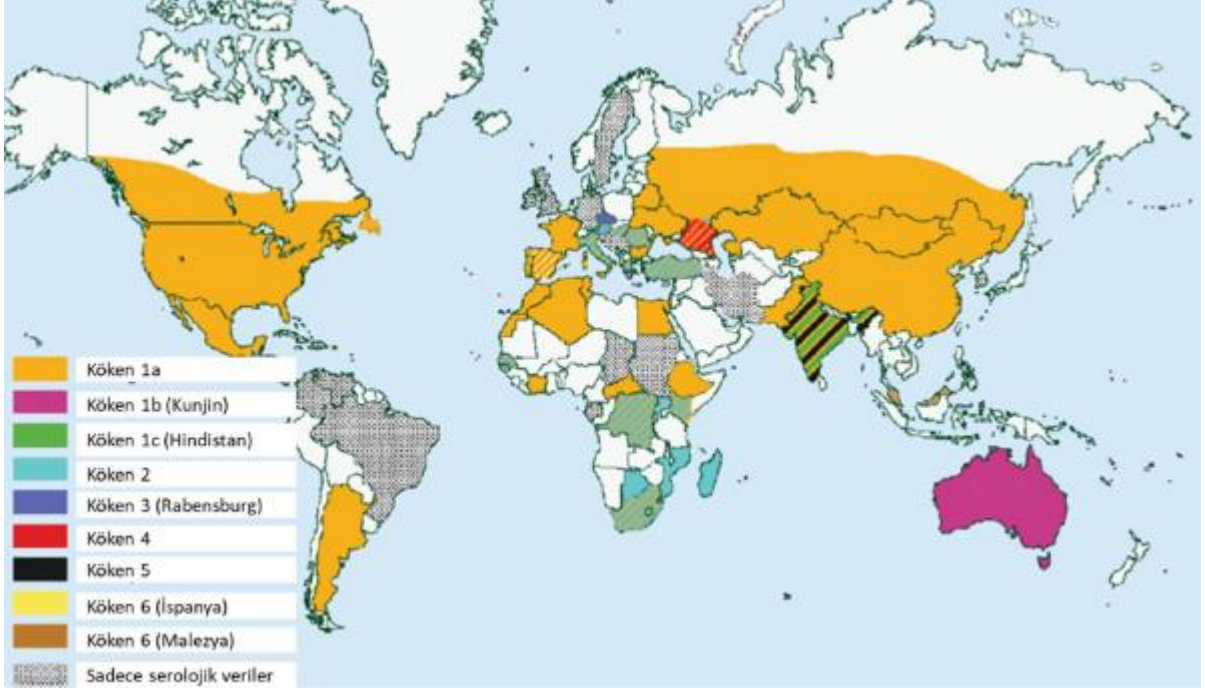
Şekil 2.4. BNV'nin genomik yapısı (Habarugira ve ark., 2020)

2.4. BNV'nin Filogenetik Özellikleri

BNV ile ilgili yapılan çalışmalar, süreyans verilerindeki ve moleküler tiplendirmedeki artış ile ana nükleotid dizisinde %25-30 farklılık gösteren 9 farklı kökenin ortaya çıkmasını sağlamıştır (Köken 1-9) (Gray ve Webb, 2014; Rizzoli ve ark., 2015). Köken 1 ve Köken 2 diğerlerine göre yaygındır. Köken 1 diğerlerinden daha yaygın ve en az iki farklı dala ayrılmıştır. Köken 1a daha çok Avrupa, Afrika ve Amerika'da görülürken, Kunjin Virüsü olarak da isimlendirilen Köken 1b sadece Okyanusya'da gözlemlenmiştir (May ve ark., 2011).

Köken 2, daha önce Madagaskar ve Afrika'nın diğer bölgelerinde görülse de 2004'te Macaristan, Yunanistan ve İtalya'da kuş ve insanlarda saptanmıştır (Bakonyi ve ark., 2006; Papa ve ark., 2011). Bu kökenin, Afrika ve Avrupa'da ciddi hastalık, ensefalitlere yol açtığı belirlene kadar daha az patojenik bir köken olduğu düşünülmekteydi (Botha ve ark., 2008; Papa ve ark., 2011). Bu kökenin 2009 yılından sonra Orta Avrupa ve Akdeniz'de de yayılım gösterdiği belirlenmiştir. Günümüzde ise İtalya, Türkiye ve Romanya'da her iki kökenin de dolaşımında olduğu varsayılmaktadır (Ergunay ve ark., 2011; Monaco ve ark., 2016).

Köken 3 (Rabensburg Virüsü), Çek Cumhuriyeti'ndeki *Culex pipiens*'ten oldukça sık izole edilen ancak daha az yaygın olan kökendir (Hubálek ve Halouzka, 1999; Monaco ve ark., 2016). Köken 4, Rusya'dan izole edilmiştir (Lvov ve ark., 2004). Köken 5, Hindistan'dan izole edilen suşları içerse de yapılan araştırmalar bu kökeni köken 1'in farklı bir alt grubu olarak sınıflandırmaktadır (Köken 1c) (Bondre ve ark., 2007). Köken 6, İspanya'dan izole edilmiş olup, küçük bir gen fragmanından kaynaklı dizi çeşitliliği göstermektedir (Vazquez ve ark., 2010). Köken 7 (Koutango Virüsü), keneler ve kemirgenlerden izole edilmiştir (Fall ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda, köken 1'den oldukça yüksek virülans gösterdiğini kanıtlamıştır. Köken 8, Senegal'de *Culex perfuscus*'dan izole edilmiştir (Fall ve ark., 2014). Köken 9 (Köken 4'ün alt grubu), Avusturya'daki *Uranotaenia unguiculata* sivrisineklerinden izole edilmiştir (Pachler ve ark., 2014) (Şekil 2.5)



Şekil 2.5. BNV'nin tanımlanan kökenleri ve saptanan ülkeler (Ciota ve Kramer, 2012)

2.5. Replikasyon Döngüsü

BNV, memeli, kuş, amfibi ve böcek dokularından elde edilen hücre kültürlerinde çoğalabilmektedir. Majör zarf glikoproteini E'nin hücresel bir moleküler reseptöre bağlanması, hücre girişindeki ilk adımdır (Smit ve ark., 2011). Virüsün in vitro olarak bağlanması için, dendritik hücrelerde DC-SIGN ve DC-SIGN-R gibi bir dizi molekülün, DIII RGD/RGE dizisi aracılığıyla integrin avb3'e ortak reseptör olarak hizmet ettiği gösterilmiştir (Davis ve ark., 2006; Chu ve Ng, 2004). Laminin bağlayıcı protein ve ısı şok proteinleri 70 ve 90'da flavivirüsler için bağlanma faktörleri olarak kabul edilmiştir (David ve Abraham, 2016). Laminin bağlayıcı proteinin BNV'nin E proteininin DII'si ile etkileşiminde oldukça spesifik olduğu kanıtlanmıştır (Bogachek ve ark., 2008). BNV, hücresel reseptörlere bağlandıktan sonra hücrelere girişini klaritrin aracılı endositoz ile yapmaktadır (Chu ve Ng, 2004). Endozomun asidik pH'sı, E glikoproteinindeki konformasyonel değişiklikleri aktive ederek E glikoprotein raftlarının bozulmasına ve E glikoprotein homodimerlerinin monomere ayrışmasına neden olmaktadır.

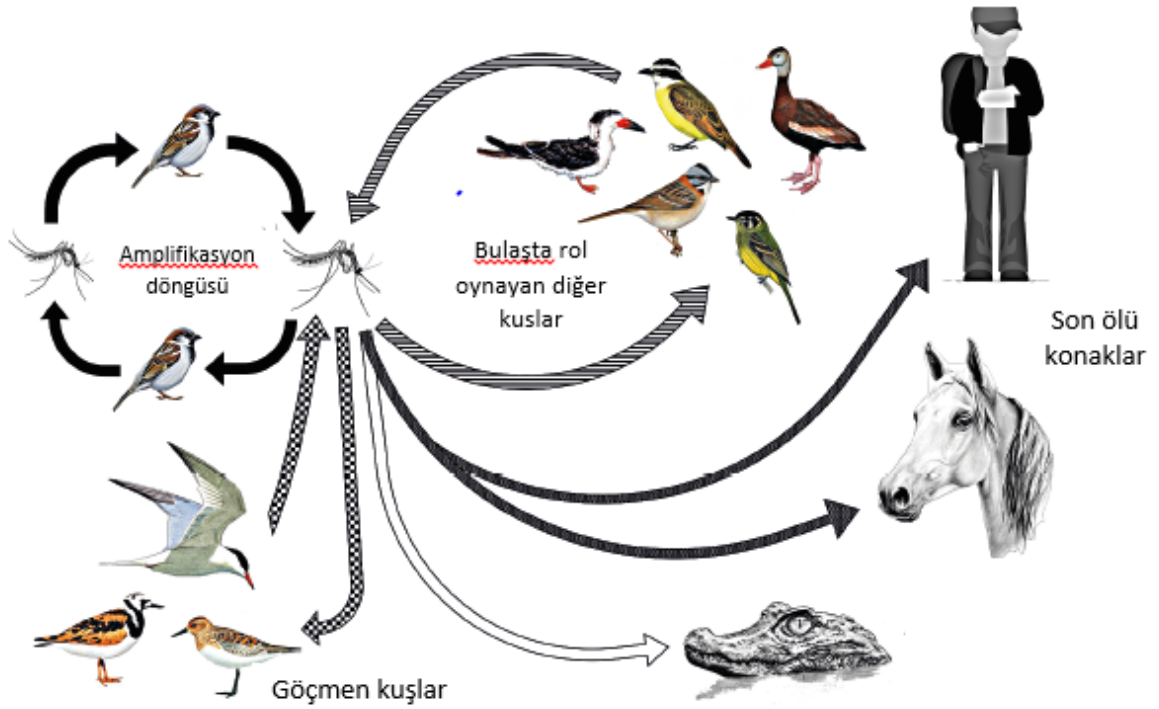
E proteininin DII'si dışı doğru yansıtılırken, DII'nin füzyon döngüsü hedef membrana maruz kalmaktadır. E proteinlerinin füzyon halkaları hücre zarının dış kısmına girmektedir. Üç E monomerinin füzyon ilmeklerinin etkileşimiyle kararsız bir trimer oluşmakta ve bu da üç E proteininin DI alanlarının etkileşimleriyle ek olarak stabilize edilmektedir (Liao ve ark., 2010; Smit ve ark., 2011). DIII'ün trimere karşı geri katlanmasıyla saç tokası benzeri bir konfigürasyon oluşmaktadır. Bu değişiklikler, nükleokapsidin konak hücreye salınmasına yol

açan bir füzyon gözeneği ile sonuçlanan bir hemifüzyon ara maddesinin oluşmasını sağlamaktadır. Açıklanmayan bir mekanizma sayesinde viral RNA nükleokapsid tarafından serbest bırakılmakta ve translasyon başlatılmaktadır. Pozitif polarite genomik RNA kalıbından viral RNA bağımlı RNA polimeraz ile, yeni pozitif viral RNA'lar için kalıp görevi gören tamamlayıcı negatif polarite iplikçiklerini kopyalamaktadır (Valiakos, 2013). Endoplazmik retikulumda, NS3 serin proteaz ve konak sinyal peptidaz, poliproteini birden fazla bölgede parçalamaktadır. C proteininin yeni replike edilen RNA'nın etrafına sarılmasıyla ikozahedral bir kılıf meydana gelmektedir.

2.6. BNV'nin Yaşam Döngüsü ve Rezervuarları

BNV'nin yaşam döngüsü, virüs rezervuarlarını (çoğunlukla klinik hastalık belirtileri olmadan virüsü barındırabilen kuşlar), sivrisinek vektörlerini (viral replikasyonu gerçekleştirir) ve ayrıca son veya tesadüfi konakçıları içermektedir. Bulaş başta *Culex* cinsi sivrisineklerin kan emmesi ile gerçekleşmektedir (Habarugira ve ark., 2020)

Virüsün bulaşıcılığı, bulunulan ortama, sivrisinek miktarına ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişim göstermektedir. BNV'nin bulaşmasında, kuşlar birincil konak olarak işlev görmektedir. BNV'nin yarasa, kedi, köpek, rakun, tavşan, sincap, dağ keçisi, ren geyiği, alpaka, deve, kokarca, tavşan, fok, timsah ve yırtıcı kuşları da içeren çok sayıda memeli hayvanı enfekte ettiği bildirilmektedir (van der Meulen ve ark., 2005). Memeliler (Ölüson) (Dead-end) konaklar olarak kabul edilmektedir (Şekil 2.6). BNV hastalığı, kınalı keklik (*Alectoris chukar*) evcil kazlar (*Anser anser domesticus*), evcil Impeyan sülünleri (*Lophophorus impeyanus*), *Strigiformes* (baykuşlar), *Columbiformes* (güvercinler), *Cathartidae* (akbabalar), *Corvidae* (kargalar ve ilgili türler), *Gruidae* (turnalar), *Pelicanidae* (pelikanlar), üveyikler (*Streptopelia turtur*), kel kartal (*Haliaeetus leucocephalus*), kar baykuşu (*Nyctea scandiaca*), flamingolar (*Phoenicopterus spp.*), karabataklar (*Phalacrocorax spp.*), Amerikan kargaları (*Corvus brachyrhynchos*), kel kartal (*Haliaeetus leucocephalus*) ve karabataklar (*Phalacrocorax spp.*) gibi türlerde saptanmıştır (Yaremych ve ark., 2004; Ward ve ark., 2006; Wunschmann ve Ziegler, 2006; LaDeau ve ark., 2007). Sivrisinekler enfeksiyon etkenini viremik bir konağın kanıyla beslenirken kazanmaktadırlar. Virüs, 10-14 gün arasında değişiklik gösteren bir inkübasyon periyodu süresince sivrisineğin içinde kalmaktadır. Bu süre zarfında viral etken barsak duvarından hemolenfatik sisteme geçiş yaparak internal dokularda replike olmaktadır. Kan emme sırasında tükürük bezlerinde bulunan virüsü yeni konağa bulaştırmaktadır (Reiter, 2010).



Şekil 2.6. BNV'nin doğadaki yaşam döngüsü (David ve Abraham, 2010)

2.7. BNV'nin Biyolojik Vektörleri

Culex cinsi sivrisinekler BNV'nin birincil vektörleridir. Bununla birlikte, bazı sivrisinek türlerinin de BNV için vektör olduğu tahmin edilmektedir (Habarugira ve ark., 2020). Dünya genelinde BNV'nin vektörleri arasında coğrafi farklılıklar vardır. Virüsün ilk izole edildiği Afrika'da *Cx. univittatus*, BNV'nin insanlara bulaşmasında birincil vektör olarak rol oynamaktadır (Habarugira ve ark., 2020).

Cx. interrogator ve *Cx. nigripalpus*'un Meksika'da ve Latin Amerika'nın diğer bölgelerinde virüsü bulaştırdığı rapor edilmiştir (Ulloa ve ark., 2009). BNV, 1999 yılında Kuzey Amerika'da dağılım gösterdiğinde, iki sivrisinek türünün, *Cx. restuans* ve *Cx. salinarius*, virüsün bulaşmasında rol oynadığı düşünülmüştür (Anderson ve ark., 1999). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar *Ochlerotatus triseriatus*, *Ochlerotatus japonicus japonicus*, *Aedes albopictus* ve *Cx. pipiens* dahil olmak üzere diğer sivrisineklerin de rol oynadığı belirlenmiştir (Sardelis ve Turell, 2001). Daha sonraki çalışmalarda yaklaşık 150 sivrisinek türünde BNV tespit edilmiştir (CDC, 2017); ancak ABD'de BNV'nin ana vektörlerinin *Cx. pipiens*, *Cx. tarsalis* ve *Cx. quinquefasciatus* olduğu sonucuna varılmıştır (Goddard ve ark., 2002; DeGroot ve ark., 2008).

Avrupa'daki başlıca BNV vektörleri arasında *Cx. pipiens*, *Cx. modestus*, *Cx. molestus*, *Ochlerotatus caspius*, *Cx. torrentium*, *Anopheles maculipennis* ve *Coquillettidia richiardii* bulunmaktadır (Sardelis ve ark., 2001; Hall ve ark., 2001). Bir tatlı su sivrisineği olan *Cx. annulirostris*, Avustralya'da BNV'nin en önemli vektörüdür. (Mackenzie ve ark., 1994; Brown ve ark., 2002). Bununla birlikte; BNV, Avustralya'da *Aedes alternans*, *Ae. nomenensis*, *Ae. tremulus*, *Ae. vigilax*, *Cx. australicus*, *Cx. squamosus*, *Anopheles amictus* ve *Cx. quinquefasciatus* gibi diğer sivrisinek türlerinden de elde edilmiştir. Son sivrisineklerin hiçbiri *Cx. annulirostris* kadar virüs bulaşmasında önemli bir rol oynamamaktadır (Mackenzie ve ark., 1994; Russell, 1995; Orshan ve ark., 2008)

BNV, Türkiye, Ürdün, İran ve Lübnan ve İsrail dahil olmak üzere Orta Doğu ülkelerinde endemiktir. Bu bölgede BNV büyük ölçüde *Cx. pipiens*, *Cx. perexiguus* ve *Ae. caspius* tarafından bulaştırılmaktadır (Paramasivan ve ark., 2003). BNV'nin Asya'da, özellikle de BNV'nin endemik olduğu Pakistan ve Hindistan'da bildirilen başlıca vektörleri; *Cx. vishnui* kompleksi, *Cx. fatigans*, *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. vishnui*, *Cx. bitaeniorhynchus* ve *Cx. univittatus*, *Cx. pipiens fatigans*, *Ae. albopictus* ve *Cx. tritaeniorhynchus*'tur (Mumcuoğlu ve ark., 2005).

BNV, sivrisinekler dışında bazı eklembacaklılardan da izole edilmiştir. Bunlar arasında sert keneler (*Hyalomma marginatum* ve *Rhipicephalus sanguineus*), yumuşak keneler (*Ornithodoros maritimus* ve *Argas hermanni*), kırlangıç böcekleri (*Oeciacus hirundinis*) ve tavuk akarı (*Ornithonyssus sylviarum*) bulunmaktadır (Sixl ve ark., 1988; Murgue ve ark., 2002).

2.8. BNV'nin Bulaşma Yolları

BNV'nin insanlar ve diğer memeli hayvanlara bulaşması sivrisinek ısırığı ile gerçekleşmektedir. Ayrıca bulaşma kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, doku ve organ nakli, diyaliz, anne sütü, perkütan ve aerosol yol ile ortaya çıkmaktadır. Şu ana kadar, BNV'nin insandan insana vektör veya doğrudan teması ile bulaşması ya da hastalardan sağlık çalışanlarına bulaştığını gösteren bir rapor olmamakla beraber, laboratuvar çalışanlarına etkenin bulaşabildiği rapor edilmiştir (Granwehr ve ark., 2004; Hayes ve ark., 2005).

2.8.1. Kan yolu ile bulaş

BNV, kan transfüzyonu ile bulaşabilen önemli etkenlerden biridir (Hollinger ve Kleinman, 2003). Risk açısından değerlendirildiğinde BNV'nin transfüzyon yolu ile bulaşma

ihhtimalinin HIV ve HCV'ye göre 2000 kat, HBV'ye göre ise 200 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (MMWR, 2002). BNV'nin kan ürünleriyle bulaştığı ilk defa 2002'de Amerika'da meydana gelen salgında ortaya çıkmıştır (Biggerstaff ve Petersen, 2002). Düşük düzeyli ve kısa süreli viremi görülen asemptomatik enfeksiyonlarda BNV kan transfzyonuyla bulaşmakta ve BNV seropozitifliğinin araştırılması da bulaşın önlemesi açısında yeterli olmamaktadır (Pealer ve ark., 2003). Food and Drug Administration (FDA) kuruluşu 2003'te kan ürünlerinin potansiyel donörler açısından taranmasının gerektiğini bildirmiştir. 2004/33/EC sayılı Avrupa Yönergesine göre, AB lkelerinden BNV'nin endemik olduğu yerlere seyahat edilmesi halinde kan bağışının 28 gün ertelenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bazı ülkelerde kan ürünlerinin yetersiz kalma durumu göz önünde bulundurularak erteleme süresinin yerine yaz döneminde nükleik asit testleri (NAT) ile virüs taraması yapmışlardır (Pisani ve ark., 2016).

2.8.2. Organ nakli ile bulaş

2002 yılında aynı donörden yapılmış olan organ nakli yapılan 4 kişinin tamamında ateş ve 3 kişide ise meningoensefalit tablosu ortaya çıkmıştır. Alıcıların hepsinde ve donörden alınan serum ve plazma numunelerinde PCR ile BNV saptanmıştır. BNV'nin, organ nakli açısından riskli olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Iwamoto ve ark., 2003).

2.8.3. Anne sütü ile bulaş

2002 yılında ilk kez ortaya çıkan bu bulaşma şekli post partum kanaması olan hastaya yapılan kan transfüzyonu sonucunda hastadaki meningoensefalit ile saptanmıştır. Hastadan alınmış BOS rneğinde BNV IgM tespit edilmiştir. Hastadan alınan süt örneğinin ise BNV IgM ve IgG antikorumları açısında pozitif olduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra 2003 yılında anne sütü ile bulaş bildirilmiştir. Ancak bulaş bildirilmesine rağmen anne sütünün önemli yararlarından dolayı kesilmesi önerilmemektedir (MMWR, 2002).

2.8.4. Transplasental geçiş

2002 yılında gebeliğinin 27. haftasındaki 20 yaşında gebe acil servise meningoensefalit kliniğiyle ile başvurmuş; hastadan alınan BOS ve serum numunelerinde BNV IgM antikorumları pozitif olarak bulunmuştur. Doğumdan sonra yenidoğanda bilateral korioretinit, temporal ve oksipital lobda beyaz cevher izlenmiştir. Bebeğin BOS ve serum örneklerinde zgl IgM antikor pozitifliği gösterilmiştir. Bu nedenle, gebeler BNV ve sivrisinek kaynaklı diğer bulaşlar göz önünde bulundurularak ve nlem alınarak izlenmelidir (MMWR, 2002).

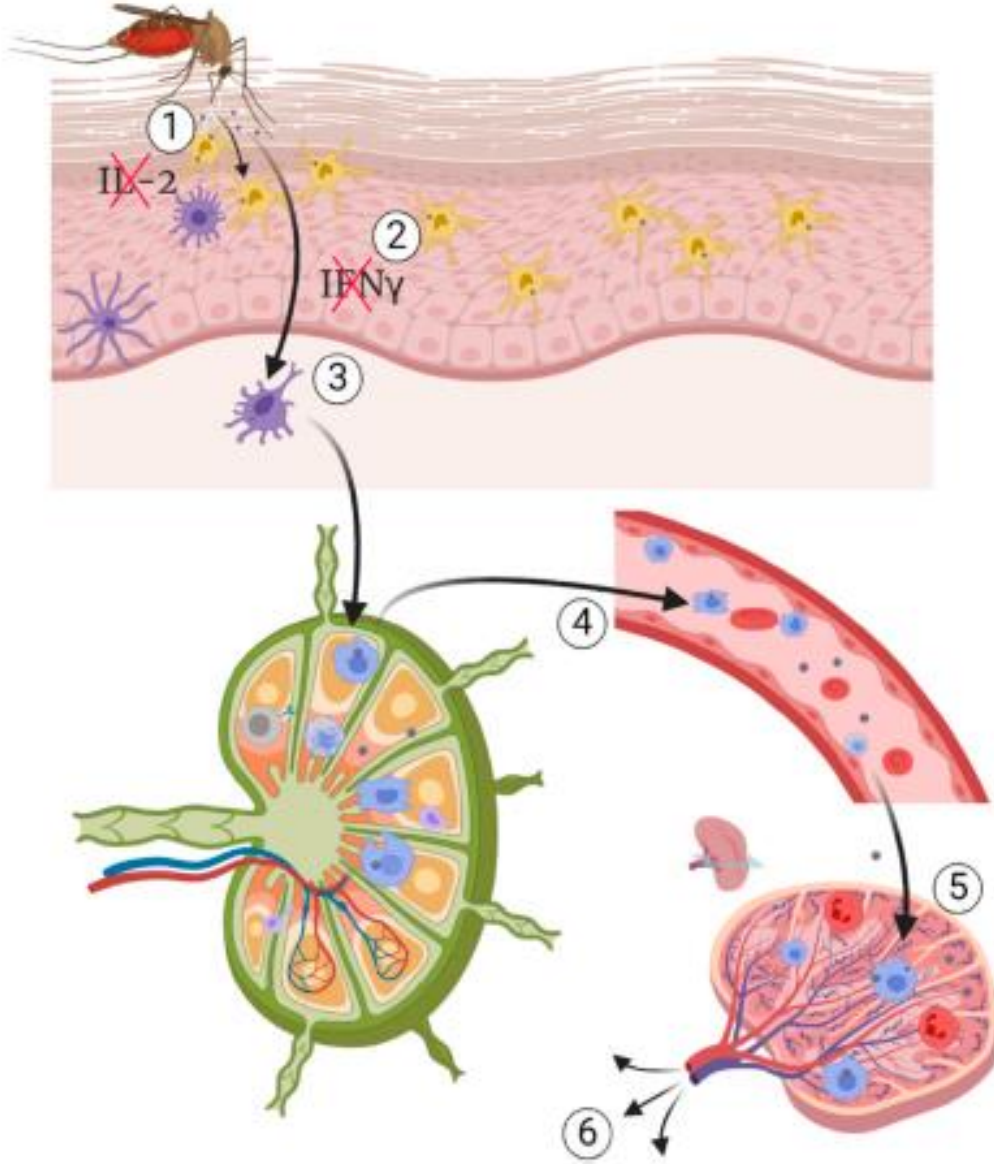
2.8.5. Laboratuvaradan bulaş

2002'de sürveyans çalışması için otopsi yapan iki laboratuvar çalışmada meydana gelen perkutan yaralanma sonucunda enfeksiyon meydana gelmiş, hastalarda başka bir risk faktörü belirlenmemiştir. Çalışanlarda kendi kendini sınırlayan hastalık şeklinde bir seyir gözlemlenmiş ve hastalarda tam bir iyileşme olmuştur (MMWR, 2002).

2.9. BNV'nin Patogenezi

İnsan ve diğer memeli, kuş ve sürüngen türlerinde BNV enfeksiyonunun patobiyolojisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. BNV'nin kanıtlanmış tek bir patogenezi olmamakla birlikte memelilerde BNV'nin patogeneziyle ilişkin bazı teoriler öne sürülmüştür.

BNV enfeksiyonunun birincil hedefleri arasında dendritik hücrelerin olabileceği düşünülmektedir. Bu hipotez, viral enfeksiyon sırasında dendritik hücreler tarafından DC-SIGN'in (CD219 olarak da bilinir) ifade edilmesiyle desteklenmiştir (Tassaneetrithep ve ark., 2003; Martín-Fontecha ve ark., 2009). Enfekte Langerhans hücreleri, virüsün daha fazla çoğaldığı drene edici lenf düğümlerine göç etmektedir. Enfekte hücreler ve serbest virüs partikülleri makrofajlar tarafından toplanmakta ya doğrudan fagositoz yoluyla ya da dolaylı olarak gelişmiş antijen sunumu, sitokin ve kemokin salgılanması yoluyla temizlenmektedir (Ben-Nathan ve ark., 1996). Makrofajlar enfeksiyonu temizlerken, virüs replikasyonu lenf düğümlerindeki dendritik hücrelerde devam etmektedir (Byrne ve ark., 2001; Diamond ve ark., 2003). B ve T lenfositlerinde in vitro BNV replikasyonu, bu hücrelerin in vivo enfeksiyonun erken evresinde potansiyel olarak birincil hedefler arasında olduğunu göstermektedir (Garcia ve ark., 2006). Bağışıklık sistemi hücrelerinin enfeksiyonu ve hücrelerdeki virüs replikasyonu, immün modülasyon ve birincil klinik belirtilerin ortaya çıkması ile ilişkilidir (Hunt ve ark., 2007). Bu süre enfeksiyondan sonra 3 ila 14 gün arasındadır. Virüs lenf düğümlerinden hematogen yolla periferik organlara yayılmaktadır (Şekil 2.7). Bazı konakçılarda örneğin kuş türlerinde virüs geniş bir doku tropizmi yelpazesine sahiptir ve neredeyse tüm vücutta çoğalabilmektedir.



Şekil 2.7. BNV enfeksiyonunun patogenezi (1) *Culex quinquefasciatus*'un duyarlı konaktaki kan ile beslenme sırasında BNV'yi bulaştırması ve enfeksiyöz tükürüğünü salması, (2) sivrisinek tükürüğünün immünomodülasyonu ve ardından keratinositlerin ve Langerhans hücrelerinin enfeksiyonu, (3) enfekte hücrelerin yakındaki drene edici lenf düğümlerine göçü, (4) viremi ve ardından enfekte makrofajların lenf düğümlerinden göçü (5) ve virüsün dalaktan diğer organlara yayılması (Petersen ve ark., 2013)

Klinik tabloya göre, daha önce birçok konakçıda bildirilen nöroinvazif form, gastrointestinal form, hepatik form, pankreatik form, kardiyovasküler form ve insanlarda eritematöz maküller ve timsahlarda lenfohistiyositik-plazmositik inflamasyon ile karakterize kutanöz form dahil olmak üzere çeşitli BNV enfeksiyon formları vardır (Habarugira ve ark., 2020).

BNV enfeksiyonunun formu ve şiddeti, BNV suşu ve kökenine, konak türü ve intrinsik duyarlılık ve viral tropizmin yanı sıra çevre ve koenfeksiyon gibi bazı ekstrinsik faktörler de

dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (Byrne ve ark., 2001, Garcia-Tapia ve ark., 2006). BNV enfeksiyonunu takiben, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin bir parçası olarak bir dizi proinflamatuvar sitokin protein genleri upregüle edilmektedir (Garcia-Tapia ve ark., 2006; Suen ve ark., 2016). Bu kimyasalların aktivasyonu ve salınımı, BNV dahil olmak üzere viral enfeksiyonların kontrolünde inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde esastır (Kimura ve Ohya, 1998; Brown ve ark., 2007; Martins ve ark., 2012). Bununla birlikte, inflamatuvar sitokin genlerinin aşırı ekspresyonu ve sürekli upregülasyonu, BNV dahil bazı viral enfeksiyonlarda, enfeksiyonun ve/veya inflamasyonun şiddetini artırarak ölüme, kronik veya kalıcı morbiditeye ve / veya immünopatoloji gibi sekellere yol açarak zararlı olabilmektedir. Bu, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17A, IFN- γ , IFN- γ ile indüklenen protein 10 (IP-10), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve proinflamatuvar kemokin osteopontin (OP) gibi sitokinlerin artmış upregülasyonu ile yaygın olarak gözlemlenen bir olgudur. Sitokinler ve kemokinler, BNV enfeksiyonundan iyileştikten uzun süre sonra bile upregüle halde kalabilir (Homer ve ark., 2001; Bernard ve ark., 2001; Kramer ve Bernard, 2001; DeBiasi, 2011; Gamino ve Höfle, 2013).

2.10. BNV'ye Karşı Oluşan İmmün Yanıt

BNV'nin insanlarda yapmış olduğu enfeksiyonların genellikle asemptomatik olması bu virüsün patogenezinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bu sebeple, BNV'nin patogenezi hakkında bilgi elde edebilmek için kemirgenler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (Colpitts ve ark., 2011). Çalışmalardan elde edilen sonuçların birleştirilmesiyle, BNV'ye karşı bağışık yanıtta kritik unsurlar ortaya çıkmaktadır. Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve sitoplazmik RNA helikazlar gibi patojen tanıma reseptörleri aracılığıyla BNV patojeniyle ilişkili moleküler kalıpların algılanması, viral replikasyonun erken kontrolü, doğal bağışıklık yollarının erken tespiti ve aktivasyonu için kritik öneme sahiptir (Colpitts ve ark., 2012). Bu erken tepkiye büyük ölçüde makrofajlar aracılık etmektedir; makrofajları yok edilmiş farelerin BNV enfeksiyonu ölüm oranının artmasına, vireminin yüksek seviyelere ulaşmasına ve uzun sürmesine ve hayatta kalma süresinin de önemli ölçüde kılmasına neden olmaktadır. Makrofajlar TLR'leri eksprese etmekte, opsonize viral partiküllerin temizlenmesine aracılık etmekte, proinflamatuvar sitokinler üretmekte ve doğal bağışıklık ile kazanılmış bağışık yanıtları birbirine bağlayan kostimülatör proteinlerin upregülasyonunu sağlamaktadır (Thoma-Uszynski ve ark., 2001; Lim ve ark., 2011). BNV'nin makrofajlar tarafından kontrolü hem RIG-I, MDA-5, PKR ve RNase L gibi doğal bağışıklık genlerinin ekspresyonuna, radikal oksijen türleri ve tip I INF üretimi gibi doğrudan efektör mekanizmalara bağlanmaktadır.

Doğal bağışıklık hücreleri, BNV enfeksiyonunun kontrolünde oldukça önemli bir işleve sahip olup, interferonlar (Tip I (IFN- α ve IFN- β), tip II (IFN- γ) ve tip III (IFN- λ)) bağışık yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Tip I INF'ler, en yaygın doğuştan gelen bağışıklık kontrolü olarak kabul edilmektedir. Tip I INF'ler; virüsün transkripsiyonunu ve replikasyonunu RNAz L, Mx1 ve protein kinaz bağımsız mekanizması ile çeşitli yollardan engellemektedir. Lökositler ve parankimal hücreler tarafından üretilen IFN- α/β içermekte ve antiviral genlerin regülasyonunu indüklemektedir. Ayrıca, Tip I IFN'ler, dendritik hücre, B ve T hücrelerinin olgunlaşmasını indüklemekte ve doğal bağışıklık ile kazanılmış bağışıklık arasında bağlantının kurulmasına aracılık etmektedir (Seo ve Hahm, 2010). Tip II interferon (IFN- γ) nitrik oksit ve diğer proinflatuar moleküllerin üretilmesine aracılık ederek virüsün replikasyonunu ve MSS'ye yayılımını önlemektedir. Tip III (IFN- λ), BNV ile enfeksiyonun kontrolünde ve sınırlandırılmasında işlev görmektedir (Ma ve ark., 2009). Ayrıca, TLR3 yolunun da doğal bağışıklıkta etkili olduğu gösterilmiştir (Colpitts ve ark., 2012).

Sitokin yanıtları ile güçlendirilen kan-beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinin BNV enfeksiyonuna direnç açısından kritik olduğu fare modellerinde gösterilmiş olup, KBB'nin bütünlüğünü azaltan unsurlar BNV ile enfeksiyona yatkınlığa katkıda bulunmaktadır. MSS'ye girişi, enfekte CD45 lökositlerin ve CD11b makrofajların, T hücrelerinin veya nötrofillerin trafiği ile sağlamaktadır (Colpitts ve ark., 2012). TLR3'ten yoksun farelerin, daha düşük sitokin yanıtı ve KBB geçirgenliğinden korunma nedeniyle vahşi tip hayvanlara göre daha iyi sağkalım gösterdiği belirlenmiştir. İnsan çalışmaları, erken enfeksiyonun kontrolünde CXCL10 ve CCL2'nin önemli bir rol olduğunu göstermektedir. İnsan hücre hatlarındaki RNAi çalışmaları, interferonla indüklenebilir transmembran proteininin (IFITM) BNV'nin erken replikasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (Wang ve ark., 2004; Brass ve ark., 2009)

Flavivirüslerle enfeksiyon, MHC sınıf I, MHC sınıf II ve adezyon moleküllerinin upregülasyonuna yol açmaktadır. Bu durum ise NK hücre aktivitesini azaltarak enfeksiyonu artırabilmekte veya erken enfeksiyonda geçici bir otoimmüniteyi geliştirebilmektedir (King ve ark., 2007). CD8+ T hücrelerinin flavivirüs enfeksiyonlarına yanıtta kritik öneme sahip olduğu açıktır. İnsanlardaki genel T hücresi yanıtları, BNV proteinlerinin birden fazla peptid bölgesinin T hücreleri tarafından tanındığını, 8 peptitten oluşan bir alt kümenin baskın olduğunu ve en yüksek spesifik T hücresi yanıtlarının CD8+ hücrelerinden geldiğini ortaya koymuştur (Lanteri ve ark., 2008). BNV ile enfeksiyon sırasında, CD8+ T hücreleri dramatik bir şekilde genişlemekte ve MSS enfeksiyon bölgesine göç etmektedir (King ve ark., 2007). BNV

hastalarında oluşam immün yanıtların incelenmesi, BNV'ye karşı bellek T hücresi yanıtlarının esas olarak tanımlanmış bir dizi epitopa sahip CD8+ T hücrelerinden kaynaklandığını göstermektedir (Parsons ve ark., 2008). Nörolojik hastalığı olan hastalarda daha fazla sitolitik hafıza T hücresi bulunmuştur (Piazza ve ark., 2010).

Doğal bağışık yanıtta önemli işlevi olan kompleman sistemi serum proteinleri ve hücre yüzey moleküllerinden meydana gelmektedir. Kompleman sistemindeki üç yolağın (klasik, alternatif, lektin) BNV enfeksiyonuna oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Komplemanın aktivasyonu sonrasında C3a ve C5a üretilmekte, sonrasında bunların monosit ve granülositleri inflamatuvar bölgeye çekilmesi sağlanmaktadır. C5-C9 membran atak kompleksi (MAK) enfekte hücreleri ve viral partiküllerin lizisini sağlamaktadır. Kompleman geleneksel olarak birçok patojenin yayılmasını sınırlarken, BNV enfeksiyonu sırasında hem koruyucu hem de patojenik rollere sahiptir. Komplemanın koruyucu veya patojenik olup olmadığı, spesifik virüs, enfeksiyon fazı ve konağın altta yatan bağışıklık durumu dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (Keller ve ark., 2006).

BNV'nin neden olduğu enfeksiyonlarda viral eradikasyonu sağlayan hümmoral yanıt oldukça önemli bir role sahiptir. BNV'ye karşı oluşan antikorlar, virüs yüzeyindeki spesifik reseptöre bağlanarak viral etkenin konak hücreye geçmesine engel olmaktadır. Ayrıca enfekte olan hücreleri kompleman aracılı lizisine neden olmakta veya antikor bağımlı sitotoksistide etkinlik göstermektedir (Diamond ve ark., 2003). B hücre eksikliği ve IgM yetmezliği bulunan hastalarda meydana gelen enfeksiyon genellikle ölümle sonuçlanmaktadır. Nötralizan antikorlar ise genellikle E glikoproteininin 3. domainine istinaden oluşmaktadır. İnsanlarda prM'ye karşı da nötralize edici antikorlarında zayıf bir etki gösterdiği belirlenmiştir. NS1'e karşı nötralizan nitelikte olmayan fakat koruyucu antikorların oluştuğu da rapor edilmiştir. Yüksek düzeyde nötralize edici antikor yanıtı oluşsa da virüsü tam olarak nötralize edememekte, bu durumda hafif seyirli enfeksiyon ölümcül hale gelebilmektedir (Diamond ve ark., 2003; Valiakos, 2013)

2.11. BNV'nin Klinik Özellikleri

İnsanlarda BNV enfeksiyonu ağırlıklı olarak subklinikdir. Enfekte hastaların yalnızca %20'sinde 3 ila 15 gün arasında değişen bir inkübasyon döneminden sonra semptomların geliştiği tahmin edilmektedir (WHO, 2019). Semptomatik enfeksiyonda, klinik belirtiler ateş ve miyaljiden meningoensefalit ve ölüme kadar değişebilmektedir (Petersen ve ark., 2002). BNV ile enfekte insanlarda görülen semptomatik vakaların çoğunda Batı Nil ateşi adı verilen

ve aniden başlayan ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji, yorgunluk, göz ağrısı, bulantı, kusma ve lenfadenopati ile karakterize akut ateşli bir hastalık görülmektedir (Wattson ve ark., 2004; Hayes ve ark., 2005). Makülopapüler, nonpruritik döküntü genellikle ekstremitelerde, avuç içlerinde, ayak tabanlarında ve gövdede ortaya çıkabilmekte; döküntü genellikle hastalığın 5-12. günlerinde ortaya çıkar, yaklaşık bir hafta sürer ve pullanma olmadan düzelmektedir. Batı Nil ateşi genellikle hafif bir hastalık olup semptomlar birkaç gün sürebilmesine rağmen haftalarca devam ederek zayıflatıcı bir hastalığa da neden olmaktadır (Ferguson ve ark., 2005).

Enfekte bireylerin %1'inden daha azında menenjit, ensefalit, poliomyelit benzeri sendrom veya akut flask paralizi ile karakterize nöroinvazif bir hastalık gelişmektedir. Batı Nil menenjiti olan hastalar ateş veya hipotermi, baş ağrısı, fotofobi ve bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar ve ense sertliği, Kernig ve/veya Brudzinski işaretleri gibi meningeal belirtilerle başvurabilmektedir (Sejvar ve ark., 2008; 2014). Batı Nil ensefaliti olan bireyler ateş veya hipotermi, baş ağrısı, bulantı, kusma, titreme, halsizlik ve konfüzyon gibi semptomlarla seyreden hafif bir hastalık ya da ensefalopati ve ölümle karakterize daha ağır bir hastalık geçirebilirler (Sejvar ve ark., 2003). Batı Nil ensefaliti olan hastalar ayrıca ekstrapiramidal bozukluklar, özellikle uyku sırasında miyoklonus ve Parkinsonizm özellikleri gösterirler. Ekstra piramidal bozukluklar, üst ekstremitelerde kaba bilateral tremor, üst ekstremitelerde ve yüz kaslarında miyoklonus, ilişkili trunkal instabilite ve yürüme bozukluğu ile serebellar ataksi de bildirilmiştir (Ward ve ark., 2006; Kanagarajan ve ark., 2003). Bu hareket bozuklukları, BNV'nin ekstra piramidal yapılar için spesifik nörotropizmine atfedilmektedir (Bosanko ve ark., 2003). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), merkezi sinir sistemi enflamasyonunu tespit etmede bilgisayarlı tomografiden daha faydalıdır, çünkü MRG yapılan hastaların üçte birinde ensefalit ile uyumlu akut meningeal artış görülmüştür. Beyin omurilik sıvısı analizleri genellikle normal glukoz seviyesi, artmış protein konsantrasyonu ve 10-100 hücre/mm³ arasında değişen lenfositik pleositoz göstermektedir (Robinson ve ark., 2003; Solomon ve ark., 2003; ve Maharaj ark., 2017). BNV enfeksiyonunun şiddetli belirtileri yaşlı bireylerde (>55 yaş) ve HIV enfeksiyonu, organ nakli veya yakın zamanda kemoterapi ile bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha yaygın olabilmektedir (Kumar ve ark., 2004; Pattan ve ark., 2009).

2.12. Risk Faktörleri

BNV için çeşitli risk faktörleri tanımlanmış olup bunlar intrensek ve ekstrensek risk faktörlerini içermektedir. Yaş ve cinsiyet, hastalığa yatkınlık sağlayan başlıca intrensek faktörlerdir. İnsanlarda yaşlı bireylerin gençlere göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Her 10

yaş için hastalığa yakalanma riski 1,5 kat artmaktadır (Popescu ve ark., 2018). Ayrıca 75 yaşından büyük hastaların genellikle enfeksiyona yenik düştüğü gösterilmiş olup, bu durum yaşlanmaya bağlı doğuştan gelen immünoosenkrens ile açıklanmaktadır (Popescu ve ark., 2018). Dolayısıyla yaşlanma, hücreyel yollar (makrofajla ilgili savunmalar), tip I IFN gibi sitokinler ve TLR3 aracılı antiviral yollar dahil olmak üzere çeşitli antiviral yolları etkileyerek BNV dahil olmak üzere viral enfeksiyona karşı duyarlılığın artmasına yol açmaktadır (Shaw ve ark., 2009; 2010; Popescu ve ark., 2018).

Ayrıca, erkekler kadınlara göre daha fazla risk altındadır (O'Leary ve ark., 2004). Kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi önceden var olan durumlar ve hastalıklar da diğer önemli risk faktörleridir (Nett ve ark., 2012; Popescu ve ark., 2018). Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin hastalığa yakalanma ve BNV enfeksiyonundan ölme riski 40 kat daha fazladır (Freifeld ve ark., 2010).

BNV enfeksiyonu için diğer demografik risk faktörleri de rapor edilmiştir. BNV enfeksiyonu salgınları Romanya gibi bazı ülkelerde kentsel ortamlarla ilişkilendirilmiştir. Yüksek binaların bodrum katlarında yaşayan insanların, nüfusun geri kalanına göre daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir. Bu durum, kentsel sivrisinekler olan ve genellikle iç mekanlarda bulunan *Cx pipiens* ve *Cx quinquefasciatus* gibi bazı sivrisinek vektörlerinin ev içi ekolojik davranışlarıyla ilişkilendirilmiştir (Han ve ark., 1999). Ayrıca, evcil kümes hayvanları ve leş yiyen kuşlar gibi rezervuarlar, virüsün yayılmasında ve kentsel ortamlarda enfeksiyonun sürdürülmesinde büyük rol oynamaktadır (Miramontes ve ark., 2006). Kırsal alanlarda, BNV salgınları, hastalık insidansı ve prevalansı, sivrisinek üremesi için elverişli koşullar sağlayan sulama gibi tarımsal faaliyetlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, çalı temizleme gibi diğer tarımsal faaliyetler, vektörler ve rezervuarlar için doğal yaşam alanlarının tahrip edilmesine yol açarak onları insan yaşam alanlarının yakınına kaçmaya zorlamaktadır (Paz, 2015). Diğer risk faktörleri arasında çevre ve iklim yer almaktadır. Her ikisi de BNV'nin bulaşma dinamiklerinde önemli bir rol oynamaktadır. Açık havada daha fazla zaman geçirmenin veya endemik bölgelere seyahat etmenin, bireylerin sivrisinek ısırıklarına maruz kalması nedeniyle daha yüksek bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (OSHA, 2003). Bu durum, açık hava meslekleri ve uğraşları arasında yaygındır.

Risk altındaki başlıca açık hava meslekleri, diğerlerinin yanı sıra tarım işçileri, keresteciler, peyzajcılar ve bahçıvanlar, inşaat işçileri, boyacılar, yaz kampı çalışanları ve finişerlerdir (OSHA, 2003). Askerler ve güvenlik görevlileri de açık hava aktivitelerinde

harcadıkları zaman göz önüne alındığında BNV'ye yakalanma açısından risk altındadır (Hyams ve ark., 1995; Witt ve ark., 2004; Vonesch ve ark., 2019). Sağlık çalışanları, laboratuvar çalışanları, veterinerler, hayvan bakıcıları, hayvan kesicileri ve kasapların da BNV'ye yakalanma riski yüksektir. Bu çalışanlar iğne batması, kesikler veya BNV bulaşıcı materyallerle temas eden açık yaraların kontaminasyonu yoluyla BNV'ye maruz kalmaktadır (OSHA, 2003; Vonesch ve ark., 2019). BNV, Afrika, Orta Doğu, Avustralya, Avrupa ve Asya dahil olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde endemiktir. Halihazırda, endemik bölgelerin yanı sıra endemik olmayan bölgelerde de salgınlar bildirilmiştir.

2.13. BNV'nin Tanısı

BNV'nin neden olduğu enfeksiyonların teşhisi genellikle klinik muayene, laboratuvar testleri ve ölüm sonrası muayeneye dayanmaktadır. İnsanlarda özellikle Mayıs ve Ekim ayları arasında klinik muayenede akut ateş, anoreksi, bulantı, kusma, göz ağrısı, baş ağrısı, miyalji, döküntü, lenfadenopati ve artralji gibi klinik belirtiler gözlemlenmektedir (Mostashari ve ark., 2001; Pepperell ve ark., 2003). Multifokal korioretinitin insanlarda şiddetli BNV enfeksiyonu için potansiyel bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, BNV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde nörolojik muayeneye ek olarak oftalmolojik muayene de yapılmalıdır (Abroug ve ark., 2006). BNV'nin tanısı için virüsün hücre kültüründen izolasyonu, virüsün antijenik yapılarının belirlenmesi ya da moleküler teknikler kullanılarak nükleik asidin saptanması ve virüs antijenlerine karşı meydana gelen özgül IgM ve IgG antikörlerinin gösterilmesine yönelik teknikler kullanılmaktadır (Uyar ve Bakır, 2014).

BNV'nin tanısında serolojik yöntemler daha sık kullanılmakta olup, virüsün RNA'sını saptayan testler de kullanılabilir. Serolojik testler, serum ve BOS (nörolojik etkilenim durumunda) numunelerindeki BNV'yi saptamada, tam kan, plazma, serum, BOS ve idrar numuneleri virüsün RNA'sını saptamada kullanılmaktadır (ECDC, 2019). İmmünsüpresif hastalarda yeterli bağışık yanıt olmadığı için hücre kültürü ve moleküler tekniklerin kullanılması virüsün tanısında daha etkili olmaktadır (Ward ve ark., 2006).

BNV'nin kandaki miktarı, enfeksiyonun 4 ila 8. günlerinde yüksek seviyeye ulaşsa da genellikle düşük titrelerde (10^3 /mL) saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda gaita, idrar ve boğaz sürüntülerinde BNV izolasyonu yapılamamıştır. BNV enfeksiyonu görülen hastalarda hafif lökositoz veya lökopeni saptanırken, ensefalit tanılı hastalarda ise hafif hiponatremi gözlemlenmektedir. BNV nedeniyle nöroinvaziv hastalık gelişen hastalardan alınan BOS

örneklerinde hafif pleositoz ve protein artışı saptanmaktadır (Sampathkumar, 2004, WHO, 2019; ECDC, 2019).

BNV'nin neden olduğu MSS enfeksiyonu tanısında seroloji, PCR, MAC-ELISA yöntemi ile IgM antikorlarının saptanması, akut BNV enfeksiyonunu gösteren önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Petersen ve ark., 2002; Ergunay ve ark., 2011; Serter, 2007). MSS enfeksiyon tanılı hastalarda radyolojik muayenede, MRG'nin, BT'ye göre BNV tanısında daha etkili olduğu ve hastaların %30'a yakınında ise leptomeningeal ve perimeningeal alanlarda tutulum olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar T2 ağırlıklı görüntülemelerde talamus ve bazal gangliyonlarda yüksek sinyal tutulumunun ensefalit veya menenjitin ön tanısında faydalı olduğunu göstermiştir (Petersen ve ark., 2002; Ergunay ve ark., 2011; Serter, 2007).

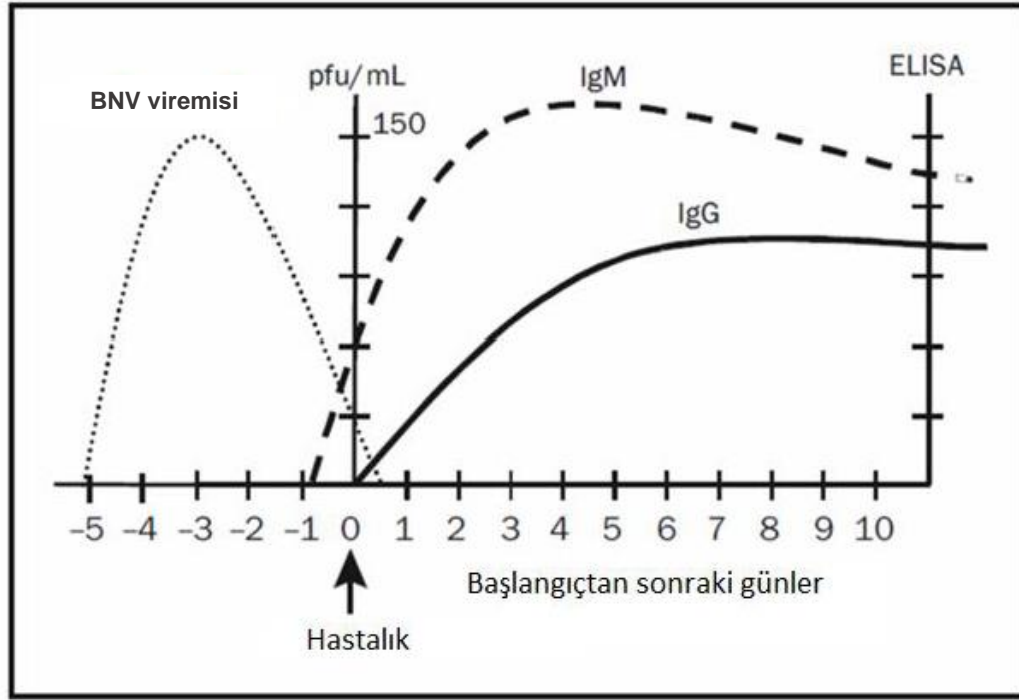
2.13.1. Serolojik testler

BNV'ye karşı oluşan antikorlarının belirlenmesinde IgM-antikor yakalama enzim immünoassay (MAC-ELISA), indirekt IgG ELISA, indirekt fluoresan antikor testi (IFAT), plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) gibi teknikler kullanılmaktadır. PRNT, virüsün hücre kültürlerinde meydana getirdiği sitopatik etkinin önlenmesine dayanan, antikor özgüllüğünün saptanmasında tercih edilen doğrulama testlerindedir (WHO, 2019; Sampathkumar, 2003; ECDC, 2019).

Hastalığın 4-8. günlerinde hastaların %90'ına yakınında BNV'ye karşı oluşan IgM antikorları "capture ELISA" testiyle belirlenebilmektedir. Bu antikorlar 6 aydan çok daha uzun bir süre saptanabilmekte, bu süre 500 güne kadar ulaşabilmektedir. Virüse özgü IgM yanıtının saptanması aktif BNV enfeksiyonunu göstermekte ve enfeksiyonun akut ve nekahat dönemleri arasında antikor titrelerinde 4 kat artış ile doğrulanmaktadır. BOS'ta virüse özgü IgM saptanması, IgM antikorunu KBB'yi geçemediği için nöroinvaziv hastalık şeklinde yorumlanabilmektedir (WHO, 2019; Sampathkumar, 2003; ECDC, 2019).

IgG antikorları, IgM oluşmasını takiben 7. günde meydana gelmekte, 7-21 gün arasındaki sürede artarak enfeksiyon ortaya çıktıktan 3 hafta sonra ve yıllarca saptanabilmektedir. IgA, IgM gibi benzer sürelerde meydana gelmektedir (Sampathkumar, 2003; Prince ve ark., 2005, Busch ve ark., 2008; Valiakos, 2013) (Şekil 2.8). IgG antikorlarının flavivirüsler arasında antijenik benzerlikten dolayı çapraz reaksiyonlar göstermesi nedeniyle doğrulama için mutlaka PRNT yöntemi tercih edilmelidir (Ergunay ve ark., 2011). IgG avidite testi ya da akut ve konvelesan dönemde serum örneklerinde nötrale edici antikorların titre

artışı PRNT ile saptanarak akut enfeksiyonların geçirilmiş enfeksiyonlarda ayırt edilmesi için kullanılmaktadır (Fox ve ark., 2006).



Şekil 2.8. BNV'nin serolojik tanısındaki süreler (Richman ve ark., 2016)

BNV'nin serolojik tanılmasının doğru bir şekilde yapılabilmesinde, BNV'nin bölgedeki epidemiyolojisi, daha önce geçirilmiş Flaviviral enfeksiyonların olup olmadığı ve aşı yapılıp yapılmadığı, endemik bölgelere seyahat edilmediği laboratuvar sonuçlarıyla beraber değerlendirilmelidir. (Tosun, 2012; Valiakos,2013).

NS1 veya NS3 proteinine dayalı İmmunohistokimyasal testler (İHK), dokulardaki viral replikasyonu doğrulaması nedeniyle kesin tanı sunmaktadır. Bununla birlikte, İHK'nin spesifik antikörlerin mevcudiyeti, invaziv numune toplama yöntemleri veya kesinlikle bir post-mortem prosedür olması gibi bazı sınırlamaları vardır (Macdonald ve ark., 2005).

2.13.2. Antijen testleri

Son yıllarda meydana gelen salgınlar nedeniyle kanatlılar ve sineklerde BNV antijenlerinin saptanmasına olanak sağlayan farklı özgüllük ve duyarlılık gösteren ticari kitler geliştirilmiştir (VecTest™, RAMP™) (Ergunay ve ark., 2011). Bu testler, yaklaşık 15 dakika gibi bir sürede sonuç alınmasını sağlamakta olup, kullanışlı ve ekonomiktir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre testin özgüllüğünün yüksek (%95), fakat duyarlılığının ise düşük (%60-80) olduğu bildirilmiştir. Shaikh ve arkadaşları insanlarda kullanılmak üzere BNV enfeksiyonu

teşhisine özgü RapidWN olarak bilinen bir immünokromatografik test geliştirmiştir. Bu teknik, standart ELISA ile aynı prensiplere dayanmakta olup, enfekte bireylerden alınan plazma veya serumdaki BNV IgM antikorlarının tespit edilmesini sağlamaktadır (Shaikh ve ark., 2007).

2.13.3. Moleküler testler

Son yıllarda, nükleik asit temelli moleküler teknikler, duyarlılığı ve özgüllüğü sayesinde hızlı ve en güvenilir tanı aracı olmuştur (Higbie ve ark., 2017). Günümüzde, BNV de dahil olmak üzere viral enfeksiyonların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (Habarugira ve ark., 2020). En yaygın kullanılan moleküler tanı teknikleri arasında revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), kantitatif RT-PCR (qRT-PCR) ve in situ hibridizasyon bulunmaktadır (Habarugira ve ark., 2020). Bu testler, hastalığa ait semptomların ortaya çıktığı dönemde tam kan, serum, idrar ve BOS numunelerinde saptanmaktadır. BNV'nin neden olduğu enfeksiyonlarda viral yükün düşük, vireminin kısa süreli görülmesinden dolayı semptomların başladığı dönemde viral RNA'yı saptamak güçleşmekte bundan dolayı moleküler tanı testlerini etkinliği genellikle virüse maruziyetten itibaren ilk 7 günle sınırlılık göstermektedir (Dauphin ve Zientara, 2007; Rizzoli ve ark., 2015).

2.13.4. Hücre kültürü

BNV, tanısında virüsün izole edilmesi altın standart olarak kabul edilse de, insanlarda meydana gelen vireminin düşük düzeyde olması ve etkenin kan ve BOS'tan kısa sürede temizlenmesi ayrıca biyogüvenlik seviyesi-3 (BSL3) laboratuvar koşullarının gerekli olması ve bu nedenle tekniğin genellikle referans laboratuvarlarında ve özel araştırma tesislerinde gerçekleştirilmesi hücre kültürünün kullanımını sınırlamaktadır (Monini ve ark., 2010). Kullanılabilecek hücre hatları tavşan böbreği (RK-13), Afrika yeşil maymun böbreği (Vero), domuz böbrek hücreleri veya sivrisinek hücre hatlarıdır (C6/36). Hücre kültüründe sitopatik etkinin değerlendirilebilmesi genellikle günlük olarak yapılmakta, etki tam olarak oluşmamışsa BNV'ye özgül monoklonal antikor içeren IFA tekniğiyle ile doğrulama yapılmalıdır (Dauphin ve Zientara, 2007).

2.14. BNV'nin Tedavisi

BNV enfeksiyonuna yönelik şu an için kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Hastaların tedavisinde; baş ağrısı için ağrı kesici, bulantı ve kusma için antiemetikler kullanılmakta olup, rehidrasyon, intrakraniyal basıncın izlenmesi ve varsa nöbetlerin kontrol altına alınması ile büyük ölçüde destekleyici olmaktadır (DeBiasi, 2011). BNV'nin neden olduğu ensefalitlerde görülen ölüm nedeni nöron dejenerasyonu ve ölümü sonucunda meydana gelen serebral

ödemdir. Ödem ve hasarı önlemeye yönelik etkin bir tedavi mevcut değildir. Kılavuzlar bu hastaların destekleyici tedaviler almasını ve ardından yoğun rehabilitasyon almasını önermektedir. Hastaların birçoğu intravenöz sıvı ve solunum desteğine ihtiyaç duymaktadır (DeBiasi, 2011, ECDC, 2019). Ciddi kas güçsüzlüğü meydana gelen hastalarda entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir. Nöroinvaziv hastalık tespit edilen hastalarda hipotansiyon, hipoksemi, intrakraniyal hipertansiyon, hiperglisemi, anemi ve nöbetleri yöneterek ikincil beyin hasarının önlenmesine oldukça önemlidir. BNV'ye özgü tedavi geliştirilebilmesi için yapılan klinik çalışmalar, özellikle vakaların sporadik olarak ortaya çıkması ve yıldan yıla salgınları tahmin etmenin zorlukları nedeniyle oldukça yavaş ilerlemektedir (Sampathkumar, 2003; ECDC, 2019).

Yapılan bazı çalışmalarda; standart ve hiper immünglobulin, poliklonal immünglobulin, monoklonal immünglobulin, IFN, ribavirin ve kortikosteroidlerin kullanımına yönelik farklı bilgiler mevcuttur. Yapılan çalışmalar genellikle flavivirüs ailesindeki diğer virüsler (SLE, JEV) üzerine yapılmış olup, hasta sayısının az olması nedeniyle etkinlik tam olarak gösterilememiştir (Sampathkumar, 2003; ECDC, 2019). Ribavirin, bir dizi RNA ve DNA virüsüne karşı in vitro aktiviteye sahip geniş spektrumlu bir nükleozid analogudur ve en yaygın olarak hepatit C tedavisinde ve solunum sinsityal virüsü (RSV) tespit edilen hastalarda kullanılmaktadır (EASL, 2011; Ghany ve ark., 2011; Waghamare ve ark., 2013). BNV'li hastalarda ribavirinin rolünü değerlendiren hiçbir klinik çalışma yoktur. Geçtiğimiz yıllarda Influenza enfeksiyonunun tedavisi için lisans almış geniş spektrumlu RNA inhibitörü Favipravirin'in, BNV enfeksiyonunda laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarla etkili olduğu saptanmıştır (Escribano-Romero ve ark., 2017).

IFN'ler, viral enfeksiyona karşı doğal olarak oluşan immünoregülatör glikopeptitlerdir. IFN- α , farklı insan hücrelerini hedef alan bir tip 1 IFN'dir. Bu hedef hücreler üzerinde immünoregülatör, antiviral ve antitümör etkiler göstermektedir. IFN- α 'nın özellikle hepatit C tedavisinde terapötik kullanım alanları genişlemektedir (Brassard ve ark., 2002; Borden ve ark., 2007). IFN- α 'nın BNV enfeksiyonunu önleyici etkisi primat hücre kültüründe gösterilmiştir (Anderson ve Rahal, 2002). IFN'lerin koruyucu rolü, deneysel olarak enfekte edilen IFN- α/β reseptör eksikliği olan farelerde ölüm oranındaki belirgin artıştan da çıkarılabilmektedir (Samuel ve Diamond, 2005). BNV nöroinvazif hastalığının oldukça değişken ve dinamik klinik seyri, bu vaka raporlarının dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir. Buna ek olarak, IFN BOS'a nüfuz etmediği için yerleşik meningoensefalit vakalarında bildirilen yanıtın, biyolojik

mekanizması açıklanamamıştır. Bununla birlikte, IFN- α 'nın hücre kültüründe ribavirine göre üstün etkisi, insan kullanımı için mevcut güvenlik verileri ve insan serumunda supratrapötik konsantrasyonlara kolayca ulaşılabilmesi nedeniyle, IFN- α için BNV ile enfekte hastalarda daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir (Jackson, 2004).

Havuzlanmış immünoglobulin veya spesifik monoklonal antikorlar ile sağlanan pasif bağışıklığın, BNV'nin hayvan modelleri de dahil olmak üzere çeşitli flavivirüslerin tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (Agrawal ve Petersen, 2003; Morrey ve ark., 2006; Ben-Nathan ve ark., 2009). Teorik olarak, BNV'de dahil olmak üzere nörotropik virüsler, antikor aracılı bağışıklığa hücre aracılı bağışıklık yanıtlarından daha duyarlıdır. 1970'lerde, BNV enfeksiyonuna karşı hücreli immün yanıtla karşılaştırıldığında humoral immünitinin göreceli önemi, BNV ile deneysel enfeksiyondan 1 gün sonra fare immün sisteminin siklofosfamid ile ablasyona uğratıldığı bir çalışmada değerlendirilmiştir. İmmün serum 1. veya 2. günde verildiğinde farelerin %94'ünü, 5. veya 6. günde verildiğinde %82'sini kurtarmak mümkün olmuş, ancak 8. veya 10. günde verildiğinde ise sadece %22'si kurtarılabilmıştır (Camenga ve ark., 1974). BNV hayvan çalışmalarındaki tutarlı bir bulgu, klinik seyir değiştirilecekse immünoglobulin müdahalesinin zamanlamasının kilit önemde olduğudur.

Erken tedavi (enfeksiyon sonrası 1-2. gün), tipik olarak klinik olarak belirgin hastalık gelişmeden önce hem farelerde hem de hamsterlerde %100'e yakın bir sağkalımla ilişkilidir, ancak 2-5 günden daha fazla geciktiğinde terapötik fayda belirgin şekilde azalmaktadır (Camenga ve ark., 1974). Yayınlanan insan verileri, genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde tedavi edilen ve karışık klinik sonuçları olan hastaların vaka raporlarıyla sınırlıdır (Haley ve ark., 2003; Levi ve ark., 2010; Rhee ve ark., 2011). Nöroinvasif hastalığı olan veya yüksek risk altındaki hastalarda BNV antikorları içeren immünoglobulinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren Faz I/II klinik çalışması (ClinicalTrials.gov NCT00068055 tanımlayıcısı) 2006 yılında sonlandırılmıştır ve çalışma verileri henüz rapor edilmemiştir (Gray ve Webb, 2014).

2.15. BNV'ye Karşı Korunma

BNV'nin önlenmesi enfekte sivrisineklerin sayısını azaltmaya yönelik yöntemlere dayanmaktadır. Haşere yönetim ilkelerini kullanan sivrisinek kontrol programları, vektör sivrisineklerin kaynaklarını proaktif olarak tespit etmekte ve yetişkin sivrisinek popülasyonlarının insan enfeksiyon riskini artıracak seviyelere ulaşmasını önlemek için üreme alanlarının ortadan kaldırılması, larvasitleme ve yetişkin sivrisinek kontrolü gibi çeşitli

yöntemler kullanmaktadır. İnsan vaka insidansında artma veya sivrisinek popülasyonlarının sürveyansı bir insan salgınının yaklaştığını gösterdiğinde, ilk hedef organofosfat veya sentetik piretroid insektisitlerin ultra düşük hacimli uygulanmasıyla enfekte yetişkin sivrisinek sayısını hızla azaltmaktır. Organofosfatlar asetilkolinesteraz enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke etmekte; piretroidler nöronal membranların sodyum kanallarını açarak sivrisineği felç etmektedir (Petersen ve ark., 2013).

Bu kontrol önlemlerinin etkinliğini ölçmek zor olsa da Kaliforniya'nın Coachella Vadisi'nde ultra düşük hacimli insektisit uygulamaları kullanılarak yetişkin sivrisineklerin erken sezon kontrolü, sonraki BNV bulaşmasında azalma sağlamıştır (Lothrop ve ark., 2008). Buna ek olarak, havadan ultra düşük hacimli insektisit uygulaması, enfekte sivrisinek sayısını azaltmış ve Sacramento bölgesindeki meydana gelen BNV salgını sırasında insan vakası görülme sıklığını düşürmüştür (Macedo ve ark., 2010). Ultra düşük hacimli organofosfat veya sentetik piretroid kullanımıyla ilişkili insan sağlığı riskleri, büyük ölçüde uygulama zamanlaması ve kullanılan düşük hacimli pestisit minimum insan maruziyetiyle sonuçlanması nedeniyle ihmal edilebilir görünmektedir (CDC, 2005; Duprey ve ark., 2008).

Böcek kovucu kullanımı BNV riskinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çok az kişi çok büyük salgınlar sırasında düzenli olarak kovucu kullandığını bildirmektedir. DEET (N, N-dietil-m-toluamid), IR3535 (3-[N-n-butyl-N-acetyl] aminopropionic acid ethylester), limon okalıptüs yağı ve pikaridin içeren piyasada bulunan böcek kovucular, sivrisinek ısırmasını önlemede kanıtlanmış etkinlikleri ABD Çevre Koruma Ajansı tarafından tescil edilmiştir. DEET kullanımı hamilelerde ve 2 aydan daha büyük bebekler için güvenilirdir; cilde, giysiler ile bunun dışında maruz kalınan yerlere uygulanabilmektedir (Mostashari ve ark., 2001, Sampathkumar, 2003).

Bu etkene karşı korunmada, yaşlı ve immünsüpresif kişilerin sabahın ilk saatleri ve gün batımından sonra dış ortamda bulunma saatlerini en aza indirgermeleri de oldukça önemlidir (Ward ve ark., 2006). Sivrisineklerden korunabilmek amacıyla uzun kollu gömlek ve pantolon giyilerek vücutta açık yer bırakılmayacak şekilde kapalı kıyafetler giyilmelidir. Ayrıca atlardaki enfeksiyonların ve başta kargalar olmak üzere kuşlardaki ölümlerin izlenmesi ve gerektiğinde veteriner hekimlere bildirilmesi gerekmektedir (WHO, 2019). Çatı oluğundaki su birikintilerinin boşaltılması, vektörlerin üremesi için uygun ortamlar oluşturmasından dolayı atık lastiklerin ortadan kaldırılması ya da uygun bir şekilde istiflenme işlemi yapılmalıdır. Çöp tenekeleri, sarnıçlar, lağım çukurlarının ve varillerinin ağızlarının bir kapak yardımıyla

kapatılması, kapalı alanlardaki pencere ve kapılara sineklik takılması, bu uygulamanın ahırlara da uygulanması korunmada önemlidir. Endemik ülkelere seyahat sonrasında ani bir şekilde başlayan, ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, lenf bezlerinde şişlik, bulantı-kusma, cilt döküntüsü benzeri şikayet gözlemlenmesi durumunda derhal hastaneye gidilmesi önem arz etmektedir (HSGM, 2022). Enfeksiyona neden olan arbovirüslerde dahil olmak üzere insanları ve hayvanları içeren sörveyans ağı oluşturularak; virüsün etkinliği, dağılımı ve patojenitesinin gösterilmesi açısından önemli olacağı vurgulanmaktadır (Ward ve ark., 2006).

2.16. Aşı Uygulamaları

İnsanlarda BNV'ye karşı bugüne kadar birçok aşı geliştirme girişimleri olmakla birlikte bugüne kadar insanlarda kullanılmak üzere onaylanmış ticari olarak mevcut bir aşı yoktur (6). Piyasada atlarda kullanılan dört aşısı ruhsat almıştır; bu aşılarından üçü tamamen inaktive edilmiş (WN Innovator™, Vetera WNV ve Prestige® WNV) ve biri ise Canarypox virüsünde prM/E genini eksprese eden bir canlı kimerik virüs (Recombitek™ Equine WNV) aşısıdır. İnaktif aşılar immünojenik olmakla birlikte, temel dezavantajları, 4 ila 6 hafta arayla uygulanan ilk iki enjeksiyondan sonra, bu aşılarından tam koruyucu bir yanıt elde etmek ve sürdürmek için her altı ayda bir rapel doz gerektirmesidir (Davidson ve ark., 2006). Recombitek® olarak bilinen rekombinant aşısının iki başlangıç dozu 5 haftalık aralıklarla kas içine uygulanır. İlk iki dozdan sonra, aşılanan atlar 1 yıla kadar hastalığa karşı %100 korunmaktadır (Minke ve ark., 2006). Aşılanan atlarda, tek dozdan 26 gün sonra nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir (Siger ve ark., 2004). Aşı ayrıca köpek ve kedilerde kullanım için başarıyla test edilmiştir (Karaca ve ark., 2005).

Şu anda hem insanlarda hem de hayvanlarda BNV'ye karşı diğer birkaç aşı farklı gelişim aşamalarındadır (Lai ve ark., 2018). Aşı adayları arasında üç tanesi klinik deneme aşamasına ulaşmıştır. Bunlar arasında ChimeriVax-WNV aşısı olarak bilinen canlı zayıflatılmış kimerik aşı bulunmaktadır. Bu aşı, yapısal prM ve E proteinlerini ifade eden gen bölgelerinin sarı humma virüsüne aktarılmasıyla elde edilen aşıdır. Benzer bir kimerik aşı, prM ve E gen bölgelerinin DENV yapısına entegre edilmesiyle oluşturulan aşıdır (WN-DEN4). Bu iki aşının güvenilirliği, etkinliği, iyi tolere edilmeleri ve nötralize edici antikorları iyi indükledikleri için umut vericidir (Petrovsky, 2008). Klinik denemeye giren diğer aşı adayı, (VRC303) plazmid tabanlı prM ve E proteinlerini ifade eden bir DNA aşısıdır. Aşı üç doz halinde güvenli bir şekilde uygulanmıştır (Karaca ve ark., 2005; El Garch ve ark., 2008).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Nisan –Ağustos 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan merkezi ve çocuk hastalıkları polikliniklerine (bilinmeyen ateş ve menenjit bulgusu olmayan) başvuran gönüllüler rastgele olarak dahil edildi. Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından onay alındı (16.12.2022 tarih ve 2022/4100 sayılı onay).

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmaya dahil edilecek kişilerin belirlenmesinde; evren hacmi ve araştırdığımız hastalık (vaka) sıklığının belirlenmesinde $n = N \cdot t^2 \cdot p \cdot q / y^2 \cdot (N-1) + t^2$ (N: evren hacmi n: örneklem hacmi p: görülme sıklığı/olasılığı q: 1-p=görülmememe sıklığı t: istenilen yanılma düzeyinde iki yönlü hipozete göre t tablo değeri (1.96) y: öngörülen yanılma +/- sapma) formülü kullanılarak hesaplama yapıldı (Akdur, 1996). 2023 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) güncel verilerine göre Konya nüfusu 2.320.241 olarak belirlenmiş olup örneklem hacmi 1010 olarak belirlendi (TÜİK, 2023).

3.2. Veri Toplama

3.2.1. Sahadan veri toplama

Donörlerin çalışmayı kabul etmiş olduklarına dair izinleri alındı ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formlarının doldurulması sağlandı. Kişilerin demografik bilgileri ve risk faktörlerinin belirlenebilmesi için yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak veriler elde edildi.

3.2.2. Kan örneklerinin alınması, işlenmesi ve saklanması

Kan donörlerinden steril şartlarda ve hemolizsiz olarak 8-10 ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 4000x g'de 10 dakika boyunca santrifüjlenerek serumlarına ayrıldı. Serum örnekleri 1,5 ml'lik steril eppendorflara aktarılarak ve antikor varlığı tespit edilinceye kadar -80°C'de saklandı.

3.3. Kan Örneklerinde BNV Varlığının Araştırılması

3.3.1. IgM ve IgG antikorlarının ELISA yöntemi ile saptanması

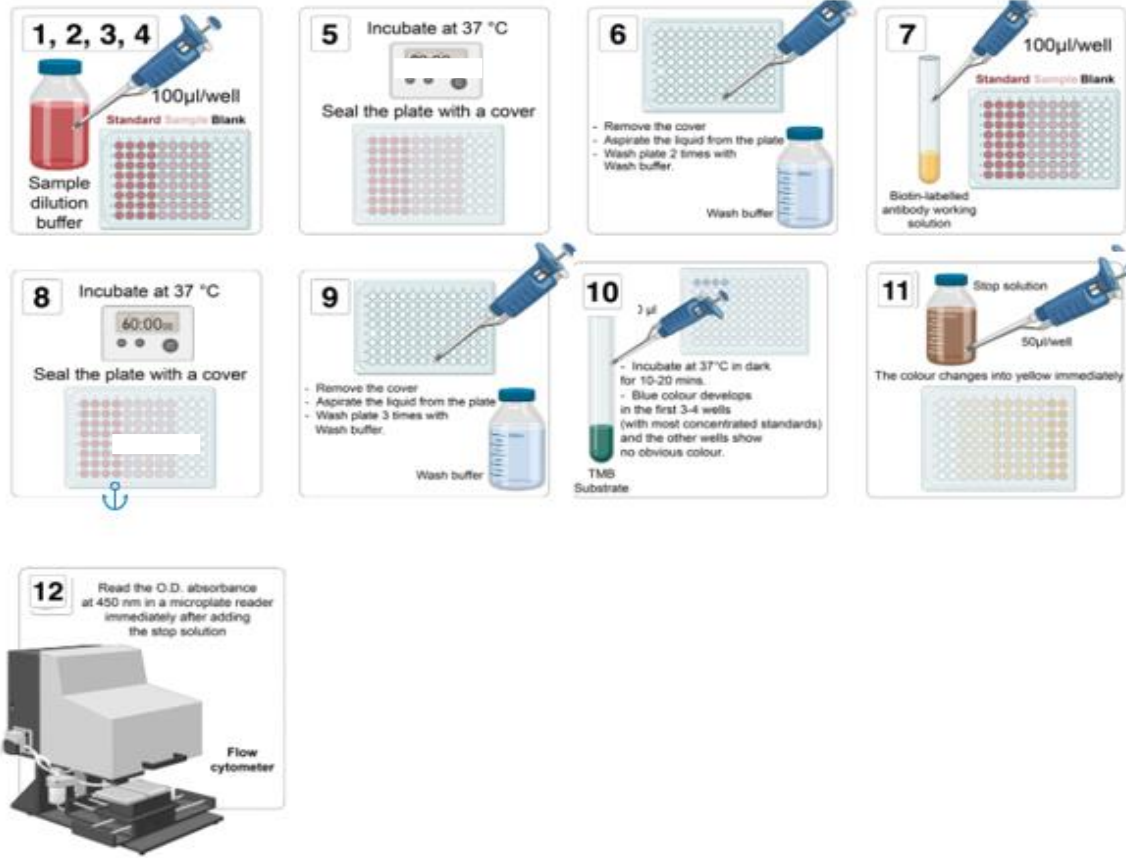
Çalışmaya dahil edilen kişilerden alınan serum örneklerinde BNV'ye karşı oluşan antikor yanıtlarının belirlenmesinde ELISA yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle, serumdaki IgM ve IgG antikorlarının varlığı tespit eden ticari kitler (Anti West Nile Virus ELISA IgM, Anti

West Nile Virus IgG; Euroimmun, Lübeck, Almanya) kullanıldı. BNV IgM antikorlarının belirlenmesinde semikantitatif, BNV IgG antikorlarının belirlenmesinde ise kantitatif ELISA yöntemi kullanıldı.

ELISA yöntemi

Çalışmada BNV IgM ve BNV IgG antikorlarının saptanmasında ticari kitler kullanılarak üretici firmanın aşağıda belirtilen talimatlarına uygun bir şekilde yapıldı (Şekil 3.1).

1. ELISA plağının ikişer kuyucuğu test prosedürüne göre pozitif ve negatif kontrol için ayrıldı.
2. Birinci kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, ikinci kuyucuğa ise 100 µl negatif kontroller ilave edildi.
3. Kit içerisinde yer alan tampon solüsyonu ile hasta serumu 1:101 oranında sulandırıldı. Dilüsyon için serum örneğinden 10 µl, tampon solüsyonundan 100 µl alındı vorteks işlemi homojenizasyon gerçekleştirildi. Bu karışım en az 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
4. Hazırlanmış olan serum tampon karışımından ELISA plağının kuyucuklarına 100'er µl aktarıldı.
5. Plağın üzerine bir slayt kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyonun ardından kit içerisindeki yıkama tamponu 1:10 oranında sulandırıldı ve kuyucuklar 300 µL yıkama tamponu ile 3 defa yıkandı.
7. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra 100 µL enzim konjugat (peroksidaz ile işaretlenmiş anti insan IgM ve anti insan IgG solüsyonu) her bir kuyucuğa ilave edildi.
8. Bu işlemin ardından plağın üzeri slaytla kapatıldı ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
9. İnkübasyon işleminin ardından kuyucuklar 300 µL yıkama tamponu ile 3 defa yıkandı.
10. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra kuyucuklara 100 µL kromojen/substrat TMB/ H₂O₂ (tetrametilbenzidin/hidrojen peroksit) ilave edildi.
10. Mikroplak oda ısısında 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
11. İnkübasyon işleminden sonra kuyucuklara 100 µL durdurma solüsyonu (0.5 M sülfirik asit) ilave edilerek reaksiyon durduruldu.
12. Bu işlemin ardından 30 dakikada oluşmuş olan renk değişimleri 450 nm dalga boyunda spektrofotometri cihazında okutuldu ve optik dansite (OD) değerleri elde edildi.



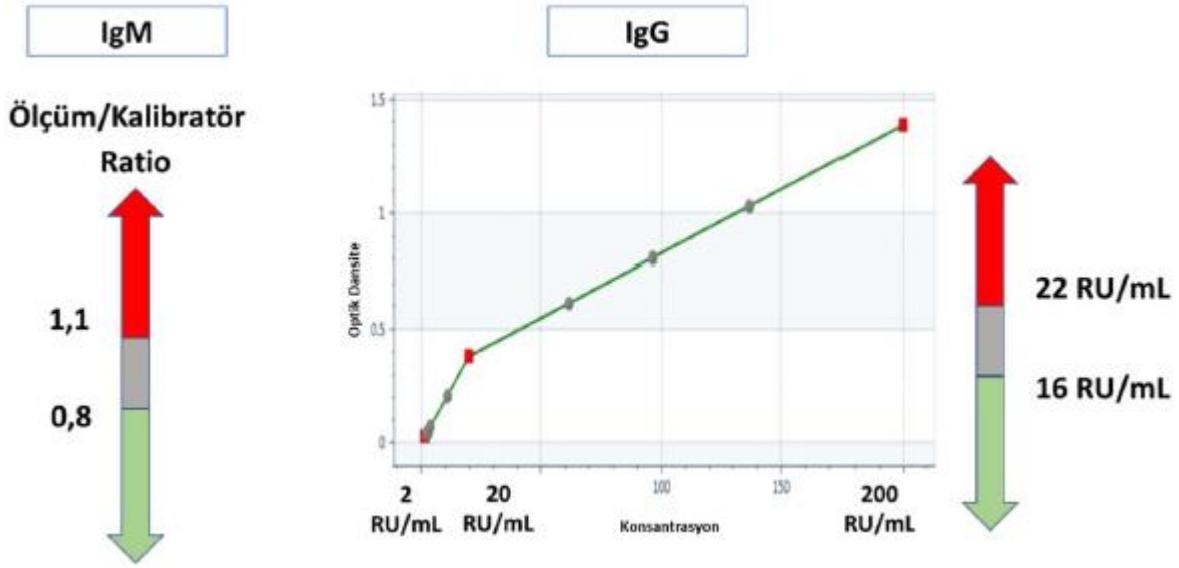
Şekil 3.1. ELISA yönteminin uygulama basamakları

IgG için cut-off hesaplanması

IgG antikorlarına ait sonuçların değerlendirilmesinde serum ve standartların (Kalibratör 1, 2 ve 3) absorbans değerleri (optik dansite, OD) kullanılarak bilgisayar destekli bir grafiğin oluşması sağlandı. Elde edilen grafiğe göre örnekteki antikorların konsantrasyonları, mililitre başına relatif ünite (RU/ml) şeklinde kantitatif olarak belirlendi. Bu sonuca göre; antikor değeri ≥ 22 RU/ml şeklinde belirlenen örnekler pozitif, ≥ 16 - < 22 RU/ml arasında belirlenenler şüpheli pozitif (sınırdaki), < 16 RU/ml belirlenenler ise negatif kabul edildi

IgM için cut-off hesaplanması

IgM antikorlarına ait sonuçların değerlendirilmesinde serum ve standartların (Kalibratör 1, 2 ve 3) absorbans değerleri (optik dansite, OD) kullanılarak bilgisayar destekli bir grafiğin oluşması sağlandı. Elde edilen grafiğe göre örnekteki antikorların konsantrasyonları, mililitre başına relatif ünite (RU/ml) şeklinde kantitatif olarak belirlendi. Bu sonuca göre; $< 0,8$ değerinde bulunan örnekler negatif, $\geq 0,8$ - $1,1$ değerinde bulunan örnekler şüpheli pozitif (sınır), $\geq 1,1$ bulunan örnekler ise pozitif kabul edildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. BNV 'nin antikor sonuçlarının hesaplanması

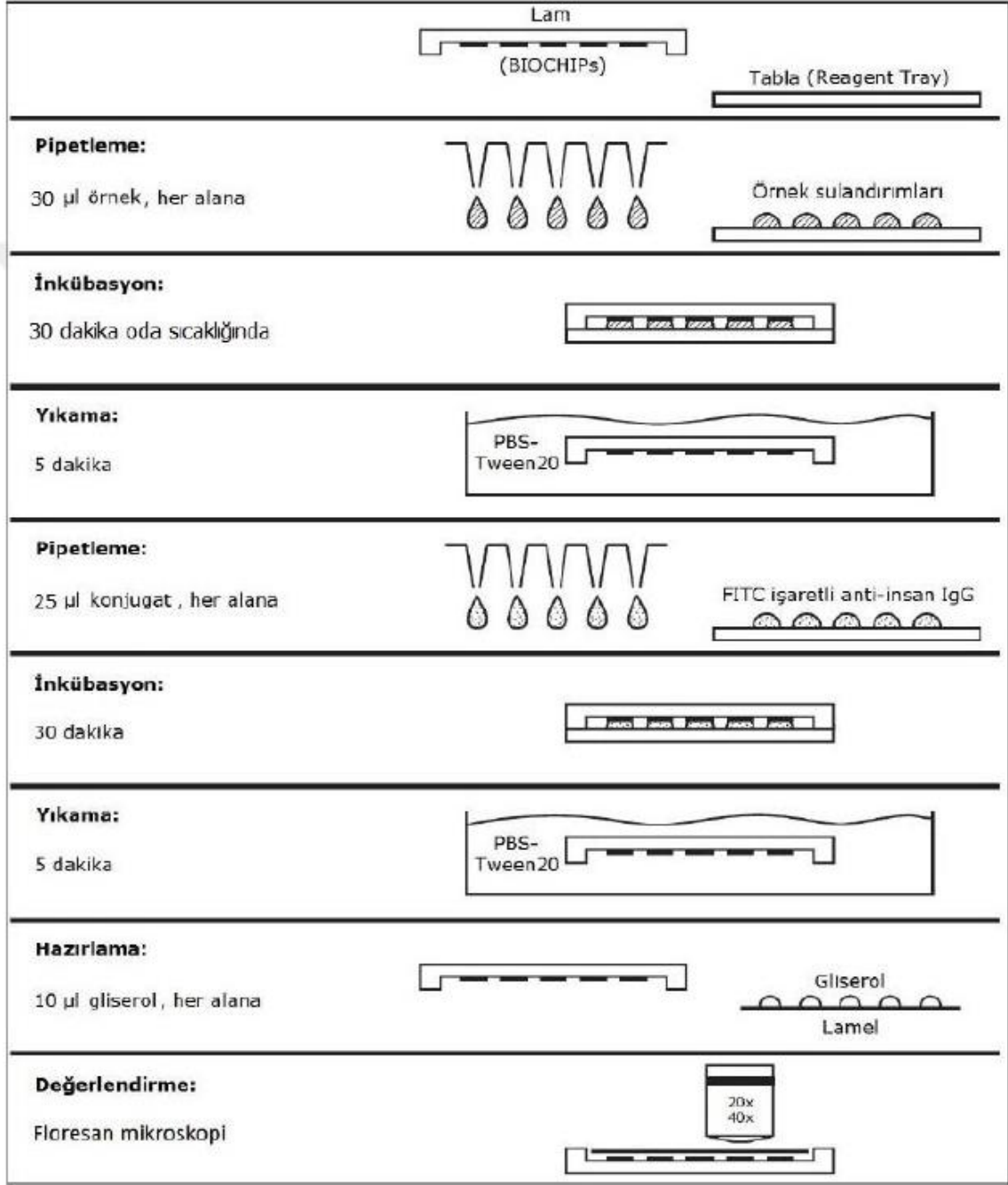
3.3.2. BNV antikorlarının IIFT yöntemi ile saptanması

Serum örneklerinde saptanmış olan BNV IgM ve IgG antikorlarının doğrulanması için (IIFT yöntemi) ticari bit kit (Anti-West Nile Virus IIFT, Euroimmun, Almanya) kullanıldı.

Çalışmamızda uygulanmış olan IIFT yöntemi üretici firma talimatları göz önünde bulundurularak gerçekleştirildi. Bu amaçla kit içerisinde yer alan 10 gözlü özel tablalar ("Reagent tray") ve BNV ile enfekte olmuş hücrelerin kaplandığı 10 gözlü özel lamlar ("Biochip slide") kullanılarak aşağıda yer alan basamaklara göre yöntem gerçekleştirildi (Şekil 3.3):

1. Kitin içerisinde yer alan tampon solüsyonu (TS) ile serum örneklerinin belirlenen oranlarda dilüsyonu gerçekleştirildi.
 - a. IgG için serum örneklerinin dilüsyonu 1:100 oranında gerçekleştirildi.
 - b. IgM testi yapılırken interferensin engellenmesinde, serum örnekleri 1:10 oranında, IgG-romatoid faktör absorbanı (EUROSORB) ile dilüsyonu yapıldı. Dilüsyon yapılan örneklerin 2000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmesini takiben, pellete temas etmeyecek şekilde süpernatant kullanılarak çalışma gerçekleştirildi.
2. Tablaların üzerinde bulunan alanlara sırasıyla; pozitif kontrol, negatif kontrol ve dilüsyonu yapılmış serum örneklerinden 25'er µl damlatıldı. Bu işlem esnasında hava kabarcığı oluşturulmamasına özen gösterildi.
3. 10 gözü bulunan özel lamlar, serum örnekleriyle tam olarak temasını sağlayarak tablaların üzerine yerleştirildi ve oda ısısında ışıkla temasını önleyerek 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı.

4. Yıkamada kullanılmak üzere PBS-T (“Phosphate-buffered saline” + Tween-20) solüsyon hazırlandı. Bu işlem, kit içerisinde yer alan PBS paketinin tümü 1 L distile su içerisinde çözdürülerek kit içerisindeki 2 ml Tween-20 ekleyerek karıştırılma sağlandı.
5. İnkübe edilen lamalar, tablolardan alındı ve PBS-T solüsyonu ile yıkandı. Bu işlemin ardından içerisinde PBS-T solüsyonu bulunan küvete yerleştirildi ve en az 5 dakika inkübe edildi.
6. Temiz tabla üzerinde yer alan her bir göze konjugat solüsyonundan (“fluorescein isothiocyanate” ile işaretli anti-insan IgG) 20’şer µl damlatıldı.
7. Yıkaması tamamlanan lamalar üzerinde sıvılar uzaklaştırıldı ve konjugat ile tam olarak temasını sağlayarak tablaların üzerine yerleştirildi. Oda ısısında ışıkla temasını önleyerek 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı.
8. Yıkama işlemi 5. maddede olduğu gibi tekrarlandı.
9. Lameller üzerinde bulunan alanlara birer damla (10 µl) olacak şekilde kit içerisinde yer alan gliserol damlatıldı. Bu işlemin ardından yıkaması tamamlanmış ve fazla sıvıları uzaklaştırılmış olan lamalar lamellerin üzerine kapatılarak incelemeye hazırlanmış hale getirildi.
10. Lamaların değerlendirmesinde, floresan mikroskop (EUROStar II, Euroimmun, Almanya) kullanıldı. Bu aşamada BNV ile enfekte hücrelerin sitoplazmasında, özgül antijen-antikor birleşmesini gösteren parlak yeşil floresans veren küçük granüler yapılar görüldü. Örneklerde gözlemlenen floresans şiddeti; pozitif ve negatif kontroller ile karşılaştırıldı ve zayıf (+), orta (++) , güçlü (+++) pozitif olarak yorumlandı.



Şekil 3.3. IIFT Metodunun Protokolü

3.4. Değişkenler

3.4.1. Bağımsız değişkenler ve tanımlamaları

❖ Yaş

Çalışmaya dahil edilen donörlerin yaşı görüşme yapılan tarih esas alınarak hesaplama yapılmış, 8'erli gruplar şeklinde kategorize edildi.

❖ Cinsiyet

Erkek ve kadın şeklinde sınıflandırma yapıldı.

❖ İkamet Edilen Yer

İkamet edilen bölge temel alınarak 'çevre' ve 'merkez ilçe' şeklinde tanımlama yapıldı.

❖ Öğrenim Durumu

Çalışmaya dahil edilen donörlerin beyan ettiği mezuniyet durumu temel alınarak;

- okur-yazar olmayan
- okul çağında olmayan
- ilkokul öğrencisi
- ilkokul veya ortaokul
- lise
- lisans
- lisans üstü olarak tanımlama yapıldı.

❖ Yapılan Meslek

Çalışmaya dahil edilen kişilerden 15 yaş üzerinde olanların kendi mesleği, 15 yaşın altında olanlardan ise ebeveynlerinden alınan bilgiye dayanarak mesleğe göre sınıflandırma yapıldı.

Bu sınıflandırmalar;

- Yüksek Nitelikli ve Beyaz Yakalılar
 - ✓ Yüksek nitelikliler (Doktor, mühendis, avukat vb.)
 - ✓ Daha az nitelikliler (sekreter, hemşire, banka memuru, dış teknisyeni, öğretmen, polis vb)
- Niteliksiz ve Mavi Yakalı İşçiler
 - ✓ Geçici/Niteliksiz işçiler (garson, bekçi, tezgahtar, pazarlama işlerinde çalışan)
 - ✓ Mavi yakalılar (sanayi, inşaat, maden, atölyede çalışanlar)
- Tarım işçileri

- İşsiz
- Öğrenciler
- İşverenler (en az 1 veya 2 işçisi bulunan)
- Kendi işinde çalışanlar (küçük esnaf, zanaatkarlar)

❖ Gelir Düzeyi

Çalışmaya dahil edilen kişilerin gelir düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. Bunlar;

- 20000 TL ve altı
- 20000-40000 TL
- 40000-60000 TL
- 60000 TL ve üzeri

❖ Kronik Hastalık Varlığı

Çalışmaya dahil edilen kişilere kronik hastalık varlığı soruldu ve verilen cevaba göre sınıflandırma yapıldı. Kronik hastalıkların BNV pozitifliği ile olan ilişkisi de değerlendirildi.

- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Böbrek yetmezliği

❖ Tuvaletin evdeki konumu

Katılımcılara aynı zamanda aşağıda yer alan sorularda sorularak cevaplar kaydedildi.

- Evin içerisinde
- Evin dışında veya hem içinde hem de dışında

❖ Katılımcılara yaşam/çalışma alanında evcil/kümes/binek hayvan varlığı da soruldu.

❖ Yurt dışında bulunma durumu

Katılımcıların son bir yıl içinde yurt dışında bulunup bulunmadığı sorgulandı.

- Bulunmadım
- 6 ay önce
- 12 ay önce

3.4.2. Bağımlı değişkenler

- BNV IgM pozitifliği
- BNV IgG pozitifliği

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri, IBM SPSS 28.0 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Bağımsız kategorik değişkenler, yüzde ve sayı oranlarıyla ifade edilirken, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edildi. Bağımsız kategorik değişkenler ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiler, Ki-kare ve Fisher-Exact testleri ile incelendi. Sürekli değişkenler ile bağımlı değişken arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Student t testi ve Mann Whitney U testi uygulandı. Önceki analizlerde belirlenen potansiyel faktörler kullanılarak, BNV IgG seroprevalansını tahmin etmeye yönelik bağımsız prediktörler, lojistik regresyon analizi ile "enter" yöntemiyle incelendi. Analizler %95 güven aralığında yapılmış olup, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

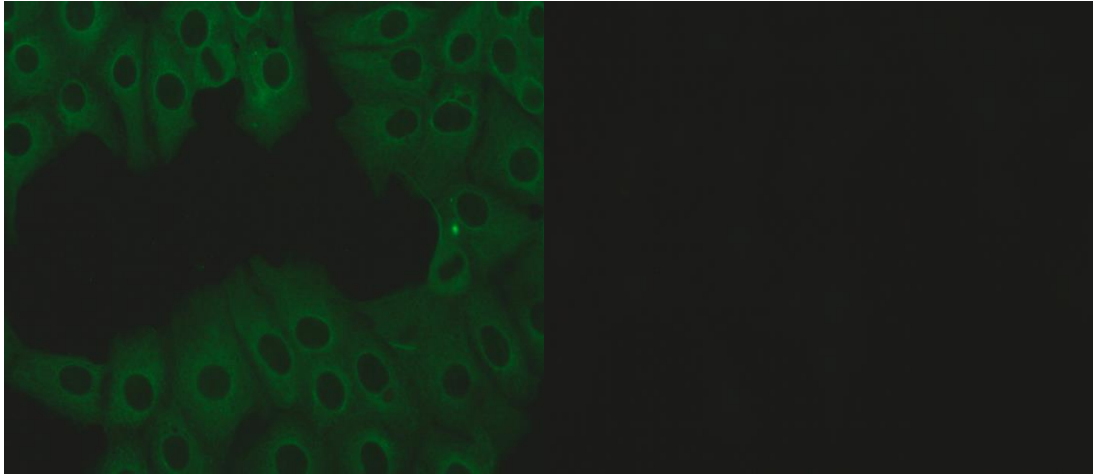
4.BULGULAR

4.1. ELISA ile BNV'ye Karşı Oluşan Antikor Bulguları

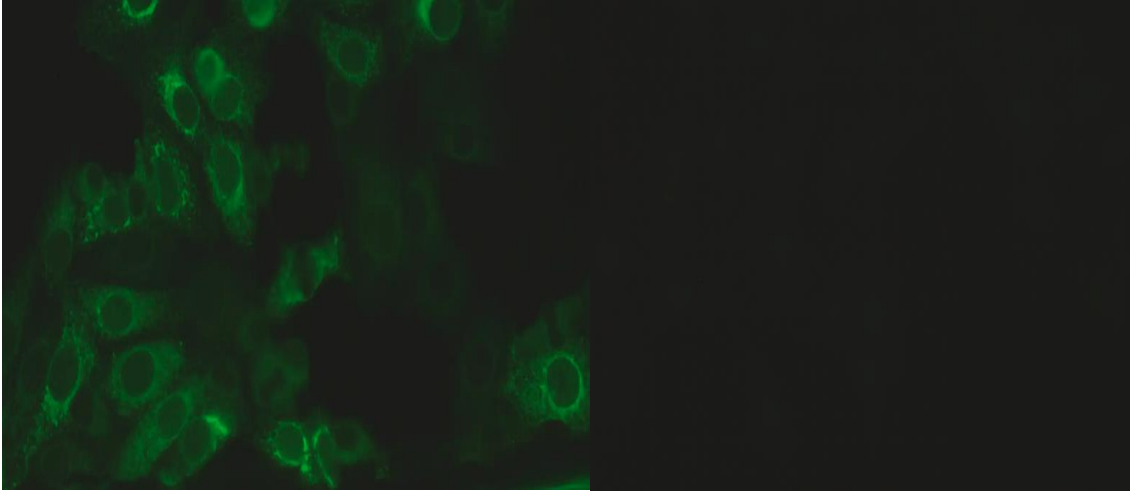
Çalışmamızda katılımcılardan alınan serum örneklerinde BNV IgM ve IgG belirleyebilmek için ELISA yöntemi kullanıldı. Buna göre; BNV IgM antikorunu, 25 katılımcıda (%2,5) pozitif ($\geq 1,1$), 25 katılımcıda (%2,5) şüpheli pozitif ($\geq 0,8 - <1,1$) olarak saptandı. BNV IgG antikorunu ise 16 katılımcıda (%1,6) pozitif (≥ 22 RU/mL), 1 katılımcıda (%0,09) şüpheli pozitif ($\geq 16 - <22$ RU/mL) olarak saptandı. Bunun yanı sıra 3 (%0,29) kişide araştırdığımız her iki antikorun pozitif olduğu belirlendi.

4.2. IIFT ile BNV'ye Karşı Oluşan Antikor Bulguları

Çalışmamızda pozitif olarak saptadığımız örnekleri doğrulamak amacıyla kullandığımız IIFT yöntemi kullanıldı. Buna göre ELISA yöntemiyle IgM pozitif ve şüpheli olan 50 örnek de BNV varlığı gözlemlendi (Şekil 4.1). Yine ELISA yöntemiyle IgG pozitif ve şüpheli olan 17 örnek de BNV varlığı gözlemlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. IgM pozitif ve IgM negatif örnek



Şekil 4.2. IgG pozitif ve IgG negatif örnek

4.3. Sosyodemografik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamıza toplamda 1020 kişi dahil edilmiş olup, bunlardan 720'si kan bağışçısı, geri kalan 300'ü ise ateş, menenjit ve ensefalit şüphesi bulunmayan çocuk hastalardı. Çalışmaya dahil edilenlerden 789'u (%77,4) erkek, 231'i (%22,6) kadınlardan meydana gelmekteydi. Katılım sağlayan kişilerin yaşları 2-65 arasında değişkenlik göstermekte idi. Yaş gruplarına göre kategorize edildiğinde; katılımcıların 162'si (%15,9)'u 2-9, 138'i (%13,5)'i 10-17, 238'i (%23,3) 18-29, 238'i (%23,3) 30-39 yaş arasında, 167'si (%16,4)'u 40-49 yaş arasında, 75'i (%7,4)'ü 50-59 yaş arasında, 2'si ise (%0,2) ise 60-69 yaş arasında idi. Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz 1020 kişiden 787'ı (%77,2) Konya merkezde, 233'ü (%22,8) çevre ilçelerde ikamet etmekteydi.

Araştırma grubunda yer alan bireylerin öğrenim durumları incelendiğinde, katılımcıların eğitim seviyeleri arasında önemli farklılıklar olduğu görüldü. Toplam 1020 katılımcıdan 8'i (%0,8) okuma yazma bilmemekte, 89'u (%8,7) okul çağında değildi. Katılımcılardan 86'sı (%8,4) ilkokul öğrencisi, 230'u (%22,5) ilkokul mezunu, 77'si (%7,5) ortaokul mezunu, 204'ü (%20) lise mezunu ve 326'sı (%31,9) lisans ya da lisansüstü eğitimliydi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Katılımcıların cinsiyet, yaş, ikamet yerleri ve eğitim durumuna ait veriler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Meslek grubu	İşsiz	38	3,7
	Ev hanımı	34	3,3
	Beyaz yakalı	253	24,8
	Mavi yakalı	498	48,8
	Tarım işçisi/çiftçi	39	3,8
	Öğrenci	36	3,5
	İşveren	31	3,0
	Serbest meslek	91	8,9
Gelir düzeyi	20000 TL altı	79	7,7
	20000-40000 TL	318	31,2
	40000-60000 TL	462	45,3
	60000 TL üzeri	161	15,8
Tuvaletin Evin İçindeki Konumu	İçinde	997	97,7
	Hem içinde hem dışında	23	2,3
Günlük dışarıda kalma saati	6 saatten az	953	93,4
	6-12 saat	66	6,5
	12 saatten fazla	1	0,1
Sinek kovucu kullanımı	Hiç kullanmam	937	91,9
	Ara sıra	83	8,1
	Her gün kullanırım	0	0

Çalışmaya dahil edilen kişilerin mesleki durumu da sorgulandı. Buna göre; katılımcıların 253'ü (%24,8) beyaz yakalı ve yüksek nitelikli, 537'si (%52,6) mavi yakalı, niteliksiz hizmet işçisi, düzensiz gelirlili ya da tarım işçisi ve 230'sı (%22,6) ise diğer grupta (işsiz, öğrenci, işveren, kendi hesabına çalışan) yer aldı.

Gelir durumu açısından yıllık kişi başı eşdeğer gelirleri incelendiğinde, 20000 TL altında olan 79 kişi (%7,7) ve 20000 TL üzerinde olan kişi (%92,3) tespit edildi. Ayrıca, katılımcıların 997'sinin (%97,7) yaşadığı yerde tuvaletin hane içinde bulunduğu, 23'ünün (%2,3) ise tuvaletin hane dışında ya da hem hane dışında hem de hane içinde yer aldığı belirlendi.

Araştırmaya katılan kişilere günlük dışarıda kalma saati ve sinek kovucu kullanıp kullanmadığı da soruldu. Buna göre katılımcıların %93,4'u 6 saatten az, %6,5'i 6-12 saat ve %0,1'i ise 12 saatten fazla dışarıda kaldığını belirtti. Ayrıca katılımcıların %91,9'u hiç sinek kovucu kullanmadığı, %8,1'inin ise ara sıra kullandığı görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Katılımcıların meslek, gelir, tuvalet konumu, dışarıda kalma süresi ve sinek kovucu kullanımına ait veriler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Meslek grubu	İşsiz	38	3,7
	Ev hanımı	34	3,3
	Beyaz yakalı	253	24,8
	Mavi yakalı	498	48,8
	Tarım işçisi/çiftçi	39	3,8
	Öğrenci	36	3,5
	İşveren	31	3,0
	Serbest meslek	91	8,9
Gelir düzeyi	20000 TL altı	79	7,7
	20000-40000 TL	318	31,2
	40000-60000 TL	462	45,3
	60000 TL üzeri	161	15,8
Tuvaletin Evin İçindeki Konumu	İçinde	997	97,7
	Hem içinde hem dışında	23	2,3
Günlük dışarıda kalma saati	6 saatten az	953	93,4
	6-12 saat	66	6,5
	12 saatten fazla	1	0,1
Sinek kovucu kullanımı	Hiç kullanmam	937	91,9
	Ara sıra	83	8,1
	Her gün kullanırım	0	0

Araştırmaya katılan bireylerin sağlık geçmişleri incelendiğinde, 30 kişinin (%2,9) kronik bir hastalığının olduğu, 990 kişinin (%97,1) ise herhangi bir hastalığının olmadığı belirlendi. Kronik hastalıkları olanların 5'inin (%0,5) böbrek yetmezliği, 10'unun (%1) hipertansiyon, 11'inin (%1,1) şeker hastalığı ve 4'ünün ise (%0,4) kardiyovasküler hastalığının olduğu belirlendi. Ayrıca katılımcıların %8,2'sinin alkol kullandığı belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin 200'ünün (%19,6) yaşam alanlarında evcil/kümes/binek hayvanı olup olduğu, bunun yanısıra yurt dışında bulunma durumu sorgulandığında; 969'unun (%95) hiç bulunmadığı, 31 (%3,5)'inin son 6 ay içinde, 20 (%2)'sinin ise son bir yıl içinde yurt dışında bulunduğu öğrenildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Katılımcıların kronik hastalık, alkol kullanımı, evcil hayvan ve yurt dışında bulunma durumuna ait veriler

Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Kronik hastalık	Var	30	2,9
	Yok	990	97,1
Böbrek yetmezliği	Var	5	0,5
	Yok	1015	99,5
Hipertansiyon	Var	10	1
	Yok	1010	99
Şeker hastalığı	Var	11	1,6
	Yok	1009	98,4
Kalp-damar hastalığı	Var	4	0,4
	Yok	1016	99,6
Alkol kullanımı	Var	84	8,2
	Yok	936	91,8
Yaşam alanında evcil/kümes/binek hayvanı	Var	200	19,6
	Yok	820	80,4
Yurt dışında bulunma durumu	Bulunmadım	969	95
	6 ay önce	31	3,0
	12 ay önce	20	2,0

4.3. Antikor pozitifliğinin Sosyodemografik ve Sosyoekonomik Değişkenler ile Arasındaki İlişki

Çalışmamızda, BNV IgM pozitifliği ile yaş (p: 0,008,) ve eğitim durumu (p: 0.003) değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Ayrıca BNV IgG pozitifliği ile yaş (p: 0,016), cinsiyet (p: 0,034) ve eğitim durumu (p: 0,018) arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi. Ancak BNV IgM ve IgG pozitifliği ile ikamet yeri (p: 0,114, p: 0,081) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Antikor pozitifliği ile cinsiyet, yaş, ikamet ve eğitim durumu arasındaki ilişki

Değişkenler		IgM pozitif (n)	IgM negatif (n)	p değeri	IgG pozitif (n)	IgG negatif (n)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	34	756	0,105	9	780	0,034*
	Kadın	16	214		8	223	
Yaş aralığı	2-9	17	145	0,008*	7	155	0,016*
	10-17	10	128		5	133	
	18-29	11	227		2	236	
	30-39	7	231		3	235	
	40-49	4	163		0	167	
	50-59	1	74		0	75	
	60-69	0	2		0	2	
İkamet yeri	Merkez İlçe	34	753	0,114	10	777	0,081
	Çevre İlçe	16	217		7	226	
	Okul çağında olmayan	11	78		0	89	
	Okur yazar olmayan	1	7		0	8	
	İlkokul öğrencisi	7	79		5	81	
Eğitim durumu	İlkokul mezunu	8	222	0,003*	6	224	0,018*
	Ortaokul Mezunu	7	70		3	74	
	Lise mezunu	8	196		1	203	
	Üniversite	8	284		2	290	
	Lisansüstü	0	34		0	34	

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz verilere göre, katılımcıların meslek grupları ile antikor sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p: 0,791, p: 0,809). Bununla birlikte, katılımcıların gelir düzeyi ile BNV antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p: 0,655, p: 0,517). Ayrıca, tuvaletin hane içindeki konumu hem sosyoekonomik bir faktör hem de vektör temasını artırabilecek bir risk unsuru olarak ele alındı. Araştırmada, tuvaletin konumunun, BNV IgM ve IgG seroprevalansı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmadı (p: 0,623, p: 0,738). Bunun yanısıra, bireylerin sivrisinekler tarafından ısırılma riskini dolayısıyla virüse maruz kalma olasılığını yükselten dışarıda kalma süresi ile BNV antikor pozitifliği arasında anlamlılık gözlemlenmedi (p: 0,623, p: 0,738). BNV ile mücadelede sinek kovucu kullanımı, etkili bir koruma yöntemi olarak önem taşır. Çalışmamızda sinek kovucu kullanımı ile BNV IgM ve IgG seroprevalansı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p: 0,424, p: 0,732) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Antikor pozitifliği ile meslek, gelir, tuvalet konumu, dışarıda kalma süresi ve sinek kovucu arasındaki ilişki

Değişkenler		IgM pozitif (n)	IgM negatif (n)	p değeri	IgG pozitif (n)	IgG negatif (n)	p değeri
Meslek grubu	İşsiz	2	36	0,791	0	38	0,809
	Ev hanımı	3	31		0	34	
	Beyaz yakalı	12	241		7	246	
	Mavi yakalı	23	475		8	490	
	Tarım işçisi/çiftçi	2	37		0	39	
	Öğrenci	1	35		0	36	
	İşveren	3	28		1	30	
Gelir düzeyi	Serbest meslek	4	87	0,807	1	90	0,480
	20000 TL altı	5	74		0	79	
	20000-40000 TL	17	301		7	311	
	40000-60000 TL	22	440		9	453	
Tuvaletin Evin İçindeki Konumu	60000 TL üzeri	6	155	0,623	1	160	0,738
	İçinde	50	947		17	980	
	Hem içinde hem dışında	0	23		0	23	
Günlük dışarıda kalma saati	6 saatten az	49	904	0,284	17	936	0,626
	6-12 saat	1	65		0	66	
	12 saatten fazla	0	1		0	1	
Sinek kovucu kullanımı	Hiç kullanmam	48	889	0,424	16	921	0,732
	Ara sıra	2	81		1	82	
	Her gün kullanırım	0	0		0	0	

Çalışmamızda, BNV'ye maruz kalma açısından önemli risk faktörü olan kronik hastalık varlığı da araştırıldı. Ancak antikor pozitifliği ile böbrek yetmezliği (p: 0,611, p: 0,096), hipertansiyon (p: 0,471, p: 0,664), şeker hastalığı (p: 0,671 p: 0,600) ve kalp-damar hastalığı (p: 0,649, p: 0,111) arasında önemli bir farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz alkol kullanımı (p: 0,116 p: 0,722), yaşam alanında hayvan bulunması (p: 0,769 p: 0,549) ve yurt dışında bulunma durumunu (p: 0,473 p: 0,770) içeren değişkenler ile BNV IgM ve IgG seroprevalansı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Antikor pozitifliği ile kronik hastalık, alkol kullanımı, yaşama alanında hayvan varlığı ve yurt dışında bulunma durumu arasındaki ilişki

Değişkenler		IgM pozitif (n)	IgM negatif (n)	p değeri	IgG pozitif (n)	IgG negatif (n)	p değeri
Kronik hastalık	Var	0	30	0,395	1	16	0,400
	Yok	50	940		129	974	
Böbrek yetmezliği	Var	0	5	0,611	1	4	0,081
	Yok	50	965		16	999	
Hipertansiyon	Var	0	10	0,471	0	10	0,679
	Yok	50	960		17	993	
Şeker hastalığı	Var	0	11	0,671	0	11	0,664
	Yok	50	959		17	992	
Kalp-damar hastalığı	Var	0	4	0,649	0	4	0,794
	Yok	50	966		17	999	
Alkol kullanımı	Var	1	83	0,116	1	83	0,722
	Yok	49	887		16	920	
Yaşam alanında evcil/kümes/binek hayvanı	Var	9	191	0,769	2	198	0,549
	Yok	41	779		15	805	
Yurt dışında bulunma durumu	Yok	50	919	0,473	17	952	0,770
	6 ay önce	0	31		0	31	
	12 ay önce	0	20		0	20	

4.4. Bağımsız Değişkenlerin Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Çok değişkenli analizde, BNV üzerindeki çeşitli faktörlerin bağımsız etkilerini belirlemek, karmaşık ilişkileri anlamak ve toplum sağlığını korumaya yönelik etkili müdahale stratejileri geliştirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Buna göre BNV IgM pozitifliği ile tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar veren yaş ve öğrenim durumu çok değişkenli analizde anlamlılıklarını kaybettiği belirlendi. BNV IgG pozitifliği ile tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar veren yaş, cinsiyet ve öğrenim durumu çok değişkenli analizde anlamlılıklarını kaybettiği tespit edildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. BNV IgM ve IgG pozitifliğini etkileyen faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	IgM			IgG		
	Anlamlılık düzeyi (p değeri)	Alt sınır	Üst sınır	Anlamlılık düzeyi (p değeri)	Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet	0,876	0,478	1,875	0,326	0,678	3,218
Yaş	0,064	0,979	2,164	0,286	0,606	5,477
Eğitim durumu	0,962	0,819	1,210	0,191	0,913	1,552

5.TARTIŞMA

Vektör kaynaklı viral enfeksiyonlar, genellikle ateş ve kanama gibi belirtilerle kendini gösterebilmekte ya da menenjit ve meningoensefalit gibi ciddi klinik durumlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu tür enfeksiyonlar, özellikle endemik bölgelerde yaşayan ya da bu bölgelere seyahat eden kişiler için önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Küresel ısınma, artan ticaret ve hızlı seyahat imkânlarının yaygınlaşması gibi etkenler, bu enfeksiyonların etkilediği alanların giderek genişlemesi konusunda endişelere yol açmaktadır. Vektör kaynaklı viral enfeksiyonların büyük bir kısmı için özgül bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu virüslerin epidemiyolojisinin ve yayılımının detaylı bir şekilde incelenmesi kritik öneme sahiptir. Bu incelemeler, olası enfeksiyon bölgelerinin önceden tahmin edilebilmesi ve zamanında vektör kontrolü ya da aşılama gibi önlemler alınmasına katkı sağlayacaktır (Gubler, 2001).

BNV, dünya genelinde birçok ülkede sivrisinek kaynaklı enfeksiyonların önemli nedenlerinden biri olarak dikkat çekmektedir. 1937 yılında ilk kez izole edildikten sonra, ABD, Yunanistan, Romanya, Rusya ve İsrail gibi ülkelerde birçok BNV salgını yaşanmıştır. Bu salgınlar genellikle Akdeniz Havzası ve Orta Avrupa'da, kuşların yoğun göç ettiği Mayıs ve Ekim ayları arasında görülmekte; vakaların %1-5'i nöroinvaziv formda ortaya çıkarak değişken, ağır ve bazen ölümcül klinik belirtilere yol açabilmektedir (Reiter, 2000; Zeller ve Schuffenecker, 2004).

Anadolu faunasında *Cx. univittatus*'un yanı sıra *Cx. pipiens*'in de yaygın olduğu bilinmektedir. Türkiye, göçmen kuşların göç yollarında yer alması, ılıman iklimi, virüsü taşıyabilecek çeşitli sivrisinek türlerinin bulunması ve salgınların görüldüğü komşu ülkeler nedeniyle BNV aktivitesi açısından endemik bir bölge olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, kan donörleri ve farklı memeli türlerinde BNV aktivitesini incelemek amacıyla gerçekleştirilen seroepidemiolojik çalışmalar, ülkemizde bu virüsle maruziyeti doğrulamaktadır (Ramsdale ve ark., 2001; Ergunay ve ark., 2011).

Ülkemizde insanlarda BNV enfeksiyonuyla ilgili ilk çalışmalar yaklaşık 60 yıl öncesinde yapılmış olup; HI yöntemi ile antikor prevalansı farklı illerde %6 ila %47,8 arasında değişen oranlarda izlenmiştir (Arı, 1972; Meco, 1977). 1980 yılında Ege bölgesinde yapılan ve 1074 kişinin dahil edildiği çalışmada %21,5 oranında nötralizan antikor varlığı bildirilmiştir (Serter, 1980). Özkul ve ark. (2005) ülkemizin farklı bölgelerinde yapmış oldukları araştırmada, BNV seroprevalansını insanlarda %20,4 olarak bulmuş; Güneydoğu Anadolu bölgesinde

sağlıklı kişilerde yapılan bir başka çalışmada BNV maruziyeti %9,4 olarak tespit edilmiştir (Ozkul ve ark., 2006). Ergünay ve ark. (2007) Orta Anadolu bölgesinde 2516 kan donöründe BNV varlığını ELISA yöntemiyle incelemiştir. Bu çalışmada, 25 donörde (%0,99) pozitif sonuç elde etmiştir. Bu pozitif örnekler, PRNT yöntemiyle doğrulandığında seroprevalans oranı %0,56 olarak tespit edilmiştir (Ergunay ve ark., 2007). Hızel ve ark. (2010) Ankara bölgesinde gerçekleştirdiği çalışmada, 2821 sağlıklı kan donöründe BNV IgG varlığını ELISA yöntemiyle incelemiştir. Araştırma sonuçlarına göre, 28 donörde (%0,9) kesin pozitiflik, 41 donörde (%1,4) ise sınırda pozitiflik tespit edilerek toplamda %2,4 oranında pozitiflik elde edilmiştir. Ayrıca, pozitif örneklerin yanı sıra 60 negatif örnekle birlikte toplam 129 kişinin kan örneğinde real-time PCR testi yapılmış ve tüm örneklerde BNV RNA negatif bulunmuştur (Hızel ve ark., 2010).

Kalaycıoğlu ve ark, (2012), 2010 ve 2011 yıllarında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından gerçekleştirilen BNV rutin sürveyansında, 12 kesin ve 35 şüpheli BNV vakası tespit ettiklerini bildirmiştir (Kalaycıoğlu ve ark, 2012). Bu olguların çoğunun Türkiye'nin batı bölgelerinde yoğunlaşması nedeniyle, BNV'nin bu bölgelerde endemik olduğu vurgulanmaktadır. Ankara bölgesindeki bir diğer çalışma, 729 gönüllü kan donörü ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, serum örnekleri üzerinde yapılan gerçek zamanlı RT-PCR analizleri sonucunda, hiçbir örnekte BNV'ye ait RNA varlığı tespit edilmemiştir (Şahiner ve ark, 2012). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, Ankara ve İzmir'deki iki üniversite hastanesinde MSS enfeksiyonu ön tanısı almış hastaların toplam 258 BOS örneği incelenmiştir. Bu örneklerden ikisinde BNV'nin MSS enfeksiyonuna yol açtığı belirlenmiştir (Ergunay ve ark, 2012). Ayrıca 2014 yılında Mersin ilinde yapılmış ve 920 kan donöründe bir başka flavivirus olan Dang virusunun incelendiği çalışmada, ELISA ile 160 örnekte pozitiflik izlenmiş, çapraz reaksiyonu ekarte edebilmek için yapılan PRNT'de 137 örnekte BNV nötralizan antikorların varlığı saptanmıştır (Tezcan ve ark, 2014). 2015 yılında İzmir'de sağlıklı 438 donörün dahil edildiği çalışmada BNV seropozitifliği %2,51 olarak belirlenmiştir (Biçerlioğlu ve ark., 2015). 2015 yılında Marmara bölgesinde 226 sağlıklı kan donörünün dahil edildiği çalışmada ise %0,9 olarak belirlenmiş olup pozitif örneklerde BNV RNA saptanmamıştır. 2020 yılında, Alanya'da 443 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada BNV IgG seropozitifliği ELISA yöntemiyle %5,2 olarak belirlenmiştir. Pozitif örneklerin %2,3'ü viral nötralizasyon testiyle doğrulanmıştır (Bektore ve ark, 2020). 2020 yılında 416 kişinin dahil edildiği başka bir çalışmada IgM pozitifliği %0,96, IgG pozitifliği ise %0,72 olarak belirlenmiştir (Taskin ve ark, 2020).

Görüldüğü gibi ülkemizin çeşitli bölgelerinden BNV maruziyetine dair çeşitli çalışmalar bulunmakta, %0.56-47,8 arasında değişen oranlarda BNV seroprevalansı bildirilmektedir.

Çalışmamızda 720 kan donörü ve 300 çocuk hasta olmak üzere toplam 1020 katılımcıdan alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak antikor pozitifliği araştırılmıştır. Bu örneklerin 25 (%2,45)'inde kesin ve 25 (%2,45)'inde şüpheli BNV IgM pozitifliği, 16 (%1,6)'sında kesin ve 1'inde şüpheli (%0,01) BNV IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Pozitif olarak tespit edilen örnekler IIFT yöntemiyle incelenmiş tüm örneklerde BNV varlığı gözlemlenmiştir.

Avrupa Birliği (AB) üye ülkelerinde 2022 yılında 1133 vakasından 92'sinin, 2023 yılında ise 728 vakadan 67'sinin ölümle sonuçlandığı rapor edilmiştir. Türkiye'nin komşuları olan Yunanistan, Bulgaristan, Macaristan, Romanya ve Kıbrıs'tan bildirilmiştir. Komşu ülkelerdeki BNV enfeksiyonu salgınları da BNV enfeksiyonuna yakalanma ihtimalini pekiştirmektedir. Son yıllarda virüsün yaygınlığının yanı sıra, deneysel çalışmalarda virülansının da arttığı gösterilmiştir (Ozkul ve ark, 2013; ECDC, 2019).

BNV, birçok memeli türünü enfekte edebilme kapasitesine sahiptir (Papa ve ark, 2011). Ülkemizdeki araştırmalarda, çeşitli insan dışı duyarlı konakların virüse maruz kaldığı gösterilmiştir (Ozkul ve ark., 2006). Farklı bölgelerde yapılan bir serosürveyans çalışmasında, 10 ilde birçok memeli türünde virüse maruziyet tespit edilmiştir; katırlarda %2,5, büyükbaş hayvanlarda %4, köpeklerde %37,7, atlarda %13,5 ve koyunlarda %1 oranında nötralizan antikorlar bulunmuştur (Ozkul ve ark., 2006). 2013 yılında Eskişehir'de görülen semptomatik enfeksiyonlarda, atlarda seroprevalans %31,6 olarak bildirilmiştir. Takip eden çalışmalarda ise farklı bölgelerden alınan örneklerde, koyunlar, ördekler ve atlar dahil olmak üzere bir kohortta seroprevalans %1,9-10,5 arasında izlenmiş, ayrıca asemptomatik viremi gösteren atlar da tespit edilmiştir (Ozkul ve ark., 2013; Ergunay ve ark., 2014). Bu veriler, insan dışındaki çeşitli konaklarda virüs maruziyetini doğrulamakta ve virüsün ülkemizde yaygın olarak mevcut olduğunu vurgulamaktadır.

BNV enfeksiyonu için risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve immün yetmezlik gibi altta yatan sağlık sorunları yer almaktadır. Ayrıca, kırsal alanlarda yaşamak ve doğada zaman geçirmek, özellikle rekreasyonel (örneğin avcılık) veya mesleki (örneğin çiftçilik, çobanlık, bahçecilik) faaliyetlerde bulunmak da ek risk faktörleri arasında yer almaktadır (Hayes ve ark., 2005).

Son yıllarda yapılan çalışmalar yaşın enfeksiyona yatkınlıkta önemli bir faktör olduğunu bildirmiştir (Kolawole ve ark., 2018). Karakoç ve ark. (2013) yaptığı çalışmada, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin seroprevalans riskinin 5,2 kat arttığı gözlemlenmiştir (Karakoç ve ark., 2013). Gazi ve ark. (2016) 50 yaş üstünün seropozitiflik için bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır (Gazi ve ark., 2016). Kılınç ve ark. (2013) ise kan donörleri arasında yaş grubunun artmasıyla seroprevalansın anlamlı şekilde yükseldiğini tespit etmiştir (Kılınç ve ark., 2013). Bassal ve ark. (2017) yaş grubu arttıkça seroprevalansın da yükseldiğini, 0-9 yaş grubuna göre daha yaşlı gruplarda daha yüksek oranlar gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Bassal ve ark., 2017). Ancak yaş ile BNV seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren farklı çalışmalarda bulunmaktadır (Ma'aji ve ark., 2020). Çalışmaya dahil etmiş olduğumuz kişilerin yaş aralığı 2-63 yaş arasında olup belirli bir yaş grubuyla sınırlı değildir. Yaş arttıkça BNV antikör pozitifliğinin azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda yaş ile BNV IgM ve BNV IgG seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Ancak çoklu regresyon analizinde bu anlamlılığın kaybolduğu gözlemlenmiştir.

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin (CDC) yayınladığı raporlara göre BNV enfeksiyonunun erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (ECDC, 2019). Yapılan başka bir çalışmada, seroprevalansın erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmış olsa da cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Hadjichristodoulou ve ark., 2015). Çalışmamızda BNV IgM ve IgG seroprevalansının çalışmalarda benzer şekilde erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmış olup IgG pozitifliği ile cinsiyet arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır (p:0,034).

Romanya'da 1996 ve New York'ta 2002 yıllarında yaşanan salgınlar, BNV'nin yalnızca nehir yatakları ve kırsal alanlarda değil, uygun koşullar altında şehirlerde de yayılabileceğini göstermektedir (Campbell ve ark., 2001; Nash ve ark., 2001). Son yapılan çalışmalar, şehirlerde BNV görülme riskinin arttığını ve şehirlerle vektörler arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Gibbs ve ark., 2006; Jean ve ark., 2007). Ancak, araştırmamızda katılımcıların çevre ve merkez ilçelerde yaşamasının BNV IgM ve IgG seroprevalansı açısından anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır (p:0,114, p:0,181).

Çalışmamızda BNV'ye ait risk faktörlerini saptayabilmek amacıyla ekonomik ve sosyal değişkenleri içeren veriler kullanılmıştır. Düşük gelir düzeyine sahip olan bölgelerde, vektör aktivitesinin arttığı ve BNV seroprevalansı ile nöroinvaziv hastalık risk oranlarının diğer alanlar ile kıyaslandığında daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Eski yapılar, bu bölgelerdeki vektörlerin

üremesine elverişli ortamlar sağlayabilmektedir (Rios ve ark., 2004; Jean ve ark., 2007; Harrigan ve ark., 2010; Lockaby ve ark., 2016). Elde etmiş olduğumuz verilere göre BNV seroprevalansı ile gelir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, tuvaletin ev içindeki konumu, yoksulluk göstergesi olarak vektörlerle temas riskini etkileyen önemli bir unsur olarak değerlendirilmiştir; BNV IgM ve IgG pozitifliği ev içinde tuvaleti bulunan birey sayısının dışarıda tuvaleti olan birey sayısına göre yüksek bulunmuştur. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Öğrenim düzeyinin enfeksiyonlar ve bunların bulaşma şekli hakkında bilgi edinme üzerindeki etkileri, daha önce yapılan bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (Rios ve ark., 2004; Gibbs ve ark., 2006). Rios ve ark. (2006) düşük eğitim seviyesine sahip bireylerin BNV ve SLEV'ye bağlı nöroinvaziv hastalıklara daha yatkın olduğunu göstermiştir (Rios ve ark., 2004). Kentsel alanlarda yapılan çalışmalarda ise, yüksek eğitim seviyelerinin BNV insan vakalarıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Spesifik olarak, lise mezunları veya daha yüksek eğitime sahip olanlar, BNV vakalarıyla önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Kolawole ark., 2018). Araştırmamızda, BNV IgM pozitifliği açısından lise ve üniversite mezunu bireylerde ve BNV IgG pozitifliği açısından ilkökul mezunu olanlar arasında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre öğrenim durumu ile BNV IgM ve IgG seroprevalansı arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır ($p<0,05$).

BNV'ye yakalanma riski, dışarıda geçirilen zamana ve sivrisinek ısırıklarına karşı kişisel önlemler alıp almamaya göre değişkenlik göstermektedir (Montgomery ve Murray, 2015). 1996 yılında Romanya'da yaşanan BNV salgınında, nöroinvaziv hastalığı olan kişilerin açık hava aktiviteleri, asemptomatik seropozitif bireylere göre belirgin şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla 8 saat ve 3,5 saat). Houston'da evsiz bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, dışarıda geçirilen sürenin enfektiviteyi büyük ölçüde etkilediği, dışarıda >12 saat geçirdiğini bildirenlerin %12,5'inin BNV için pozitif olduğu, buna karşılık dışarıda ≤ 6 saat geçirdiğini bildirenlerin sadece %2'sinin pozitif olduğu bulunmuştur (Meyer ve ark., 2007) Karakoç ve ark. (2013) yapmış oldukları çalışmada açık havada daha fazla zaman geçiren çiftçiler, tarım işçileri, işsizler ve tüccarların yüksek risk grubunda yer aldığını tespit etmiş ve bu grupta seropozitiflik oranlarının dikkate değer derecede yükseldiğini belirlemiştir (Karakoç ve ark., 2013). Bu durum, vektörlerle daha sık ve uzun süreli temasın bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Yapılan bazı çalışmalarda mesleğin BNV enfeksiyonunda rol oynadığı bildirilmiştir (Campbell ve ark., 2001; Murray ve ark., 2006). Araştırmamızda, dış ortamda görev yapan farklı meslek grupları ile diğer çalışanlar arasındaki seroprevalans farkını değerlendirilmiş olup, ancak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bunun nedeni, tarım işçileri ve mavi yakalı işçilerin maruz kaldığı vektörlerin etkisinin benzer olması ya da çalışma koşullarının her iki grup için de eşit seviyede risk taşıması olabilir. Ayrıca, çevresel faktörlerin etkisini tam anlamıyla belirleyememiş olmamız, sonuçlarımızı etkileyen bir unsur olarak karşımıza çıkmıştır.

Bode ve ark. (2006) yaptığı çalışmada alkol tüketimi ile BNV enfeksiyonu arasında bir anlamlılık tespit etmiş ve ileri analiz sonucunda alkol kullanımının BNV enfeksiyonuna yakalanma riskini 7 kat arttırdığını belirlemiştir (Bode ve ark., 2006). Çalışmamızda alkol kullanımı ile BNV IgM ve IgG pozitifliği arasında anlamlılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Diyabet, hipertansiyon, kalp ve damar hastalığı, böbrek yetmezliği ve organ nakli bağışıklığın azalmasına ve BNV enfeksiyonuna yakalanmaya neden olan risk faktörleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Murray ve ark., 2006; Bode ve ark., 2006; Jean ve ark., 2007).

Diyabetin BNV enfeksiyonunun gelişimini açıklamak için önerilen bir mekanizma, diyabetin bağışıklığı bozan doğasına odaklanmaktadır. Bağışıklığın azalması, BNV viremisinin büyümesine ve sürenin artmasına neden olmaktadır (Hoffman ve Paschal, 2013). Yapılan bir çalışmada, diyabeti olan bireylerde BNV enfeksiyonu gelişme olasılığının olmayanlara göre dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Murray ve ark., 2013). Çalışmamızda diyabeti olan 11 (%1,1) kişi bulunmakta olup, yapılan istatistiksel analiz sonucunda diyabetle BNV IgM ve IgG pozitifliği arasında anlamlılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Hipertansiyon, kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olduğundan, virüsün merkezi sinir sistemine girişine izin verebileceği öne sürülmüştür (Hoffman ve Paschal, 2013). Yapılan birçok çalışmada hipertansiyon ile BNV arasında istatistiksel anlamlılık bulmuştur (Murray ve ark., 2006; Jean ve ark., 2007; Murray ve ark., 2009; Lindsey ve ark., 2012; Murray ve ark., 2014). Bu çalışmalardan bazıları hipertansiyon hastalarında BNV enfeksiyonu gelişme olasılığının diğer hastalara göre üç kattan fazla olduğu belirlenmiştir (Murray ve ark., 2006; 2009). Yapmış olduğumuz bu çalışmada hipertansiyon ile BNV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Son yıllarda yapılan bir çalışma, BNV enfeksiyonuna yatkınlık sağlayan faktörlerden birinin de kronik böbrek yetmezliği olduğunu bildirmiştir (Murray ve ark., 2006). Çalışmamızda BNV IgM ve IgG pozitifliği ile kronik böbrek yetmezliği arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0,611, p:0,096).

Yapılan birçok çalışma kalp damar hastalıklarının BNV'nin daha ciddi formlarının gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu tanımlamıştır (Nash ve ark., 2001; Murray ve ark., 2006, Bode ve ark., 2006; Jean ve ark., 2007). Çalışmamıza dahil edilen kişilerden sadece 4 (%0,4)'ünde kalp hastalığı belirlenmiş olup, BNV antikör seropozitifliği ile arasında anlamlılık tespit edilmemiştir.

Bu çalışmada, yetişkinlerin büyük bir kısmının sağlıklı kan donörleri olması dolayısıyla, belirtilen risk faktörlerine sahip gönüllü sayısının oldukça düşük kalması, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmemizi engellemiştir.

Sivrisinekler ve kuşlar BNV'nin yaşam döngüsünde kilit bir role sahiptir. Bununla birlikte, 30'dan fazla omurgalı hayvanın da BNV için olası rezervuar olduğu bildirilmektedir. Köpekler, atlar başta olmak üzere lemur, kurbağalar, hamsterlar, sincaplar, tavşanlar ve sincaplar gibi hayvanların kanlarında yüksek düzeyde BNV bulunabilmektedir (Dehghani ve ark., 2020). Çalışmamızda katılımcılara yaşadıkları alanda BNV'nin bulaşmasında rol oynayan hayvanların bulunup bulunmadığı soruldu. Buna göre katılımcıların 200 (%20)'ünün yaşadığı alanda bu hayvanlardan en az birine sahip olduğu belirlendi. Yapmış olduğumuz istatistiksel analiz sonucunda ise BNV IgM ve IgG pozitifliği ile evcil hayvan bulunma durumu arasında anlamlılık saptanmadı (p>0,05).

Çalışmamızda BNV tespit edilen kişilere etkeni yurt dışından alıp almadığını belirleyebilmek için yurt dışında bulunma durumu soruldu. Buna göre, katılımcıların 51'inin son bir yıl içinde yurt dışı seyahatinde bulunduğu belirlenmiş olup, yurt dışında bulunma durumu ile BNV IgM ve IgG arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır (p:0,473, p:0,770).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Coğrafi konumu ve iklim koşulları açısından bakıldığında ülkemiz arbovirüslerin yerleşmesi için uygun bir ortama sahiptir. Hastanemizin Kan Merkezine başvuran kan donörlerinde BNV IgM seropozitifliği %3,2 (23/720), BNV IgG seropozitifliği ise %0,7 (5/720) olarak, çocuklarda ise BNV IgM seropozitifliği %9 (27/300), BNV IgG seropozitifliği %4 (12/300) olarak tespit edilmiştir. Elde etmiş olduğumuz bu sonuçlar virüsün bölgemizdeki varlığını ve dolaşımında olduğunu ortaya koymaktadır. Yapmış olduğumuz analizler seroprevalansın, demografik değişkenlerden etkilendiğini göstermiştir. Meslek, alta yatan hastalığın bulunması, kırsal bölgelerde yaşam ve gelir düzeyinin seropozitiflik üzerinde herhangi bir etkisi bulunmazken; yaş, cinsiyet ve eğitim durumunun seropozitifliği anlamlı şekilde artırdığı tespit edilmiştir.

6.2. Öneriler

Bu çalışma ile elde etmiş olduğumuz veriler özellikle yaz aylarında gerek acil servislere gerekse polikliniklere nedeni bilinmeyen ateş, halsizlik, karın ağrısı, baş ağrısı, ensefalit, akut gevşek paralizi şikayetiyle başvuran hastalarda BNV enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bu doğrultuda, doktorlar ve veteriner hekimler arasında güçlü bir iş birliği sağlanmalı ve kapsamlı bir sürveyans ağı kurulmalıdır. Bu sayede etkili ve zamanında müdahale imkânı sağlanacağı düşünülmektedir. Yapılan araştırma, aynı zamanda gelecekte gerçekleştirilecek seroepidemiolojik çalışmalar için değerli veriler sunarak, bölgesel enfeksiyon oranlarının belirlenmesine, ülkemizde oluşturulmaya başlanılan strateji planlarına katkı sağlayacağı ümit edilmektedir.

7.KAYNAKLAR

- Abroug, F., Ouanes-Besbes, L., Letaief, M., Romdhane, F. B., Khairallah, M., et al. (2006). A cluster study of predictors of severe West Nile virus infection. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(1), 12-16. <https://doi.org/10.4065/81.1.12>
- Agrawal, A. G., & Petersen, L. R. (2003). Human immunoglobulin as a treatment for West Nile virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 188(1), 1–4. <https://doi.org/10.1086/376871>
- Akdur, R. (1996). *İstatistik formülleri*. Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Tez Yapma Rehberi Ek-2, 19. Ankara.
- Anderson, J. F., & Rahal, J. J. (2002). Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerging Infectious Diseases*, 8(1), 107–108. <https://doi.org/10.3201/eid0801.010252>
- Anderson, J. F., Andreadis, T. G., Vossbrinck, C. R., Tirrell, S., Wakem, E. M., et al. (1999). Isolation of West Nile virus from mosquitoes, crows, and a Cooper's hawk in Connecticut. *Science*, 286(1), 2331-2333. <https://doi.org/10.1126/science.286.5448.2331>
- Ari, A. (1972). The prevalence and ecology of arboviruses in Turkey. *Türk Hijyen ve Tıbbi Biyoloji Dergisi*, 32(2), 134-143.
- Bagnarelli, P., Marinelli, K., Trotta, D., Monachetti, A., Tavio, M., et al. (2011). Human case of autochthonous West Nile virus lineage 2 infection in Italy, September 2011. *Eurosurveillance*, 16(43), 20002.
- Bakır E. (2015). Batı Nil Virüsü Varlığının Marmara Bölgesi Kan Donörlerinde Serolojik ve Moleküler Yöntemler ile Araştırılması. (İstanbul Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi).
- Bakonyi, T., Hubálek, Z., Rudolf, I., & Nowotny, N. (2005). Novel flavivirus or new lineage of West Nile virus, central Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 11(2), 225-231. <https://doi.org/10.3201/eid1102.041028>
- Bakonyi, T., Ivanics, E., Erdelyi, K., Ursu, K., Ferenczi, E., et al. (2006). Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 12(4), 618-623. <https://doi.org/10.3201/eid1204.051379>
- Bassal, R., Shohat, T., Kaufman, Z., Mannasse, B., Shinar, E., et al. (2017). The seroprevalence of West Nile Virus in Israel: A nationwide cross-sectional study. *PLOS One*, 12(6), e0179774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179774>
- Bektore, B., Dogan, B., Ozkul, A., & Gozalan, A. (2024). West Nile virus seropositivity in Alanya, a coastal city in the Mediterranean region of Turkey. *Annals of Saudi Medicine*, 44(1), 48-54. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2024.48>
- Ben-Nathan, D., Gershoni-Yahalom, O., Samina, I., Khinich, Y., Nur, I., et al. (2009). Using high titer West Nile intravenous immunoglobulin from selected Israeli donors for treatment of West Nile virus infection. *BMC Infectious Diseases*, 9(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-18>
- Ben-Nathan, D., Huitinga, I., Lustig, S., Van Rooijen, N., & Kobiler, D. (1996). West Nile virus neuroinvasion and encephalitis induced by macrophage depletion in mice. *Archives of Virology*, 141, 459-469. <https://doi.org/10.1007/BF01718310>
- Bernard, K. A., Maffei, J. G., Jones, S. A., Kauffman, E. B., Ebel, G., et al. (2001). West Nile virus infection in birds and mosquitoes, New York State, 2000. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 679-685. <https://doi.org/10.3201/eid0704.010415>
- Biçeroğlu, S. U., Karataylı, E., Bayram, A., Turhan, A., Değirmenci, A., Aydinok, Y., Bozdayı, A. M., & Sertöz, Ş. R. (2015). Investigation of West Nile virus among healthy blood donors in the western part of Turkey. *Turkish journal of medical sciences*, 45(1), 84–88. <https://doi.org/10.3906/sag-1312-50>
- Biggerstaff, B. J., & Petersen, L. R. (2002). Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion*, 42(8), 1019-1026. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2002.00167.x>
- Bode, A. V., Sejvar, J. J., Pape, W. J., Campbell, G. L., & Marfin, A. A. (2006). West Nile virus disease: A descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003. *Clinical Infectious Diseases*, 42(9), 1234-1240. <https://doi.org/10.1086/503038>
- Bogachek, M. V., Protopopova, E. V., Loktev, V. B., Zaitsev, B. N., Favre, M., et al. (2008). Immunochemical and single molecule force spectroscopy studies of specific interaction between the laminin binding protein and

- the West Nile virus surface glycoprotein E domain II. *Journal of Molecular Recognition*, 21, 55-62. <https://doi.org/10.1002/jmr.866>
- Bondre, V. P., Jadi, R. S., Mishra, A. C., Yergolkar, P. N., & Arankalle, V. A. (2007). West Nile virus isolates from India: Evidence for a distinct genetic lineage. *Journal of General Virology*, 88(Pt 3), 875-884. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82403-0>
- Borden, E. C., Sen, G. C., Uze, G., Silverman, R. H., Ransohoff, R. M., et al. (2007). Interferons at age 50: Past, current and future impact on biomedicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(12), 975-990. <https://doi.org/10.1038/nrd2422>
- Bosanko, C. M., Gilroy, J., Wang, A.-M., Sanders, W., Dulai, M., et al. (2003). West Nile virus encephalitis involving the substantia nigra: Neuroimaging and pathologic findings with literature review. *Archives of Neurology*, 60(10), 1448-1452. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1448>
- Botha, E. M., Markotter, W., Wolfaardt, M., Paweska, J. T., Swanepoel, R., et al. (2008). Genetic determinants of virulence in pathogenic lineage 2 West Nile virus strains. *Emerging Infectious Diseases*, 14(2), 222-230. <https://doi.org/10.3201/eid1402.070457>
- Brass, A. L., Huang, I. C., Benita, Y., John, S. P., Krishnan, M. N., et al. (2009). The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus. *Cell*, 139(7), 1243-1254. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.017>
- Brassard, D. L., Grace, M. J., & Borden, R. W. (2002). Interferon- α as an immunotherapeutic protein. *Journal of Leukocyte Biology*, 71(4), 565-581.
- Brown, A., Bolisetty, S., Whelan, P., Smith, D., & Wheaton, G. (2002). Reappearance of human cases due to Murray Valley encephalitis virus and Kunjin virus in Central Australia after an absence of 26 years. *Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report*, 26(1), 39-44.
- Brown, A. N., Kent, K. A., Bennett, C. J., & Bernard, K. A. (2007). Tissue tropism and neuroinvasion of West Nile virus do not differ for two mouse strains with different survival rates. *Virology*, 368, 422-430. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.06.033>
- Busch, M. P., Kleinman, S. H., Tobler, L. H., Kamel, H. T., Norris, P. J., et al. (2008). Virus and antibody dynamics in acute West Nile virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(7), 984-993. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.06.033>
- Byrne, S. N., Halliday, G. M., Johnston, L. J., King, N. J. (2001). Interleukin-1 but not tumor necrosis factor is involved in West Nile virus-induced Langerhans cell migration from the skin in C57BL/6 mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 117, 702-709. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01454.x>
- Camenga, D. L., Nathanson, N., & Cole, G. A. (1974). Cyclophosphamide-potentiated West Nile viral encephalitis: Relative influence of cellular and humoral factors. *Journal of Infectious Diseases*, 130(6), 634-641. <https://doi.org/10.1093/infdis/130.6.634>
- Campbell, G. L., Ceianu, C. S., & Savage, H. M. (2001). Epidemic West Nile encephalitis in Romania: Waiting for history to repeat itself. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 94-101.
- Campbell, G. L., Marfin, A. A., Lanciotti, R. S., & Gubler, D. J. (2002). West Nile virus. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(9), 519-529.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2002). Provisional surveillance summary of the West Nile virus epidemic—United States, January-November 2002. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50), 1129-1133.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Human exposure to mosquito-control pesticides. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 54(21), 529-532.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Mosquito species in which West Nile virus has been detected—United States, 1999–2016. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/MosquitoSpecies1999-2016.pdf>
- Charrel, R. N., Gallian, P., Navarro-Mari, J. M., Nicoletti, L., Papa, A., et al. (2005). Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 11(11), 1657-1663. <https://doi.org/10.3201/eid1111.050869>
- Chu, J. J. H., & Ng, M. L. (2004). Infectious entry of West Nile virus occurs through a clathrin-mediated endocytic pathway. *Journal of Virology*, 78, 10543-10555. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.19.10543-10555.2004>

- Chu, J. J. H., & Ng, M.-L. (2004). Interaction of West Nile virus with alpha v beta 3 integrin mediates virus entry into cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 54533-54541. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410208200>
- Ciota, A. T., & Kramer, L. D. (2013). Vector-virus interactions and transmission dynamics of West Nile virus. *Viruses*, 5(12), 3021-3047. <https://doi.org/10.3390/v5123021>
- Colpitts, T. M., Conway, M. J., Montgomery, R. R., & Fikrig, E. (2012). West Nile virus: Biology, transmission, and human infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 635-648. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-12>
- Colpitts, T. M., Rodenhuis-Zybert, I., Moesker, B., Wang, P., Fikrig, E., et al. (2011). prM-antibody renders immature West Nile virus infectious in vivo. *Journal of General Virology*, 92(10), 2281-2285. <https://doi.org/10.1099/vir.0.031427-0>
- Dauphin, G., & Zientara, S. (2007). West Nile virus: Recent trends in diagnosis and vaccine development. *Vaccine*, 25(30), 5563-5576. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.005>
- David, S., & Abraham, A. M. (2016). Epidemiological and clinical aspects on West Nile virus, a globally emerging pathogen. *Infectious Diseases (London)*, 48(8), 571-586. <https://doi.org/10.3109/23744235.2016.1164890>
- Davidson, A. H., Traub-Dargatz, J. L., Rodeheaver, R. M., Ostlund, E. N., Pedersen, D. D., et al. (2005). Immunologic responses to West Nile virus in vaccinated and clinically affected horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226, 240-245. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.240>
- Davis, C. W., Nguyen, H. Y., Hanna, S. L., Sanchez, M. D., Doms, R. W., et al. (2006). West Nile virus discriminates between DC-SIGN and DC-SIGNR for cellular attachment and infection. *Journal of Virology*, 80(3), 1290-1301. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.240>
- DeBiasi, R. L. (2011). West Nile virus neuroinvasive disease. *Current Infectious Disease Reports*, 13, 350-359.
- DeGroot, J. P., Sugumaran, R., Brend, S. M., Tucker, B. J., & Bartholomay, L. C. (2008). Landscape, demographic, entomological, and climatic associations with human disease incidence of West Nile virus in the state of Iowa, USA. *International Journal of Health Geographics*, 7, 19. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-7-19>
- Dehghani, R., Kassiri, H., Kasiri, N., & Dehghani, M. (2020). A review on epidemiology and ecology of West Nile fever: An emerging arboviral disease. *Journal of Acute Disease*, 9(3), 93-99. <https://doi.org/10.4103/2221-6189.283885>
- Diamond, M. S., Shrestha, B., Marri, A., Mahan, D., & Engle, M. (2003). B cells and antibody play critical roles in the immediate defense of disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *Journal of Virology*, 77, 2578-2586. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.4.2578-2586.2003>
- Duprey, Z., Rivers, S., Lubber, G., Becker, A., Blackmore, C., et al. (2008). Community aerial mosquito control and naled exposure. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 24(1), 42-46. <https://doi.org/10.2987/5559.1>
- El Garch, H., Minke, J. M., Rehder, J., Richard, S., Edlund Toulemonde, C., et al. (2008). A West Nile virus (WNV) recombinant canarypox virus vaccine elicits WNV-specific neutralizing antibodies and cell-mediated immune responses in the horse. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 123, 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.02.002>
- Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2023. (2023). Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2023-0>
- Ergunay, K., Gunay, F., Erisoz Kasap, O., Oter, K., Gargari, S., et al. (2014). Serological, molecular and entomological surveillance demonstrates widespread circulation of West Nile virus in Turkey. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(7), e3028. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003028>
- Ergunay, K., Ozer, N., Us, D., Ozkul, A., Simsek, F., et al. (2007). Seroprevalence of West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in southeastern Turkey: First evidence for tick-borne encephalitis virus infections. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 7(2), 157-161. <https://doi.org/10.1089/vbz.2006.0574>
- Ergunay, K., Sayiner, A. A., Litzba, N., Lederer, S., Charrel, R., et al. (2012). Multicentre evaluation of central nervous system infections due to Flavi and Phleboviruses in Turkey. *Journal of Infection*, 65(4), 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.05.010>
- Ergunay, K., Whitehouse, C. A., & Ozkul, A. (2011). Current status of human arboviral diseases in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 11(6), 731-741. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0162>

- Escribano-Romero, E., Jimenez de Oya, N., Domingo, E., & Saiz, J. C. (2017). Extinction of West Nile virus by Favipiravir through lethal mutagenesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(11). e01400-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01400-17>
- European Association for the Study of the Liver. (2011). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 55(2), 245–264.
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). (2019). Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2022>.
- European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). (2020). Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2023>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). West Nile virus infection: Factsheet. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/facts/factsheet-about-west-nile-fever>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2019). West Nile virus infection. In ECDC Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: ECDC.
- Evans, J. D., & Seeger, C. (2007). Differential effects of mutations in NS4B on West Nile virus replication and inhibition of interferon signaling. *Journal of Virology*, 81(21), 11809-11816. <https://doi.org/10.1128/JVI.00791-07>
- Fall, G., Diallo, D., Soumaila, H., Ndiaye, E. H., Lagare, A., et al. (2021). First detection of the West Nile virus Koutango lineage in sandflies in Niger. *Pathogens*, 10(3), 257. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030257>
- Fall, G., Diallo, M., Loucoubar, C., Faye, O., & Sall, A. A. (2014). Vector competence of *Culex neavei* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) from Senegal for lineages 1, 2, Koutango, and a putative new lineage of West Nile virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(4), 747-754. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0405>
- Ferguson, D. D., Gershman, K., Lebailly, A., & Petersen, L. R. (2005). Characteristics of the rash associated with West Nile virus fever. *Clinical Infectious Diseases*, 41, 1147-1151. <https://doi.org/10.1086/444506>
- Fox, J. L., Hazell, S. L., Tobler, L. H., & Busch, M. P. (2006). Immunoglobulin G avidity in differentiation between early and late antibody responses to West Nile virus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(1), 33-36. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.1.33-36.2006>
- Freifeld, A. G., Meza, J., Schweitzer, B., Shafer, L., Kalil, A. C., et al. (2010). Seroprevalence of West Nile virus infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 12(2), 120-126. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00464.x>
- Gamino, V., & Höfle, U. (2013). Pathology and tissue tropism of natural West Nile virus infection in birds: A review. *Veterinary Research*, 44, 39. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-39>
- Garcia-Tapia, D., Loiacono, C. M., & Kleiboeker, S. B. (2006). Replication of West Nile virus in equine peripheral blood mononuclear cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 110, 229-244. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.10.003>
- Gazi, H., Ozkutuk, N., Ecemis, O., Atasoylu, G., Köroglu, G., et al. (2016). Seroprevalence of West Nile virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Francisella tularensis and Borrelia burgdorferi in rural population of Manisa, western Turkey. *Journal of Vector-Borne Diseases*, 53(2), 112-117.
- Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., Thomas, D. L., & Seeff, L. B.; American Association for Study of Liver Diseases. (2011). An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54(4), 1433–1444. <https://doi.org/10.1002/hep.24641>
- Gibbs, S. E., Wimberly, M. C., Madden, M., Masour, J., Yabsley, M. J., et al. E. (2006). Factors affecting the geographic distribution of West Nile virus in Georgia, USA: 2002-2004. *Vector-Borne Zoonotic Diseases*, 6(1), 73-82. <https://doi.org/10.1089/vbz.2006.6.73>
- Giladi, M., Metzkor-Cotter, E., Martin, D. A., Siegman-Igra, Y., Korczyn, A. D., et al. (2001). West Nile encephalitis in Israel, 1999: The New York connection. *Emerging Infectious Diseases*, 7(4), 659-661. <https://doi.org/10.3201/eid0704.010410>

- Goddard, L. B., Roth, A. E., Reisen, W. K., & Scott, T. W. (2002). Vector competence of California mosquitoes for West Nile virus. *Emerging Infectious Diseases*, 8, 1385-1391. <https://doi.org/10.3201/eid0812.020536>
- Granwehr, B. P., Lillibridge, K. M., Higgs, S., Mason, P. W., Aronson, J. F., et al. (2004). West Nile virus: Where are we now? *The Lancet Infectious Diseases*, 4(9), 547-556. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01128-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01128-4)
- Gray, T. J., & Webb, C. E. (2014). A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *International Journal of General Medicine*, 7, 193-203. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S59902>
- Gubler, D. J. (2001). Human arbovirus infections worldwide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 13-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02681.x>
- Gubler, D. J. (2007). The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clinical Infectious Diseases*, 45(8), 1039-1046. <https://doi.org/10.1086/521911>
- Habarugira, G., Suen, W. W., Hobson-Peters, J., Hall, R. A., & Bielefeldt-Ohmann, H. (2020). West Nile virus: An update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and "One Health" implications. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(7), 589. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070589>
- Hadjichristodoulou, C., Pournaras, S., Mavrouli, M., Marka, A., Tserkezou, P., et al. (2015). West Nile Virus seroprevalence in the Greek population in 2013: A nationwide cross-sectional survey. *PLOS One*, 10(11), e0143803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143803>
- Haley, M., Retter, A. S., Fowler, D., Gea-Banacloche, J., & O'Grady, N. P. (2003). The role for intravenous immunoglobulin in the treatment of West Nile virus encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*, 37(6), e88-e90. <https://doi.org/10.1086/377172>
- Hall, R. A., Scherret, J. H., & Mackenzie, J. S. (2001). Kunjin virus: an Australian variant of West Nile? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 153-160.
- Han, L. L., Popovici, F., Alexander, J. P. Jr., Laurentia, V., Tengelsen, L. A., et al. (1999). Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *Journal of Infectious Diseases*, 179(1), 230-233. <https://doi.org/10.1086/314566>
- Harrigan, R. J., Thomassen, H. A., Buermann, W., Cummings, R. F., Kahn, M. E., et al. (2010). Economic conditions predict prevalence of West Nile virus. *PLOS One*, 5(11), e15437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015437>
- Hayes, C., G. (1989). West Nile fever. In: *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, Vol. 5, Monath T.P., ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 59-88
- Hayes, E. B., Komar, N., Nasci, R. S., Montgomery, S. P., O'Leary, D. R., et al. (2005). Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerging Infectious Diseases*, 11(8), 1167-1173. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050289a>
- Hayes, E. B., Sejvar, J. J., Zaki, S. R., Lanciotti, R. S., Bode, A. V., et al. (2005). Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerging Infectious Diseases*, 11(8), 1174-1179. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050289b>
- Hızel, K., Yenicesu, I., Erdal, B., Yesilyurt, E., Fidan, I., et al. (2010). Investigation of West Nile virus seroprevalence in healthy blood donors. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44(3), 425-430.
- Higbie, C. T., Nevarez, J. G., Roy, A. F., & Piero, F. D. (2017). Presence of West Nile Virus RNA in tissues of American alligators (*Alligator mississippiensis*) vaccinated with a killed West Nile virus vaccine. *Journal of Herpetological Medicine and Surgery*, 27(1), 18-21. <https://doi.org/10.5818/1529-9651-27.1-2.18>
- Hoffman, J. E., & Paschal, K. A. (2013). Functional outcomes of adult patients with West Nile virus admitted to a rehabilitation hospital. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 36(2), 55-62. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e318258bcba>
- Hollinger, F. B., & Kleinman, S. (2003). Transfusion transmission of West Nile virus: A merging of historical and contemporary perspectives. *Transfusion*, 43(8), 992-997. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00501.x>
- Homer, M. J., Aguilar-Delfin, I., Telford, S. R., III, Krause, P. J., & Persing, D. H. (2000). Babesiosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 13, 451-469. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.451>
- Hubálek, Z., & Halouzka, J. (1999). West Nile fever—A reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 5(5), 643-650. <https://doi.org/10.3201/eid0505.990505>

- Hunt, T. A., Urbanowski, M. D., Kakani, K., Law, L. M., Brinton, M. A., & Hobman, T. C. (2007). Interactions between the West Nile virus capsid protein and the host cell-encoded phosphatase inhibitor, I2PP2A. *Cell Microbiology*, 9(11), 2756-2766. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.01046.x>
- Hyams, K. C., Hanson, K., Wignall, S., Escamilla, J., & Oldfield, E. C. III. (1995). The impact of infectious diseases on the health of US troops deployed to the Persian Gulf during operations Desert Shield and Desert Storm. *Clinical Infectious Diseases*, 20(6), 1497-1504. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.6.1497>
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). (2019). Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Intrauterine West Nile virus infection—New York, 2002. (2002). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50), 1135-1136.
- Investigations of West Nile virus infections in recipients of blood transfusions. (2002). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(43), 973-974.
- Iwamoto, M., Jernigan, D. B., Guasch, A., Trepka, M. J., Blackmore, C. G., et al. (2003). Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *The New England Journal of Medicine*, 348(22), 2196-2203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022987>
- Jackson, A. C. (2004). Therapy of West Nile virus infection. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 31(2), 131–134. <https://doi.org/10.1017/s0317167100053749>
- Jean, C. M., Honarmand, S., Louie, J. K., & Glaser, C. A. (2007). Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerging Infectious Diseases*, 13(12), 1918-1920. <https://doi.org/10.3201/eid1312.061265>
- Joint ECDC/WHO Regional Office for Europe Mission Report-West Nile virus infection outbreak in humans in Romania, 2010, 11–13 October 2010. (2019). Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/1104_MIR_West_Nile_outbreak_Romania.pdf
- Joubert, L., Oudar, J., Hannoun, C., Beytout, D., Corniou, B., et al. (1970). Epidemiology of the West Nile virus: Study of a focus in Camargue. IV. Meningo-encephalomyelitis of the horse. *Annales de l'Institut Pasteur (Paris)*, 118(2), 239-247.
- Kalaycioglu, H., Korukluoglu, G., Ozkul, A., Oncul, O., Tosun, S., et al. (2012). Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Euro Surveillance*, 17(21).
- Kanagarajan, K., Ganesh, S., Alakhras, M., Go, E. S., Recco, R. A., et al. (2003). West Nile virus infection presenting as cerebellar ataxia and fever: Case report. *Southern Medical Journal*, 96(6), 600-601. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000054912.04257.DC>
- Karaca, K., Bowen, R., Austgen, L., Teehee, M., Siger, L., et al. (2005). Recombinant canarypox vectored West Nile virus (WNV) vaccine protects dogs and cats against a mosquito WNV challenge. *Vaccine*, 23, 3808–3813. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.02.020>
- Karakoc, Z. C., Tuzuner, B. M., Ergonul, O., Pierro, A., Di Fonzo, E., et al. (2013). West Nile virus infection in the Mesopotamia region, Syria border of Turkey. *Vector-Borne Zoonotic Diseases*, 13(10), 739-743. <https://doi.org/10.1089/vbz.2012.1140>
- Keller, B. C., Fredericksen, B. L., Samuel, M. A., Mock, R. E., Mason, P. W., et al. (2006). Resistance to alpha/beta interferon is a determinant of West Nile virus replication fitness and virulence. *Journal of Virology*, 80(19), 9424-9434. <https://doi.org/10.1128/JVI.00768-06>
- Kılınç, A. E. (2013). Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi kan merkezine başvuran donörlerde Batı Nil Virüsü seroprevelansının araştırılması (Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi).
- Kimura, T., & Ohyama, A. (1988). Association between the pH-dependent conformational change of West Nile flavivirus E protein and virus-mediated membrane fusion. *Journal of General Virology*, 69, 1247-1254. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-69-6-1247>
- King, N. J., Getts, D. R., Getts, M. T., Rana, S., Shrestha, B., et al. (2007). Immunopathology of flavivirus infections. *Immunology and Cell Biology*, 85(1), 33-42. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100012>
- Kolawole, O. M., Adelaiye, G., & Ogah, J. I. (2018). Emergence and associated risk factors of vector-borne West Nile virus infection in Ilorin, Nigeria. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 12(4), 341-350.

- Komar, N., Panella, N. A., Burns, J. E., Duzza, S. W., & Mascarenhas, T. M. (2001). Serologic evidence for West Nile virus infection in birds in the New York City vicinity during an outbreak in 1999. *Emerging Infectious Diseases*, 7(4), 621-625. <https://doi.org/10.3201/eid0704.010403>
- Kramer, L. D., & Bernard, K. A. (2001). West Nile virus infection in birds and mammals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 84-93. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02687.x>
- Kumar, D., Drebot, M. A., Wong, S. J., Lim, G., Artsob, H., et al. (2004). A seroprevalence study of West Nile virus infection in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 4(11), 1883-1888. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00592.x>
- Kummerer, B. M., & Rice, C. M. (2002). Mutations in the yellow fever virus nonstructural protein NS2A selectively block production of infectious particles. *Journal of Virology*, 76(10), 4773-4784. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.10.4773-4784.2002>
- Laboratory-acquired West Nile virus infections—United States, 2002. (2002). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(50), 1133-1135.
- LaDeau, S. L., Kilpatrick, A. M., & Marra, P. P. (2007). West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature*, 447(7145), 710–713. <https://doi.org/10.1038/nature05829>
- Lai, H., Paul, A. M., Sun, H., He, J., Yang, M., et al. (2018). A plant-produced vaccine protects mice against lethal West Nile virus infection without enhancing Zika or dengue virus infectivity. *Vaccine*, 36, 1846–1852. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.073>
- Lanteri, M. C., Heitman, J. W., Owen, R. E., Busch, T., Gefter, N., et al. (2008). Comprehensive analysis of West Nile virus-specific T cell responses in humans. *Journal of Infectious Diseases*, 197(9), 1296-1306. <https://doi.org/10.1086/586898>
- Levi, M. E., Quan, D., Ho, J. T., Kleinschmidt-Demasters, B. K., Tyler, K. L., et al. (2010). Impact of rituximab-associated B-cell defects on West Nile virus meningoencephalitis in solid organ transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 24(2), 223–228. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01044.x>
- Liao, M., Sanchez-San Martin, C., Zheng, A., & Kielian, M. (2010). In vitro reconstitution reveals key intermediate states of trimer formation by the dengue virus membrane fusion protein. *Journal of Virology*, 84, 5730-5740.
- Lim, J. K., Obara, C. J., Rivollier, A., Pletnev, A. G., Kelsall, B. L., et al. (2011). Chemokine receptor CCR2 is critical for monocyte accumulation and survival in West Nile virus encephalitis. *Journal of Immunology*, 186(1), 471-478. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003003>
- Lim, S. M., Koraka, P., Osterhaus, A. D., & Martina, B. E. (2011). West Nile virus: Immunity and pathogenesis. *Viruses*, 3, 811-828. <https://doi.org/10.3390/v3060811>
- Lindsey, N. P., Staples, J. E., Lehman, J. A., & Fischer, M. (2012). Medical risk factors for severe West Nile virus disease, United States, 2008-2010. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 87, 179–184. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0113>
- Lockaby, G., Noori, N., Morse, W., Zipperer, W., Kalin, L., et al. (2016). Climatic, ecological, and socioeconomic factors associated with West Nile virus incidence in Atlanta, Georgia, U.S.A. *Journal of Vector Ecology*, 41(2), 232-243. <https://doi.org/10.1111/jvec.12218>
- Lothrop, H. D., Lothrop, B. B., Gonsi, D. E., & Reisen, W. K. (2008). Intensive early season adulticide applications decrease arbovirus transmission throughout the Coachella Valley, Riverside County, California. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 8(4), 475-489. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0238>
- Lvov, D. K., Butenko, A. M., Gromashevsky, V. L., Kovtunov, A. I., Prilipov, A. G., et al. (2004). West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging situations. *Archives of virology. Supplementum*, (18), 85–96. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0572-6_7
- Lwande, O., Mosomtai, G., Symekher, S. (2015). West Nile virus, a reemerging virus. *Precision Medicine*, 1, 1-7. <https://doi.org/10.3201/eid0704.010401>
- Ma, D., Jiang, D., Qing, M., Weidner, J. M., Qu, X., et al. (2009). Antiviral effect of interferon lambda against West Nile virus. *Antiviral Research*, 83(1), 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.03.006>
- Ma'aji, J. A., Olonitola, O. S., & Ella, E. E. (2020). Seroprevalence of West Nile virus (WNV) infection among febrile patients attending selected hospitals in Kaduna state, Nigeria. *Scientific African*, 10, e00588. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00588>

- Macdonald, J., Tonry, J., Hall, R. A., Williams, B., Palacios, G., et al. (2005). NS1 protein secretion during the acute phase of West Nile virus infection. *Journal of Virology*, 79(22), 13924-13933. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.22.13924-13933.2005>
- Macedo, P. A., Schleier, J. J. III, Reed, M., Kelley, K., Goodman, G. W., et al. (2010). Evaluation of efficacy and human health risk of aerial ultra-low volume applications of pyrethrins and piperonyl butoxide for adult mosquito management in response to West Nile virus activity in Sacramento County, California. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 26(1), 57-66. <https://doi.org/10.2987/09-5961.1>
- Mackenzie, J. M., Khromykh, A. A., Jones, M. K., & Westaway, E. G. (1998). Subcellular localization and some biochemical properties of the flavivirus Kunjin nonstructural proteins NS2A and NS4A. *Virology*, 245(2), 203-215. <https://doi.org/10.1006/viro.1998.9156>
- Mackenzie, J. S., Lindsay, M. D., Coelen, R. J., Broom, A. K., Hall, R. A., & Smith, D. W. (1994). Arboviruses causing human disease in the Australasian zoogeographic region. *Archives of Virology*, 136(1), 447-467. <https://doi.org/10.1007/BF01321074>
- Maharaj, S., Seegobin, K., Bajric, B., & Chang, S. (2017). Myoclonus as a late manifestation of West Nile disease. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223019>
- Martín-Fontecha, A., Lanzavecchia, A., & Sallusto, F. (2009). Dendritic cell migration to peripheral lymph nodes. *Handbook of experimental pharmacology*, (188), 31-49. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71029-5_2
- Martins, I. C., Gomes-Neto, F., Faustino, A. F., Carvalho, F. A., Carneiro, F. A., et al. (2012). The disordered N-terminal region of dengue virus capsid protein contains a lipid-droplet-binding motif. *Biochemical Journal*, 444, 405-415. <https://doi.org/10.1042/BJ20112219>
- May, F. J., Davis, C. T., Tesh, R. B., & Barrett, A. D. (2011). Phylogeography of West Nile virus: From the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *Journal of Virology*, 85(6), 2964-2974. <https://doi.org/10.1128/JVI.01963-10>
- McIntosh, B. M., Jupp, P. G., & Dos Santos, I. (1976). Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex* (*Culex*) *univittatus* Theobald as vector. *South African Journal of Science*, 72, 295-300.
- Meco, O. (1977). [West Nile arbovirus antibodies with hemagglutination inhibition (HI) in residents of Southeast Anatolia]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 11(1), 3-17.
- Meyer, T. E., Bull, L. M., Cain Holmes, K., Pascua, R. F., Travassos da Rosa, A., et al. (2007). West Nile virus infection among the homeless, Houston, Texas. *Emerging Infectious Diseases*, 13(10), 1500-1503. <https://doi.org/10.3201/eid1310.070442>
- Minke, J., Siger, L., Karaca, K., Austgen, L., Gordy, P., et al. (2004). Recombinant canarypoxvirus vaccine carrying the prM/E genes of West Nile virus protects horses against a West Nile virus-mosquito challenge. *Archives of virology. Supplementum*, (18), 221-230. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0572-6_20
- Miramontes, R. Jr., LaFerty, W. E., Lind, B. K., & Oberle, M. W. (2006). Is agricultural activity linked to the incidence of human West Nile virus? *American Journal of Preventive Medicine*, 30(2), 160-163. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.10.008>
- Modis, Y., Ogata, S., Clements, D., & Harrison, S. C. (2003). A ligand-binding pocket in the dengue virus envelope glycoprotein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 6986-6991. <https://doi.org/10.1073/pnas.0832193100>
- Monaco, F., Cizmeci, S., Polci, A., Portanti, O., Barut, F., et al. (2016). First evidence of West Nile virus lineage 2 circulation in Turkey. *Veterinaria Italiana*, 52(1), 77-81. <https://doi.org/10.12834/VetIt.838.4169.1>
- Monini, M., Falcone, E., Busani, L., Romi, R., & Ruggeri, F. M. (2010). West Nile virus: Characteristics of an African virus adapting to the third millennium world. *Open Virology Journal*, 4, 42-51. <https://doi.org/10.2174/1874357901004020042>
- Montgomery, R. R., & Murray, K. O. (2015). Risk factors for West Nile virus infection and disease in populations and individuals. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(3), 317-325. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1007043>
- Morrey, J. D., Siddharthan, V., Olsen, A. L., Roper, G. Y., Wang, H., et al. (2006). Humanized monoclonal antibody against West Nile virus envelope protein administered after neuronal infection protects against lethal encephalitis in hamsters. *Journal of Infectious Diseases*, 194(9), 1300-1308. <https://doi.org/10.1086/508293>

- Mostashari, F., Bunning, M. L., Kitsutani, P. T., Singer, D. A., Nash, D., et al. (2001). Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: Results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*, 358(9278), 261-264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05480-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05480-0)
- Mumcuoglu, K. Y., Banet-Noach, C., Malkinson, M., Shalom, U., Galun, R. (2005). Argasid ticks as possible vectors of West Nile virus in Israel. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 5(1), 65-71. <https://doi.org/10.1089/vbz.2005.5.65>
- Murgue, B., Murri, S., & Triki, H. (2001). West Nile in the Mediterranean basin: 1950–2000. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 117-126. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02690.x>
- Murgue, B., Zeller, H., & Deubel, V. (2002). The ecology and epidemiology of West Nile virus in Africa, Europe, and Asia. *Current topics in microbiology and immunology*, 267, 195–221. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59403-8_10
- Murray, K. O., Garcia, M. N., Rahbar, M. H., Martinez, D., Khuwaja, S. A., et al. (2014). Survival analysis, long-term outcomes, and percentage of recovery up to 8 years post-infection among the Houston West Nile virus cohort. *PLOS One*, 9, e102871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102953>
- Murray, K. O., Koers, E., Baraniuk, S., Herrington, E., Carter, H., et al. (2009). Risk factors for encephalitis from West Nile virus: A matched case-control study using hospitalized controls. *Zoonoses and Public Health*, 56, 370–375. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01197.x>
- Murray, K., Baraniuk, S., Resnick, M., Arafat, R., Kilborn, C., et al. (2006). Risk factors for encephalitis and death from West Nile virus infection. *Epidemiology and Infection*, 134(6), 1325-1332. <https://doi.org/10.1017/S0950268806006339>
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2013). *Medical Microbiology*, Elsevier, Philadelphia, 7th ed, 2013, pp. 500..
- Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., Miller, J., O'Leary, D., et al. (2001). The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New England Journal of Medicine*, 344(24), 1807-1814. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106143442401>
- Nett, R., Kuehnert, M., Ison, M., Orłowski, J., Fischer, M., et al. (2012). Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transplant Infectious Disease*, 14(3), 268-277. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00743.x>
- Nybakken, G. E., Nelson, C. A., Chen, B. R., Diamond, M. S., & Fremont, D. H. (2006). Crystal structure of the West Nile virus envelope glycoprotein. *Journal of Virology*, 80(23), 11467-11474. <https://doi.org/10.1128/JVI.01125-06>
- Occupational Safety and Health Administration. (2003). Workplace precautions against West Nile virus. Retrieved from https://www.osha.gov/dts/shib/WestNileVirus_8-29-03.pdf
- O'Leary, D. R., Marfin, A. A., Montgomery, S. P., Kipp, A. M., Lehman, J. A., et al. (2004). The epidemic of West Nile virus in the United States, 2002. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 4(1), 61-70. <https://doi.org/10.1089/153036604773083004>
- Orshan, L., Bin, H., Schnur, H., Kaufman, A., Valinsky, A., et al. (2008). Mosquito vectors of West Nile fever in Israel. *Journal of Medical Entomology*, 45(1), 939-947. <https://doi.org/10.1093/jmedent/45.5.939>
- Ozkul, A., Ergunay, K., Koysuren, A., Alkan, F., Arsava, E. M., et al. (2013). Concurrent occurrence of human and equine West Nile virus infections in Central Anatolia, Turkey: The first evidence for circulation of lineage 1 viruses. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(7), e546-e551. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.02.005>
- Ozkul, A., Yildirim, Y., Pinar, D., Akcali, A., Yilmaz, V., et al. (2006). Serological evidence of West Nile virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiology and Infection*, 134(4), 826-829. <https://doi.org/10.1017/S0950268805005492>
- Pachler, K., Lebl, K., Berer, D., Rudolf, I., Hubálek, Z., et al. (2014). Putative new West Nile virus lineage in *Uranotaenia unguiculata* mosquitoes, Austria, 2013. *Emerging Infectious Diseases*, 20(12), 2119-2122. <https://doi.org/10.3201/eid2012.140921>
- Panthier, R. (1968). Epidemiologie du virus West Nile: Etude d'un foyer en Camargue. I. Introduction. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 114, 519-520.

- Papa, A., Bakonyi, T., Xanthopoulou, K., Vázquez, A., Tenorio, A., et al. (2011). Genetic characterization of West Nile virus lineage 2, Greece, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 17(5), 920–922. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101759>
- Paramasivan, R., Mishra, A., & Mourya, D. (2003). West Nile virus: The Indian scenario. *Indian Journal of Medical Research*, 118, 101-108.
- Parsons, R., Lelic, A., Hayes, L., Carter, A., Marshall, L., et al. (2008). The memory T cell response to West Nile virus in symptomatic humans following natural infection is not influenced by age and is dominated by a restricted set of CD8+ T cell epitopes. *Journal of Immunology*, 181(2), 1563-1572. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1563>
- Pattan, S. R., Dighe, N. S., Bhawar, S. B., Gaware, V. M., Hole, M. B., et al. (2009). West Nile fever: an overview. *Journal of Biomedical Sciences and Research*, 1(1), 33-48.
- Paz, S. (2015). Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1665), 20130561. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0561>
- Pealer, L. N., Marfin, A. A., Petersen, L. R., Lanciotti, R. S., Page, P. L., et al. (2003). Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *The New England Journal of Medicine*, 349(13), 1236-1245. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030969>
- Pepperell, C., Rau, N., Krajden, S., Kern, R., Humar, A., et al. (2003). West Nile virus infection in 2002: Morbidity and mortality among patients admitted to hospital in south-central Ontario. *Canadian Medical Association Journal*, 168(11), 1399-1405.
- Pesko, K. N., & Ebel, G. D. (2012). West Nile virus population genetics and evolution. *Infectious Genetics and Evolution*, 12, 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.11.014>
- Petersen, L. R. (2019). Epidemiology of West Nile virus in the United States: Implications for arbovirology and public health. *Journal of Medical Entomology*, 56(6), 1456-1462. <https://doi.org/10.1093/jme/tjz085>
- Petersen, L. R., Brault, A. C., & Nasci, R. S. (2013). West Nile virus: Review of the literature. *Journal of the American Medical Association*, 310, 308-315. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8042>
- Petersen, L. R., Roehrig, J. T., & Hughes, J. M. (2002). West Nile virus encephalitis. *The New England Journal of Medicine*, 347(16), 1225-1226. <https://doi.org/10.1056/NEJMo020128>
- Petrovsky, N. (2008). Freeing vaccine adjuvants from dangerous immunological dogma. *Expert Review of Vaccines*, 7, 7–10. <https://doi.org/10.1586/14760584.7.1.7>
- Piazza, P., McMurtrey, C. P., Lelic, A., Cook, R. L., Hess, R., et al. (2010). Surface phenotype and functionality of WNV-specific T cells differ with age and disease severity. *PLoS One*, 5(12), e15343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015343>
- Pisani, G., Cristiano, K., Pupella, S., & Liumbruno, G. M. (2016). West Nile virus in Europe and safety of blood transfusion. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43(3), 158-167. <https://doi.org/10.1159/000446219>
- Popescu, C. P., Florescu, S. A., Cotar, A. I., Bădescu, D., Ceianu, C. S., et al. (2018). Re-emergence of severe West Nile virus neuroinvasive disease in humans in Romania, 2012 to 2017—Implications for travel medicine. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 22, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.03.001>
- Prince, H. E., Tobler, L. H., Lape-Nixon, M., Foster, G. A., Stramer, S. L., et al. (2005). Development and persistence of West Nile virus-specific immunoglobulin M (IgM), IgA, and IgG in viremic blood donors. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(9), 4316-4320. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4316-4320.2005>
- Ramsdale, C. D., Alten, B., Çağlar, S. S., Ozer, N. (2001). A revised, annotated checklist of the mosquitoes (Diptera, Culicidae) of Turkey. *European Mosquito Bulletin*, 9, 18-27.
- Reiter, P. (2010). West Nile virus in Europe: Understanding the present to gauge the future. *Eurosurveillance*, 15(1), 19508.
- Rey, F. A., Heinz, F. X., Mandl, C., Kunz, C., & Harrison, S. C. (1995). The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2A resolution. *Nature*, 375(6529), 291-298. <https://doi.org/10.1038/375291a0>
- Rhee, C., Eaton, E. F., Concepcion, W., & Blackburn, B. G. (2011). West Nile virus encephalitis acquired via liver transplantation and clinical response to intravenous immunoglobulin: Case report and review of the literature. *Transplant Infectious Disease*, 13(3), 312–317. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00595.x>

- Richman, D. D., Whitley, R. J., & Hayden, F. G. (2016). *Clinical Virology- 4th Edition*, ASM Press, Washington DC. <https://doi.org/10.1128/9781555819439>
- Rios, J., Hacker, C. S., Hailey, C. A., & Parsons, R. E. (2006). Demographic and spatial analysis of West Nile virus and St. Louis encephalitis in Houston, Texas. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 22(2), 254-263. [https://doi.org/10.2987/8756-971X\(2006\)22\[254:DASAOW\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2987/8756-971X(2006)22[254:DASAOW]2.0.CO;2)
- Rizzoli, A., Jimenez-Clavero, M. A., Barzon, L., Cordioli, P., Figuerola, J., et al. (2015). The challenge of West Nile virus in Europe: Knowledge gaps and research priorities. *Euro Surveillance*, 20(20), 21135. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.20.21135>
- Robinson, R. L., Shahida, S., Madan, N., Rao, S., & Khardori, N. (2003). Transient parkinsonism in West Nile virus encephalitis. *American Journal of Medicine*, 115(3), 252-253. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00291-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00291-2)
- Rossi, S. L., Ross, T. M., & Evans, J. D. (2010). West Nile virus. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30(1), 47-65. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.006>
- Russell, R. (1995). Arboviruses and their vectors in Australia: An update on the ecology and epidemiology of some mosquito-borne arboviruses. *Medical and Veterinary Entomology*, 83, 141-158. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04950-9>
- Sağlık Bilimleri Genel Müdürlüğü. (2022). Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu Vaka Yönetim Rehberi. Retrieved from https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Rehberler/BNV_Rehberi.pdf
- Sampathkumar, P. (2003). West Nile virus: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(9), 1137-1143. <https://doi.org/10.4065/78.9.1137>
- Samuel, M. A., & Diamond, M. S. (2005). Alpha/beta interferon protects against lethal West Nile virus infection by restricting cellular tropism and enhancing neuronal survival. *Journal of Virology*, 79(21), 13350–13361.
- Samuel, M. A., & Diamond, M. S. (2006). Pathogenesis of West Nile virus infection: A balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *Journal of Virology*, 80(19), 9349-9360. <https://doi.org/10.1128/JVI.01122-06>
- Sardelis, M. R., & Turell, M. J. (2001). *Ochlerotatus j. japonicus* in Frederick County, Maryland: Discovery, distribution, and vector competence for West Nile virus. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 17, 137-141.
- Sardelis, M. R., Turell, M. J., Dohm, D. J., & O'Guinn, M. L. (2001). Vector competence of selected North American *Culex* and *Coquillettidia* mosquitoes for West Nile virus. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 1018-1022. <https://doi.org/10.3201/eid0706.010617>
- Sejvar, J. J. (2014). Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses*, 6(2), 606-623. <https://doi.org/10.3390/v6020606>
- Sejvar, J. J., Curns, A. T., Welburg, L., Jones, J. F., Lundgren, L. M., et al. (2008). Neurocognitive and functional outcomes in persons recovering from West Nile virus illness. *Journal of Neuropsychology*, 2(2), 477-499. <https://doi.org/10.1348/174866407x218312>
- Sejvar, J. J., Haddad, M. B., Tierney, B. C., Campbell, G. L., Marfin, A. A., et al. (2003). Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *Journal of the American Medical Association*, 290(4), 511-515. <https://doi.org/10.1001/jama.290.4.511>
- Seo, Y. J., & Hahm, B. (2010). Type I interferon modulates the battle of host immune system against viruses. *Advances in Applied Microbiology*, 73, 83-101. <https://doi.org/10.1016/j.aamicro.2010.08.002>
- Serter, D. (1980). Present status of arbovirus seroepidemiology in the Aegean region of Turkey. In J. Vesenjak-Hirjan, C. Caliserh, et al. (Eds.), *Arboviruses in the Mediterranean Countries* (Suppl. 9, pp. 155-161). Stuttgart: Gustav Fisher Verlag.
- Serter, D. (2007). Arbovirüs enfeksiyonlarında tanı ilkeleri. XIII Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 106-108.
- Shaikh, N. A., Ge, J., Zhao, Y.-X., Walker, P., & Drebot, M. (2007). Development of a novel, rapid, and sensitive immunochromatographic strip assay specific for West Nile virus (WNV) IgM and testing of its diagnostic accuracy in patients suspected of WNV infection. *Clinical Chemistry*, 53(11), 2031-2037. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.091140>

- Shaw, A. C., Goldstein, D. R., & Montgomery, R. R. (2013). Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(12), 875-887. <https://doi.org/10.1038/nri3547>
- Shaw, A. C., Joshi, S., Greenwood, H., Panda, A., & Lord, J. M. (2010). Aging of the innate immune system. *Current Opinion in Immunology*, 22(5), 507-513.
- Siger, L., Bowen, R. A., Karaca, K., Murray, M. J., Gordy, P. W., et al. (2004). Assessment of the efficacy of a single dose of a recombinant vaccine against West Nile virus in response to natural challenge with West Nile virus-infected mosquitoes in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 65, 1459-1462. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.05.003>
- Sixl, W., Stünzner, D., & Withalm, H. (1988). Serological examinations for antibodies against West Nile virus, Semlikiavirus and chikungunyavirus in laboratory mice, parasitized by nidicole fauna from swallow's nests. *Geographia medica*. Supplement = Geographia medica. Sonderband, 1, 51-55.
- Smit, J. M., Moesker, B., Rodenhuis-Zybert, I., & Wilschut, J. (2011). Flavivirus cell entry and membrane fusion. *Viruses*, 3, 160-171. <https://doi.org/10.3390/v3020160>
- Smithburn, K. C., Hughes, T. P., Burke, A. W., & Paul, J. H. (1940). A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 20(4), 471-492.
- Solomon, T., Fisher, A. F., Beasley, D. W. C., Mandava, P., Granwehr, B. P., et al. (2003). Natural and nosocomial infection in a patient with West Nile encephalitis and extrapyramidal movement disorders. *Clinical Infectious Diseases*, 36(11), e140-e145. <https://doi.org/10.1086/374936>
- Steele, K. E., Linn, M. J., & Schoepp, R. J. (2000). Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City, New York. *Veterinary Pathology*, 37(3), 208-224. <https://doi.org/10.1354/vp.37-3-208>
- Suen, W. W., Prow, N. A., Setoh, Y. X., Hall, R. A., & Bielefeldt-Ohmann, H. (2016). End-point disease investigation for virus strains of intermediate virulence as illustrated by flavivirus infections. *Journal of General Virology*, 97, 366-377.
- Şahiner, F., Avcı, İ. Y., Bedir, O., Koru, Ö., Şener, K., et al. (2012). Kan Donörlerinde Gerçek Zamanlı RT-PCR ile Batı Nil Virüsü RNA'sının Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 46(3), 464-469.
- Taskin, M. H., Tamer, C., Muftuoglu, B., Ozan, E., Kilic, S. S., et al. (2023). The first serological detection of West Nile virus infection among residents living in northern Turkey. *Journal of Vector Borne Diseases*, 60(1), 101-105. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.364755>
- Tassaneeritthep, B., Burgess, T. H., Granelli-Piperno, A., Trumppheller, C., Finke, J., et al. (2003). DC-SIGN (CD209) mediates dengue virus infection of human dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine*, 197, 823-829. <https://doi.org/10.1084/jem.20021840>
- Tezcan, S., Kizildamar, S., Ulger, M., Aslan, G., Tiftik, N., et al. (2014). [Flavivirus seroepidemiology in blood donors in Mersin province, Turkey]. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 48(4), 606-617.
- Thoma-Uszynski, S., Stenger, S., Takeuchi, O., Ochoa, M. T., Engele, M., et al. (2001). Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science*, 291(5508), 1544-1547. <https://doi.org/10.1126/science.291.5508.1544>
- Tosun, S. (2012). Batı Nil virüs enfeksiyonu. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29, 183-192. <https://doi.org/10.5835/jecm.omu.29>
- Trawinski, P. R., & Mackay, D. S. (2010). Identification of environmental covariates of West Nile virus vector mosquito population abundance. *Vector-Borne Zoonotic Diseases*, 10(5), 515-526. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0063>
- Tsai, T. F., Popovici, F., Cernescu, C., Campbell, G. L., & Nedelcu, N. I. (1998). West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*, 352(9130), 767-771. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)03538-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)03538-7)
- Türkiye İstatistik Kurumu (2023). Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları. Retrieved from <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2023-49684>
- Ulloa, A., Ferguson, H. H., Mendez-Sanchez, J. D., Danis-Lozano, R., Casas-Martinez, M., et al. (2009). West Nile virus activity in mosquitoes and domestic animals in Chiapas, Mexico. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 9(1), 555-560. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0087>

- Uyar, Y., & Bakır, E. (2016). Batı Nil Virüsü (BNV) ve Türkiye’de Batı Nil Virüsü’nün güncel durumu. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 73(3), 279-292.
- Valiakos, G. (2013). West Nile virus: Basic principles, replication mechanism, immune response and important genetic determinants of virulence. *Viral Replication*, InTech. doi: 10.5772/55198
- van der Meulen, K. M., Pensaert, M. B., & Nauwynck, H. J. (2005). West Nile virus in the vertebrate world. *Archives of Virology*, 150(4), 637-657. <https://doi.org/10.1007/s00705-004-0463-z>
- Vázquez, A., Sanchez-Seco, M. P., Ruiz, S., Molero, F., Hernandez, L., et al. (2010). Putative new lineage of West Nile virus, Spain. *Emerging Infectious Diseases*, 16(3), 549-552. <https://doi.org/10.3201/eid1603.091033>
- Vonesch, N., Binazzi, A., Bonafede, M., Melis, P., Ruggieri, A., et al. (2019). Emerging zoonotic viral infections of occupational health importance. *Pathogens and Disease*, 77(1), 1-6. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftz018>
- Waghmare, A., Campbell, A. P., Xie, H., Seo, S., Kuypers, J., et al. (2013). Respiratory syncytial virus lower respiratory disease in hematopoietic cell transplant recipients: Viral RNA detection in blood, antiviral treatment, and clinical outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, 57(12), 1731-1741. <https://doi.org/10.1093/cid/cit639>
- Wang, T., Town, T., Alexopoulou, L., Anderson, J. F., Fikrig, E., et al. (2004). Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nature Medicine*, 10(12), 1366-1373. <https://doi.org/10.1038/nm1140>
- Ward, M. R., Stallknecht, D. E., Willis, J., Conroy, M. J., & Davidson, W. R. (2006). Wild bird mortality and West Nile virus surveillance: Biases associated with detection, reporting, and carcass persistence. *Journal of Wildlife Diseases*, 42, 92-106. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-42.1.92>
- Watson, J. T., Pertel, P. E., Jones, R. C., Siston, A. M., Paul, W. S., et al. (2004). Clinical characteristics and functional outcomes of West Nile fever. *Annals of Internal Medicine*, 141(5), 360-365. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-5-200409070-00010>
- Weaver, S. C., & Reisen, W. K. (2010). Present and future arboviral threats. *Antiviral Research*, 85(2), 328-345. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.008>
- Witt, C. J., Brundage, M., Cannon, C., Cox, K., Clements, T. E., et al. (2004). Department of Defense West Nile virus surveillance in 2002. *Military Medicine*, 169(5), 421-428. <https://doi.org/10.7205/MILMED.169.6.421>
- World Health Organization. (2019). West Nile Virus. Available from: <https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/west-nile-virus>
- Wunschmann, A., & Ziegler, A. (2006). West Nile virus-associated mortality events in domestic Chukar partridges (*Alectoris chukar*) and domestic Impeyan pheasants (*Lophophorus impeyanus*). *Avian Diseases*, 50(3), 456-459. <https://doi.org/10.1637/7507-012106R.1>
- Yaremych, S. A., Warner, R. E., Mankin, P. C., Brawn, J. D., Raim, A., et al. (2004). West Nile virus and high death rate in American crows. *Emerging Infectious Diseases*, 10(4), 709-711. <https://doi.org/10.3201/eid1004.030499>
- Zeller, H. G., & Schuffenecker, I. (2004). West Nile virus: An overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 23(3), 147-156. <https://doi.org/10.1007/s10096-003-1085-1>

8.EKLER

8.1.EK 1 Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:166

Toplantı Tarihi: 16 Aralık 2022

Karar Sayısı:2022/4100:(12322)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'in “**Batı Nil Virüsünün Konya İlindeki Görülme Sıklığının Araştırılması**” başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 13.12.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Semih TOKAK'ın doktora tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'in sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR

Yardımcı Araştırmacı: Semih TOKAK

ASLI GİBİDİR

16.12.2022

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı