



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSTANBUL'DA BATI NİL VİRUSU TARAMASI

Didem ÖZKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Rabia OBA

İSTANBUL-2006

1. ÖZET

Bu çalışma; insanlarda ölümcül vakalara sebebiyet veren , kuşlarda taşınan ve insanlara sivrisinekler yoluyla iletilen Batı Nil virusu hastalığının bölgesel olarak İstanbul sınırları içindeki varlığını araştırmak amacıyla yapıldı.

Batı Nil virusu enfekte bir kuştan beslenerek virusu almış bir sivrisineğin ısırması yoluyla bulaşır. Sivrisinek virusu taşıyan bir kuşun kanından beslenerek enfekte olduktan sonra virusu insanlara ve diğer hayvanlara iletebilir.

İlk olarak tanımlandığı 1937 yılından bu yana Asya, Avrupa, Afrika ve özellikle 1999 yılından itibaren de Amerika’da artan bir oranda görülen Batı Nil virusu hastalığının yayılımına bakıldığında; Türkiye ile benzer iklimi paylaşan, kuşların göç yolları üzerinde bulunan, ithalat-ihracat ve turizm ilişkilerimizin olduğu ülkelerde çeşitli hastalık ve ölüm vakalarına sebebiyet verdiği görüldü.

Türkiye’nin göçmen kuşların göç yolları üzerinde olması, Batı Nil virusunun başlıca taşıyıcısı olan *Culex* türü sivrisineklerin Türkiye’de yaygın olması hastalık taramasının yapılması hakkında temel gerekçeleri oluşturdu.

İnsanlar için bu hastalığa karşı bir aşının olmaması, hastalığın taşınma riski ve söz konusu vektörler ile ilgili birçok bilinmeyeninin olması; insan popülasyonu içinde hastalığın yayılmasının önlenmesinde sivrisinek kontrolünü en önemli basamak olarak belirler. Bu noktadan hareketle sivrisinek popülasyonlarında Vectest Virüs Antijen Testi kullanılarak Batı Nil virusu taramaları yapıldı.

İstanbul’un yaklaşık 18 bölgesindeki çalışmalar sırasında bölgelerden toplanan dişi sivrisinekler test edildi. Ana sivrisinek türleri *Culex pipiens*, *Culex theileri* ve *Culex torrentum* olarak tespit edildi.

Bu çalışmada sivrisinekler üzerinde yapılan testler sonucunda Batı Nil virusu varlığı tespit edilmedi. Ancak bu çalışma temel verilerin toplanması için bir başlangıç

alışması olup, benzer çalışmaların periyodik olarak yürütülmesi ve kapsamının genişletilerek bu taramanın insan ve kuş kan örneklerinde de yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Culex*, Batı Nil virusu, , virus tarama, sivrisinek, vectest virus antijen testi

2. SUMMARY

WEST NILE VIRUS DETECTION in ISTANBUL

This study has been done aiming to search the presence of West Nile virus disease carried by birds and transferred from mosquitoes to humans in Istanbul.

West Nile virus is transmitted by infected mosquitoes fed from the infected birds. Mosquito can transmit the virus to humans and other animals after getting infection by feeding on the bird carrying the disease virus.

West Nile virus was first identified in 1937 since then the spread of West Nile virus disease in Asia, Europe, Africa and in America is observed. It has been seen that this virus caused disease and death cases in the countries which have similar climate conditions with Turkey, which are located on the way of migratory birds such as Turkey.

The factors such as the risk of disease carrying, the very limited available information about the related vectors and as there is no vaccine against this disease, make the mosquito control the most important step of preventing the spread of the disease in human population.

Virus detection was performed by Vectest Virus Antigen Test on vector mosquitoes. The female mosquitoes collected during the studies from 18 different regions in Istanbul were tested. *Culex pipiens*, *Culex theileri* and *Culex torrentum* were determined as main mosquito species.

In this study, the presence of West Nile virus is not found. However this is an initial study to collect basic data and similar studies should be performed periodically and the scope of disease scan should be extended by evaluating human and bird blood samples.

Keywords: *Culex*, West Nile virus, virus detection, mosquito, Vectest virus antigen test

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Batı Nil virusu ve vektörlerden bulaşan diğer patojenlerin kontrolü riskli alanların mümkün olduğunca erken teşhisini gerektirir (65).

Bu çalışmanın amacı; Batı Nil Virusu hastalığına sebebiyet veren patojenlerin sivrisinekler gibi eklembacaklılarda tarama analizlerinin yapılması yoluyla, hastalığın yayılımının izlenmesi, insanlar ve diğer hayvanların hastalık kapma riskinin olduğu alanların tespiti ve hedef olan eklembacaklıların etkin kontrol ölçütlerinin belirlenmesini mümkün kılmaktır.

Batı Nil virusu ilk olarak Uganda'da 1937'de izole edilen bir sistemik febril hastalıktır (82). Batı Nil virusu tipik olarak kuşlar ve sivrisinekler arasında iletilen ve Afrika, Avrupa, Orta Doğu, Batı ve Orta Asya ve Okyanusya'ya özgü sivrisineklerle taşınan tek sarmal bir filavivirüstür (48).

Kuşlar birincil Batı Nil virusu konaklarıdır. Enfekte olmuş bir kuş 1-4 gün için aktif virusu kanında taşır. Bu süre içerisinde hasta olabilir daha sonra antikor ve bağışıklık geliştirir veya nadiren virus yoluyla ölür (25).

Batı Nil virusunun yeni geldiği alanlarda doğal seyir, bağışıklık geliştirmemiş kuşların ölümü ve takiben genel kuş popülasyonunda bağışıklığın gelişmesi şeklindedir.

Güney Avrupa'daki salgının şekli Batı Nil virusu ile enfekte olmuş göçmen kuşların virusun taşınmasına katkıda bulunduğunu akla getirmektedir (24). Bu durum göçmen kuşların göç yolu üzerinde bulunması itibariyle hastalığın ülkemizdeki mevcudiyetinin taramasını da gerekli kılmaktadır.

1996 da Romanya'daki salgından sonraki çalışmalarda Romanya'daki evcil kuşların % 41 inde Batı Nil virusu antikorları bulunmuştur (87). Sadece göçmen kuşlar değil karga gibi şehrsel ve kırsal alanlarda bulunabilecek kuşlar da Batı Nil virusu ana kaynağı olarak görev yapabilmektedir (8, 9, 28, 66, 88).

Kuşlara ilaveten Batı Nil virusu çeşitli omurgalı konakları da enfekte etmektedir ki buna sığırılar, atlar, köpekler ve insanlar da dahildir. Memeliler iletim döngüsünün sürdürölmesinde kuşlardan daha az önemlidirler. Memeli kanındaki Batı Nil virusu seviyesi nadiren sivrisineklerle başarıyla taşınabilecek yeterince yüksek seviyeye ulaşabilir (47, 75, 80, 86, 91).

Virus ile enfekte olan insanlardan çoğu herhangi bir semptomla sahip değildir veya grip benzeri semptomlar gösterirler. Bununla birlikte bazen hastaneye kaldırma hatta ölümle sonuçlanan şiddetli hastalıklara sebebiyet verebilmektedir (63). Bu nedenle enfeksiyon ile ilgili virus aktivitesini izlemek riski ve bu riski nasıl elimine edeceğimizi belirlemek açısından önem taşımaktadır.

Sahadaki sivrisinek gibi eklembacaklı popülasyonlarında hastalığa sebebiyet veren ajanları tespit eden analizler yoluyla Batı Nil virusunun varlığı izlenebilir.

Bu analizlerden biri de VecTest Batı Nil Virusunu Antijen Analizidir. VecTest Batı Nil Virusunu Antijen Analizi Batı Nil virusu ve Flavivirus grubuna karşı monoklonal antikorlar kullanır ve sivrisineklerde Batı Nil virusuna spesifik viral antijenlerin varlığı ya da yokluğunu teşhis eder. VecTest Batı Nil Virusunu Antijen Analizi hızlı sonuç veren bir analizdir.

Çalışmamızda kullandığımız bu yöntem hastalığın varlığının tespitini ve yayılmasını izlemeyi mümkün kılar, insanlar ve diğer hayvanların hastalığı kapma riskini olduğu alanları teşhis etmeyi ve hedef eklembacaklının daha etkin kontrol ölçütlerini belirlenmesini mümkün kılar.

Hastalık ile ilgili olarak insanlar için aşının olmaması, taşınma riski ve söz konusu vektörler ile ilgili olarak birçok bilinmeyeninin olması insan hastalığının yayılmasının engellenmesinde en önemli kontrol basamağı olarak sivrisinek kontrolünü gerekli kılar. Bu nedenle sivrisinekler üzerinde yapılan VecTest Batı Nil Virüsü Antijen Analizi Batı Nil virusunun yayılmasının etkin bir şekilde izlenmesine imkan tanır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Batı Nil Virusu - Viroloji

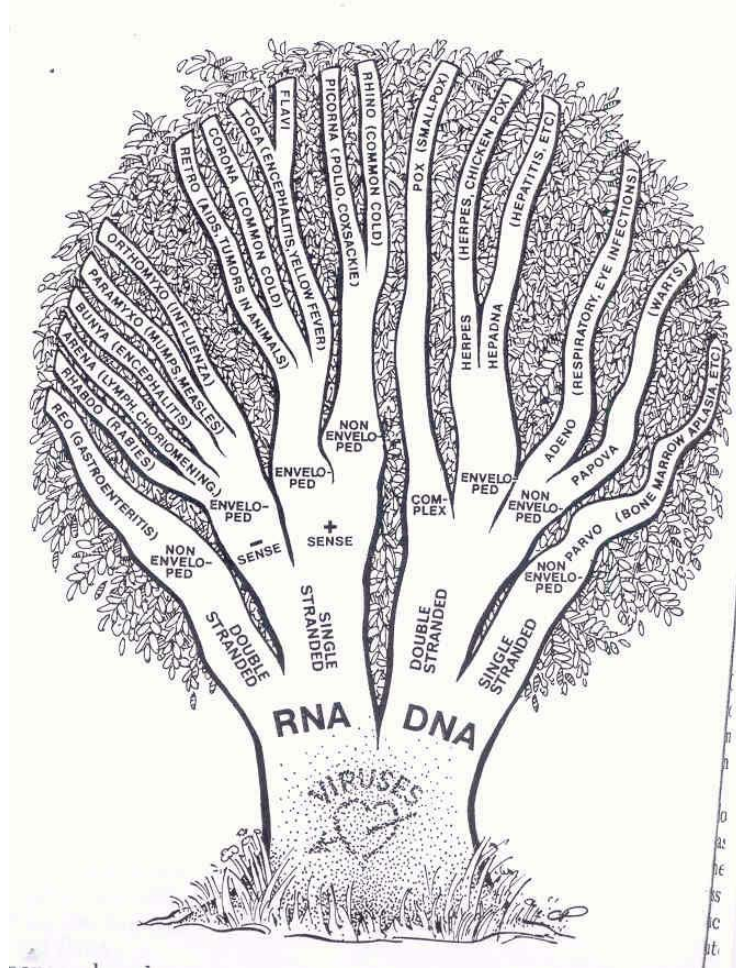
Batı Nil virusu esasen bir culex sivrisineği-kuş döngüsü yoluyla sürdürülen tek sarmal bir RNA virustur. Flaviviridae viral ailesinin bir üyesi olan Batı Nil virusu klasik bir arbovirus olarak dikkate alınır. Patojenik olarak diğer filavivirus ansefalitleri (Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis gibi) ile gruplanır (10).

Arbovirüsler 2 özelliği paylaşan virusların geniş bir grubudur: (a) Eklembacaklı vektörler tarafından bulaştırılır ve (b) Bir RNA genomdur (Tablo 4.1). 100 den fazla değişik üyesinin insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Çoğu ansefalite sebebiyet verir diğerleri iç kanama , şiddetli eklem ve adale ağrısı ve deri tahrişi ile karakterize edilen sarı humma, kanamalı humma veya dank humması meydana getirir. Arbovirüsler bazen sebep oldukları hastalıktan sonra fakat sıklıkla bulundukları yerden sonra isimlendirilir (Semliki Forest, Rift Valley humması, Colorado kene humması, Venezuela at ansefaliti vb...). Aslen yabani ve evcilleştirilmiş hayvanlara ait hastalıklardır, insanlar sadece kazara enfekte olurlar. Vektörlere sivrisinekler, keneler ve diğer sinekler dahildir. Bir eklembacaklı vektör tarafından bulaştırılmayan bazı hastalıklara bu grubun üyeleriyle biyokimyasal olarak benzer viruslar sebebiyet vermektedirler. Örneğin; rubellaya sebebiyet veren virus EEE virusu ile aynı gruba aittir fakat direk olarak insandan insana bulaşmaktadır (79).

Arbovirüs ailesinin 2 ana üyesi (*Togaviridae* ve *Flaviviridae*) zarflı virus yapısına sahip bir (+) tek sarmal RNA genomdur (Şekil 4.1). RNA bir haberci olarak hizmet görür ve direk olarak büyük proteinlere kopyalanır. Bunlar virusun hem düzenleyici proteinlerini hem de yapısal proteinlerini yapmak için sentezden sonra bölünürler. Bir diğer önemli aile üyesi (*Bunyaviridae*) (-) tek sarmal genom içerir. Çoğu zarflı virus kurumaya karşı hassastır, arthropodlarla bulaşması belki de bu ajanların kendilerini zararlı çevresel şartlardan koruması için bir yol olduğunu akla getirmektedir. (79)

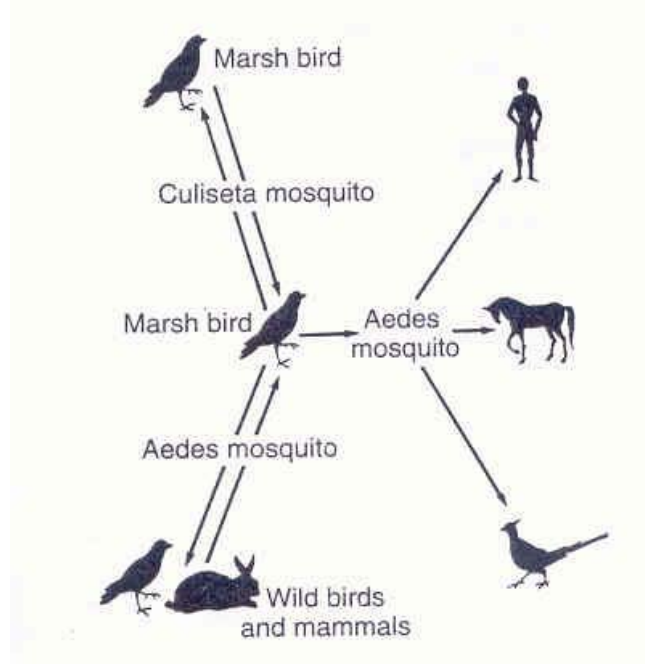
Tablo 4.1: Önemli İnsan Arbovirüsleri

Cinsler ve örnekler	Ana Hastalık Manifestasyonları	Birincil Vektör	Major Coğrafik Dağılım
Togaviridae Ailesi			
<i>Alphavirus</i>			
Eastern equine encephalitis	Ansefalit	Sivrisinek	Birleşik Devletlerin Doğusu, Karayipler
Western equine encephalitis	Ansefalit	Sivrisinek	Birleşik Devletlerin Batısı, Kanada, Meksika Brezilya
Venezuelan equine encephalitis	Ansefalit	Sivrisinek	Orta ve Güney Amerika, Teksas, Florida
Diğerlerinin çoğu	Humma, ansefalit	Sivrisinek	Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika
Flaviviridae Ailesi			
<i>Flavivirus</i>			
St. Louis Encephalitis	Ansefalit	Sivrisinek	Kuzey Amerika
Japanese B encephalitis	Ansefalit	Sivrisinek	Japonya, Doğu Asya
Dengue	Humma, kanama (bazen)	Sivrisinek	Tüm tropikte
Yellow fever	Kanamalı humma	Sivrisinek, kene	Afrika, Orta ve Güney Amerika
Diğerlerinin çoğu	Ansefalit	Sivrisinek, kene	Tüm dünya
Bunyaviridae Ailesi			
<i>Bunyavirus</i>			
California	Ansefalit	Sivrisinek	Kuzey Amerika
Rifts valley	Humma	Sivrisinek	Afrika
Diğerleri	Humma	Sivrisinek, diğer sinekler	Tüm dünya
Reoviridae Ailesi			
<i>Orbivirus</i>			
Colorado tick fever	Humma	Kene	Kuzey Amerika



Şekil 4.1: İnsan viruslarının ana grupları.

EEE ve diğer ansefalitlere sebep olan viruslar için doğal yaşam döngüsü kuştan kuşa sivrisinek ısırığıyla geçmesidir (Şekil 4.2). Virusun kışın soğuk iklimlerde yaşadığı ya da her yıl göçmen kuşlarla tekrar geldiği bilinmektedir. Sivrisineğin elde ettiği virüsü iletebilmesinden önce belli bir zaman periyodu geçmelidir. Sivrisinek virus ile hasta olmaz ve bir kere enfekte olduğunda hayatının kalan kısmında onu yayabilir. Virusa rastlama frekansı insanların hem hayvan kaynaklara hem de vektör haşereye yakınlığıyla belirlenir. (79)



Şekil. 4.2: Eastern Equine Encephalitis virusunun yaşam döngüsü

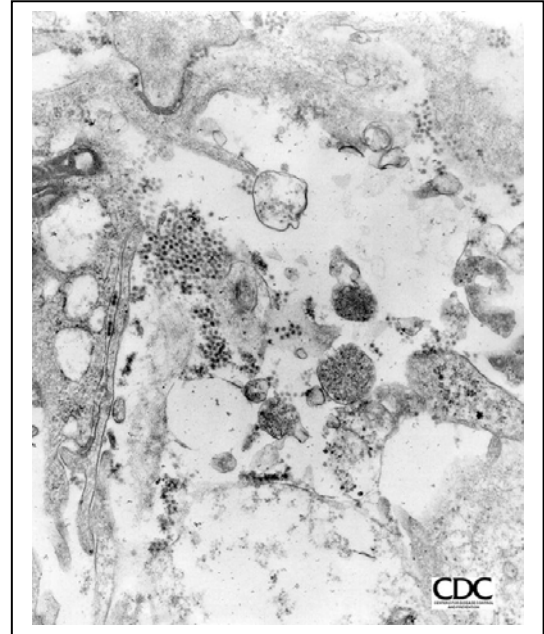
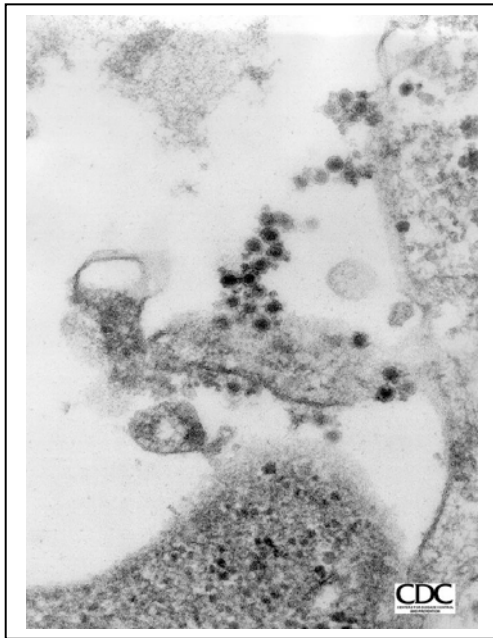
Batı Nil *Flavivirus* cinsinin Flaviviridae ailesinin bir tek sarmal RNA virüsüdür. Glikoprotein viral hemaglutininidir ve virüs-konak hücre bağlanmasına aracılık eder. En önemli immünolojik yapısal protein olarak glikoprotein çoğu virüs – nötrleştirici antikorları sağlar. Batı Nil virüsü insan ansefaliti, JE, SLE , MVE ve Kunjin virüsü (Batı Nil virüsünün Avustralyalı alt türü) ile ilişkili tıbbi olarak önemli virüsleri içeren bir JE virüs serokompleksinin bir üyesidir (55). Flavivirüslerin yakın antijenik ilişkisi özellikle JE kompleksine ait olanların tanı laboratuvarında gözlemlenen serolojik çapraz reaksiyonu açıklar. (59).

Batı Nil Virüsü genetik olarak 2 nesile bölünebilir. Sadece nesil 1 virüsleri kesinlikle insan hastalığıyla ilişkilidir.

Dünya çapındaki önemli hastalıkların sebeplerinden olan filavirüsler birkaç komplekse ayrılırlar (35). Tıbbi olarak JE virus serokompleksi, MVE, SLE ve Batı Nil viruslarını içerir. Bu virusların her biri insanlarda asemptomatik veya hafif grip benzeri hastalıklardan klinik ansefalite kadar değişen benzer hastalık sendromlarına sebebiyet verir. 1999'a kadar SLE virüsü Birleşik Devletlerde insanlarda hastalık durumuna ve ölüme sebebiyet veren sadece sivrisinekle taşınan filavirüstü. Avrupa, Afrika, Orta

Doğu ve Asya’da bulunan Batı Nil virusu 1999 yazının sonunda Batı Nil ve SLE virus aktivitesinin kosirkülayonu için ilk fırsatı yaratarak New York Şehrinde ortaya çıktı (49, 76) (Şekil 4.3). 2001 den itibaren Batı Nil virusunun dağılımı Florida ve Lousiana eyaletleri gibi son SLE virus aktivitesinin bilindiği alanlarda genişlemiştir (35).

Anti-flaviviral immunoglobulin G (IgG) nin çapraz reaktivitesi iyice belgelenmiştir; bununla birlikte IgM daha spesifik olarak bilinir (13, 62, 85). 1982’de Burke ve Nisalak (13, 75) IgM reaktivitesinin JE ve dank virusları ile enfeksiyonlarını ayırt edebileceğini rapor etmişlerdir.



Şekil 4.3. Taranmış imajlar Newyork’ta bulunan bir karganın beyin dokusundan izole edilen Batı Nil virüsü elektron mikrografı

(<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/clinicians/epi.htm#agent>, 29 Eylül 2004)

4.2. Batı Nil Virusu Ekolojisi

4.2.1 Eklembacaklı Vektörler

Büyük ölçüde kuşlardan beslenen sivrisinekler Batı Nil virusunun ana vektörleridir. Virus *Culex* cinsi yoğun olmak üzere 43 sivrisinek türünden izole edilmiştir (Tablo 4.2). Afrika ve Orta Doğu'da ana vektör *Cx. univittatus* tür (Bununla birlikte *Cx. poicilipes*, *Cx. neavei*, *Cx. decens*, *Aedes albocephalus*, veya *Mimomyia spp.* belirli alanlarda önemli rol oynar). Avrupa'da ana vektörler *Cx. pipiens*, *Cx. modestus* ve *Coquillettidia richiardii* ve Asya'da *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynchus* ve *Cx. vishnui* hakimdir (39).

Diğer eklembacaklılarda virus izolasyonları nadiren rapor edilmiştir (örneğin; kuştan beslenen yumuşak veya sert keneler) ve deneysel iletim *Ornithodoros savignyi*, *O. moubata*, *O. maritimus*, *O. erraticus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *R. rossicus*, *Dermacentor reticulatus*, and *Haemaphysalis leachii* türlerinde gözlenmiştir (40, 44).

4.2.2 Omurgalı Konaklar:

Yabani kuşlar Batı Nil virusunun birincil konaklarıdır. Virus farklı alanlarda sulak ve karasal kuş türlerinden izole edilmiştir (38, 44, 69, 86).

Enfekte kuşlarda vektör sivrisinekleri enfekte etmek için yeterli, yüksek ve uzun süreli viremi gözlenmiştir (86, 91, 80). Virus aşılınmış ördek ve güvercinlerin organlarında 20-100 gün için kalmıştır. Göçmen kuşlar böylece Avrasya'nın ılıman bölgelerine bahar göçleri esnasında virusun girişine aracı olmaktadır (9, 28, 66, 88).

Batı Nil virusu nadiren memelilerden (*Arvicanthis niloticus*, *Apodemus flavicollis*, *Clethrionomys glareolus*, sentinel fare ve hamsterler, *Lepus europaeus*, *Rousettus leschenauiti*, develer, sığırlar, atlar, köpekler, *Galago senegalensis*, insanlar) enzootik alanda izole edilmiştir. Memeliler virusun ekosistemdeki iletim döngüsünü sağlamada kuşlardan daha az önemlidirler. Sadece atlar ve lemurlar (75) orta seviyede viremiye sahiptirler ve Batı Nil virusunun yerel sirkülasyonunu destekler görünürler. Kurbağalar (*Rana ridibund*)da virus için sığınak olabilir ve onların *Cx. pipiens* için donör özellikleri doğrulanmıştır (47).

Tablo 4.2: Batı Nil Virusunun eklembacaklılardan izolasyonları

Türler	No.	Ülkeler
Sivrisinekler		
<i>Culex antennatus</i> ^a	6	Mısır, Madagaskar
<i>decens group</i>	8	Madagaskar
<i>ethiopicus</i>	1	Etyopya
<i>guiarti</i>	1	Cote d'Ivoire
<i>modestus</i>	3	Fransa, Rusya
<i>neavei</i>	4	Senegal, Güney Afrika
<i>nigripes</i>	1	Orta Afrika
<i>perexi.guus</i>	1	İsrail
<i>perfuscus group</i>	3	Orta Afrika, Senegal
<i>pipiens</i> ^a	7	Güney Afrika, Mısır, İsrail, Ramanya, Çekoslovakya, Bulgaristan ^b
<i>poicilipes</i>	29	Senegal
<i>pruina</i>	1	Orta Afrika
<i>quinquefasciatus</i> ^a	7	Hindistan, Pakistan, Mahagaskar
<i>scottii</i>	1	Madagaskar
<i>theileri</i> ^a	4	Güney Afrika
<i>tritaeniorhynchus</i> ^a	3	Pakistan, Hindistan, Mahagaskar
<i>uniuttatus</i> ³	51	Mısır, İsrail, Güney Afrika, Madagaskar
<i>vishnui</i> ^a group	6	Hindistan, Pakistan
<i>weschei</i>	1	Orta Afrika
<i>sp.</i>	3	Mısır, Cezayir, Orta Afrika
<i>Coquillettidia metallica</i>	1	Uganda
<i>microannulata</i>	1	Güney Afrika
<i>richiardi</i>	5	Güney Rusya, Bulgaristan ^b
<i>Mansonia uniformis</i>	1	Etyopya
<i>Aedes aegyptia</i>	1	Madagaskar
<i>africanus</i>	1	Orta Afrika
<i>albocephalus</i>	35	Madagaskar
<i>albothorax</i>	1	Kenya
<i>cantons</i>	7	Slovakya, Ukrayna, Bulgaristan ^b
<i>caspius</i> ^a	1	Ukrayna
<i>circumluteolus</i>	2	Güney Afrika, Madagaskar
<i>excrucians</i>	1	Ukrayna
<i>juppi+caballus</i>	1	Güney Afrika
<i>madagascarensis</i>	1	Madagaskar
<i>vexans</i>	3	Senegal, Rusya
<i>Anopheles brunnipes</i>	1	Madagaskar
<i>coustani</i>	1	İsrail
<i>maculipalpis</i>	1	Madagaskar
<i>maculipennis</i>	3	Portekiz, Ukrayna
<i>subpictus</i>	1	Hindistan
<i>sp.</i>	1	Madagaskar
<i>Mimomyia hispida</i>	8	Senegal
<i>lacustris</i>	4	Senegal
<i>splendens</i>	6	Senegal
<i>sp.</i>	2	Senegal
<i>Aedeomyia africana</i>	1	Senegal
Yumuşak keneler		
<i>Argas hermanni</i> ^a	3	Mısır
<i>Ornithodoros capensis</i> ^a	5	Azerbaycan
Sert Keneler		
<i>Hyalomma marginatum</i>	5	Azerbaycan
<i>detritum</i>	1	Türkmenistan
<i>Rhipicephalus turanicus</i>	1	Azerbaycan
<i>Muhsamae</i>	1	Orta Afrika
<i>Amblyomma variegatum</i>	1	Orta Afrika
<i>Dermacentor marginatus</i> ^a	1	Moldova

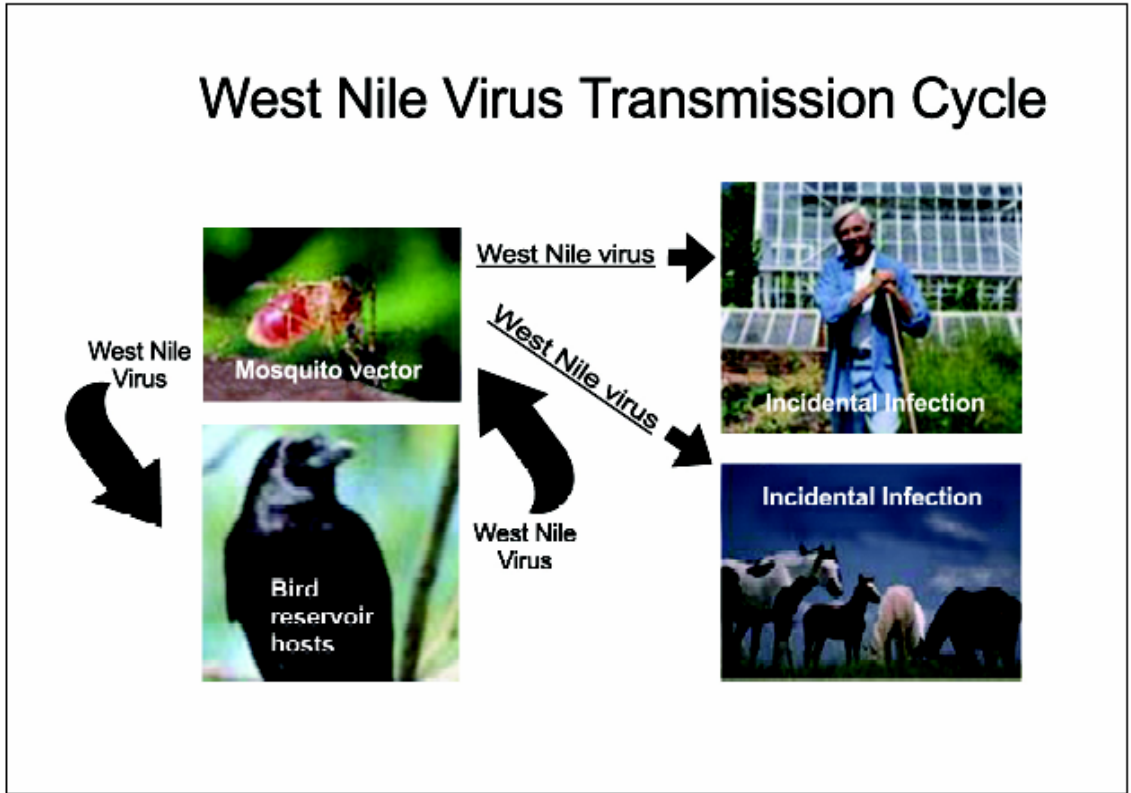
^aVirusun deneysel iletimi de kanıtlanmıştır.^bSivrisineklerde taranmıştır.

4.2.3. Batı Nil Virüsü İletim Döngüsü:

Batı Nil virusu birincil olarak enfekte olmuş kuşlarda beslenerek virusu alan enfekte sivrisineklerin ısırığıyla iletilir (Şekil 4.4). İnsanlara iletim şiddeti enfekte sivrisineklerin bolluğuna, beslenme düzenine, yerel ekolojiye ve insanları sivrisineklerin etkisine maruz bırakan davranışlarına bağlıdır (24).

Kuşlar Avrupa, Asya, Afrika ve Orta Doğu'da göç olayları esnasında Batı Nil virusunun yayılımına karışmışlardır. (28, 57, 58, 71)

Batı Nil virusu *Culex* cinsinin kuşlardan beslenen sivrisinekleri yoluyla yayılır fakat virus 40'ten fazla sivrisinek türünde de bulunmuştur. *Culiseta* ve kalıtsal iletme sahip olarak sarı humma sivrisinekleri (*Aedes aegypti*) ve Asya kaplan sivrisineği (*Aedes albopictus*) sivrisinekleri için Batı Nil virüsünün deneysel iletimi gösterilmiştir (5).



Şekil 4.4: Batı Nil virusu iletim döngüsü

(<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/cycle.htm>, 5 Ağustos 2005)

Avrupa’da Batı Nil virusu 2 temel döngü ve ekosisteme bağlanmıştır: kırsal döngü (doğal; genellikle sulak alan kuşları ve kuşlardan beslenmeyi tercih eden sivrisinekler) ve şehirsal döngü (insanlarla veya insanların yaşama alanlarıyla yakından ilişkili kuşlar veya evcil kuşlar ile hem kuşlar hem de insanlardan beslenen sivrisinekler başlıca *Cx. pipiens*) (39).

Kuşlar Batı Nil virusu ile enfekte olduklarında genellikle herhangi bir semptom göstermezler. Bununla birlikte Mısır’da bir güvercinde virusle ilgili olarak hastalık gözlenmiştir (44, 86) ve belli kuş türlerinin (örneğin; güvercinler, tavuklar, ördekler, martılar) inokülasyonu nadiren ansefalit ve ölüme veya uzun süreli virus kalıcılığına sebebiyet vermiştir (38, 91).

Batı Nil virusunun yeni geldiği alanlarda doğal seyir, bağışıklık geliştirmemiş kuşların ölümü ve takiben genel kuş populasyonunda bağışıklığın gelişmesi şeklindedir.

Sivrisinekler enfekte olmuş kuşlardan, -ki virus kanlarında 7-10 gün sirküle etmiştir, beslendiklerinde enfeksiyonu kaparlar. 10 gün-2 haftalık bir inkübasyon periyodundan sonra sivrisinekler Batı Nil virusunu diğer bir kuşa veya insan dahil olmak üzere diğer omurgalılara iletebilirler. Enfekte sivrisinekler virüsü yaşam süreleri boyunca iletebilirler. Enfekte sivrisinekler kış uykusuna girebilir ve baharda uyanarak Batı Nil virusunu iletebilir.

Virus sivrisineklerin tükürük bezlerinde yerleşiktir. Kan emme işlemi esnasında hayvan ya da insanlara enjekte edilir, bağışıklık sisteminin yanıt vermesini tetikler. Bağışıklık sisteminin tepkisinin zayıf olduğu yerlerde çoğalıp hastalığa sebebiyet verebilir.

Batı Nil Virüsünün organ veya kan bağış yoluyla ve süt emzirme yoluyla iletimi mümkündür (18, 19). İlk rapor edilen vaka üçünün ansefalit geliştirdiği dört alıcıyı enfekte eden tek bir önceden sağlıklı vericiyi kapsamaktaydı (20).

4.3. Göçmen Kuşlar ve Batı Nil Virusunun Kuşlarla Yayılımı

Batı Nil virusu sivrisineklerle kuşlar arasındaki döngüde sürdürülür (14). Batı Nil virusu için birincil vektörler *Cx.* türü sivrisineklerdir. Yabani kuşların birçok türü rezervuar konak görevi görür. İnsanlar, atlar ve diğer memeliler ölümle sonlanan konaklar olarak düşünülür (41). Göçmen kuşlar Batı Nil virusunu yeni alanlara getirebilir (71).

4.3.1. Göçmen Kuşlar ve Eski Dünyada Batı Nil Virusu:

Göçmen kuşların yeni bölgelerde Batı Nil virusunu başlatan en önemli konaklar olduklarından uzun süreden beri şu sebeplerden dolayı şüphelenilmektedir: ılıman bölgelerde virus salgınları genellikle yüksek konsantrasyonda göçmen kuşun (ve sivrisineklerin) olduğu zamana rastlayan yaz sonunda veya sonbahar başında olmaktadır (86, 91, 66) ; bu salgınlar genellikle insanların yaşadığı veya yüksek konsantrasyonda kuşun çok sayıda sivrisinekle temas halinde olduğu sulak alanlar veya yakınındaki alanlarda olmaktadır (22, 38, 39, 54); virusun izole edildiği en önemli vektörler kuşlardan beslenmeyi tercih eden sivrisineklerdir (Orta Doğu'da *Cx. univittatus* ve Avrupa'da *Cx. pipiens*) (38, 39, 44, 49, 86); virus antikorları Avrasya'da birçok göçmen kuş türünün kanında bulunmuştur (28, 38, 44, 69, 88); batı yarımkürede söz konusu virusların taşınması ile göçmen kuşlar ilişkilendirilmiştir (15, 52, 72); Batı Nil virusu aktif olarak göçmen kuşların bazı türlerinden izole edilmiştir (Kıbrıs'ta Barred Warbler (*Sylvia risoria*), Slovakya'da Turtle Dove (*Streptopelia turtur*) gibi) (28, 66, 88); virusun vektör sivrisinekleri enfekte edecek şekilde yeterince uzun süre kanda bulunduğu birkaç kuş türünde belgelenmiştir (22, 30, 80, 86, 91). Göç yerleri kuşlar üzerinde önemli fizyolojik strese sahiptir. Stres kemirgenlerde Batı Nil virusunun replikasyonunu artıran ve immunosüpresyonu destekleyen bir unsur olarak gösterilmektedir (8).

Göçmen kuşların önemli bir rol oynadığı ihtimali ile ilgili ilave dayanak ilişkili virusların çalışmasından gelmiştir. Örneğin; Birleşik Devletlerde aktif olarak göçmen kuşlarda izole edilmiş olan EEE ve WEE alphavirusleri Batı Nil virusunun ekolojik akrabalarıdır (15, 52). Kanıtlar Birleşik Devletlerin kıtasından kuşlar yoluyla virusun

taşınmasından doğan Jamaica'daki 1962 Eastern Equine Encephalomyelitis epidemisine de işaret etmektedir (92).

1999 New York şehri epidemisinden farklı olarak, çok sayıda ölü ve ölmekte kuş, özellikle kargalar, viruslu insan enfeksiyonlarının klinik raporları ile aynı zamanda gözlemlendi (2). Batı Nil virusunun Eski Dünyadaki epidemileri birkaç eşzamanlı ölü ya da enfekte olmuş kuş raporuna sahipti (39). Bu fark Eski Dünya türleriyle karşılaştırıldığında Yeni Dünya kuş popülasyonunun hem virusa maruz kalma hem de adaptasyon noksanlığına işaret etmektedir. Eski Dünya verileri işaret etmektedir ki; viruslu öldürücü enfeksiyona hassasiyet gençlerde yüksek ölüm oranı ve yetişkin kuşlarda sirküle eden antikorların yüksek insidansı ile genç ve yaşlı kuşlar için önemli derecede değişmektedir (91). Enfeksiyona karşı hassasiyet aynı zamanda kayda değer bir şekilde türler arasında da değişmektedir. Hooded Crows (*Corvus corone*) laboratuvar çalışmalarında hem genç kuşlarda yüksek bir ölüm oranına hem de ergin kuşlarda sirküle eden antikorların yüksek insidansına sahipken Rock Doves (*Columba livia*) hem enfeksiyona hem de virustan ölüme karşı daha az hassas görünmektedir (91).

4.3.2. Göçmen Kuşlar ve Yeni Dünyada Batı Nil Virusu

İnsanlar için vaka olarak batı yarıkürede Batı Nil virusu ile enfekte olduğu belgelenen ilk kuşlar Ağustos 1999'da teşhis edildi (84). Ondan sonra Bronx Hayvanat Bahçesinde ve New York'un diğer kısımlarında kafesli ve yabani kuşların birer birer ölümü aynı bölgeden rapor edilen insan vakalarının sayısının artması ile aynı zamana rastladı (16, 17, 84). Avrupa'daki salgınlar gibi, New York şehri epidemisinde ana vektör kuşlardan beslenmeyi tercih eden sivrisinek *Cx. pipiens* olarak teşhis edildi (16).

Ayrıca insanlarda salgın; göçmen kuşların, kuşlardan beslenmeyi tercih eden sivrisineklerin ve insanların yoğunlaştığı sulak alanların yakınındaki şehrsel alanlarda meydana gelmiştir. Eski Dünyadaki virusun ekolojisi ile beraber bu koşullar, hayvanat bahçesi kuşlarının, evcil veya yabanıl kuşların virusun yeni dünyaya gelmesinden sorumlu oldukları varsayımını desteklemiştir.

4.3.3. Normal Boylamsal Göç:

Birkaç kuş türü popülasyonunun küçük bir yüzdesi düzenli olarak Ağustos ve Eylül'de Eski Dünya'daki üreme alanlarından Kuzey Amerika'nın batı sahili boyunca kışlama alanlarına göç ederler. Bu grubun bir örneği; İzlanda'dan Sibiryaya Kamchatka Peninsula'ya tüm Palearctic bölge boyunca üreyen ve başlıca Batı Nil virusu ile teması mümkün olan Eski Dünya'nın tropik kuşaklarında kışlayan Eurasian Wigeon (*Anas penelope*) dur (68). Bununla birlikte tahminen birkaç İzlandalı popülasyon Kuzey Amerika'nın doğu sahili boyunca kışlar (1, 68). Bu kuşlar virusu Batı Nil virusunun yaygın olduğu alanlarda kışlayan popülasyonun diğer üyelerini ısırarak enfekte olan vektör sivrisineklerden kapabildi ve enfeksiyonlu kanı Yeni Dünyaya kışlama göçlerinde getirdi.

Eurasian Wigeon böyle bir göç modeline sahip tek tür değildir. Bununla birlikte virusa hassas olarak bilinen birkaç türün kuşları yıllık olarak Avrasya'dan Birleşik Devletlere göç ettiğinden normal göç uygun bir yol olsaydı virus bu yarıkürede daha önce kurulmuş olabilirdi (Tablo 4.3.).

4.3.4. Batı Afrika Kuşlarının Tropik Fırtınalarla Yeni Dünyaya Yer değiştirmesi

Birkaç kuş özellikle deniz kuşları her yaz Atlantik'in bir tarafından öbür tarafına tropik fırtınalarla Batı Afrika sahilindeki veya yakınındaki normal çevrelerinden taşınırlar . Bu tip birkaç fırtına Afrika'nın batı sahili açığındaki Cape Verde Adası yakınında her yaz ve sonbahar oluşur, Atlantik boyunca gider ve bazen Kuzey Amerika'nın Doğu sahili boyunca karaya ulaşır, evlerinden binlerce kilometrelerce uzağa taşıdığı kuşları bırakır. Batı Nil virusu ile enfekte olduğu bilinen kuşların habitatları ve dağılımları böyle bir yer değiştirmeden etkilenebilmiş olmalarına işaret eder ki; bunlara Gray Heron (*Ardea cinerea*), Little Egret (*Egretta garzetta*), Cattle Egret (*Bubulcus ibis*), Black headed Gull (*Larus ridibundus*), ve Yellow legged gull (*Larus cachinnans*) (Tablo 4.3.) dahildir (71).

Tablo4.3 : Avrasya'dan Doğu Amerika'ya giden Trans-Atlantik Göçmen kuş türleri

Türler	Muhtemel giriş yolları	Batı Nil virusuna maruz kalmanın belgesi
Cory's Shearwater, <i>Calonectris diomedea</i>	Vagrant (33)	
Manx Shearwater, <i>Puffinus puffinus</i>	Vagrant (33)	
Wilson's Storm-Petrel, <i>Oceanites oceanicus</i>	Vagrant (33)	
Band-rumped Storm-Petrel, <i>Oceanodroma castro</i>	Vagrant (33)	
Northern Gannet, <i>Morus bassanus</i>	Vagrant (33)	
Gray Heron, <i>Ardea cinerea</i>	Vagrant (33)	34
Little Egret, <i>Egretta garzetta</i>	Vagrant (33)	
Cattle Egret, <i>Bubulcus ibis</i>	Vagrant (33)	35
Greylag Goose (domestic), <i>Anser anser</i>	Pet and domestic bird trade	18
Falcated Duck, <i>Anas falcata</i>	Pet trade, zoos, vagrant (33)	
Eurasian Wigeon, <i>Anas penelope</i>	Migration (32), pet trade, zoos	
Mallard (domestic), <i>Anas platyrhynchos</i>	Pet and domestic bird trade	18,24
Garganey, <i>Anas querquedula</i>	Migration (32), pet trade, zoos	
Green-winged Teal, <i>Anas crecca</i>	Migration (32)	
Tufted Duck, <i>Aythya fuligula</i>	Migration (32)	
Eurasian Kestrel, <i>Falco tinnunculus</i>	Vagrant (33)	18,36
Jungle Fowl (domestic), <i>Gallus gallus</i>	Domestic bird trade	18,35
Quail, <i>Coturnix coturnix</i>	Domestic bird trade	36
Northern Lapwing, <i>Vanellus vanellus</i>	Vagrant (33)	22
Wood Sandpiper, <i>Tringa glareola</i>	Vagrant (33)	36
Little Stint, <i>Calidris minuta</i>	Vagrant (33)	36
Curlew Sandpiper, <i>Calidris ferruginea</i>	Vagrant (33)	
Ruff, <i>Philomachus pugnax</i>	Migration (33)	
Little Gull, <i>Larus minutus</i>	Migration (33)	
Black-headed Gull, <i>Larus ridibundus</i>	Migration (33)	22
Black-tailed Gull, <i>Larus crassirostris</i>	Vagrant (33)	
Yellow-legged Gull, <i>Larus cachinnans</i>	Vagrant (33)	
Common Tern, <i>Sterna hirundo</i>	Vagrant (37)	
Rock Dove (domestic), <i>Columba livia</i>	Pet trade	18,24,38
Oriental Turtle-Dove, <i>Streptopelia orientalis</i>	Pet trade	
European Turtle-Dove, <i>Streptopelia turtur</i>	Pet trade	16,22,35
Eurasian Collared-Dove, <i>Streptopelia decaocto</i>	Pet trade	35

4.3.5. Evcil Kuşların Yasal ve Yasadışı İthalatları

Evcil ve hayvanat bahçesi kuşlarının (örneğin; kazlar, ördekler, hindiler ve tavuklar) yasal ithalatı 1992 Yabanıl Kuş Koruma Yasası ile yasallaştırılmasıyla azalmasına rağmen, 2.770 kuş John F. Kennedy Uluslararası Havaalanı yoluyla Amerika'ya girmiştir: 323 evcil kuş ve 2.447 ticari kuşa ilaveten 12.931 kuş transit olarak geçmiştir. Tüm yasal ithalatlar Birleşik Devletler Tarım Dairesi (USDA / Hayvan ve Bitki Sağlığı Teftiş Servisi) ve U.S. Balık ve Doğal Hayat Servisi kurallarına ve regülasyonlarına tabidir ve çoğu kuş en az 30 gün Birleşik Devletlerin 3 giriş limanı (New York, Los Angeles, Miami) civarında USDA tesislerinde karantina altına alınmıştır. (71)

Karantinası esnasında kuşlar hava filtreli izolasyon kafeslerinde bulaşıcı hastalıkların iletimini engellemek için izole edilir, ilaçla tedavi edilir ve kümes hayvanlarını etkileyen hastalıklar için test edilir (örneğin; Newcastle Hastalığı) (71).

Böyle önlemlerle dahi Batı Nil ile enfekte olan bazı kuşlar karantinaya aktarma esnasında sivrisinekler tarafından ısırılabilir veya karantina esnasında taramadan kaçabilir, virusa spesifik hiçbir test yapılmadı ve birçok Eski Dünya türü eğer enfekte ise asemptomatik olarak kaldı. Karantinadan serbest kaldıktan sonra kanlarında virus taşıyan kuşlar virusu hem kuşlardan beslenmeyi tercih eden sivrisineklere hem de kuş yoğunluğunu destekleyen habitatlarda dış alanlarda tutulan yerli kuşlara iletebildiler. Böyle bir senaryo karantinaya veya gelişigüzel sağlık sorgulamasına dahi tabi olmayacak yasadışı ithal edilen kuşlar olması halinde daha da olasıdır (71).

4.3.6. Kuşlardan Başka Hayvanlar ve Batı Nil Virusunun Yeni Dünyaya Girişi

Kuşlar virusun Eski Dünyada alandan alana taşınmasında en önemli araç olarak görünmesine rağmen Yeni Dünyaya diğer giriş şekilleri de mümkündür. İnsanlar, atlar ve bazı diğer memeliler virus yoluyla enfeksiyona aşırı hassastırlar (39). İlaveten bütün hayvan konakların ve vektörlerin teşhis edilmesi olası değildir. Kıtalararası hava yolculuğu Avrasya veya Afrika'da virusun bulunduğu alanlardan enfeksiyöz hayvanları iletebilir. Bir enfeksiyöz sivrisinek bu alanlardan birinde bir uçağa girebilir, New York'a seyahat edebilir ve yoldayken veya vardıktan sonra bir insanı, atı veya kuşu enfekte edebilir (71).

4.3.7 Göçmen Kuşlar ve Batı Yarımkürede Batı Nil Virusunu Yayılmı:

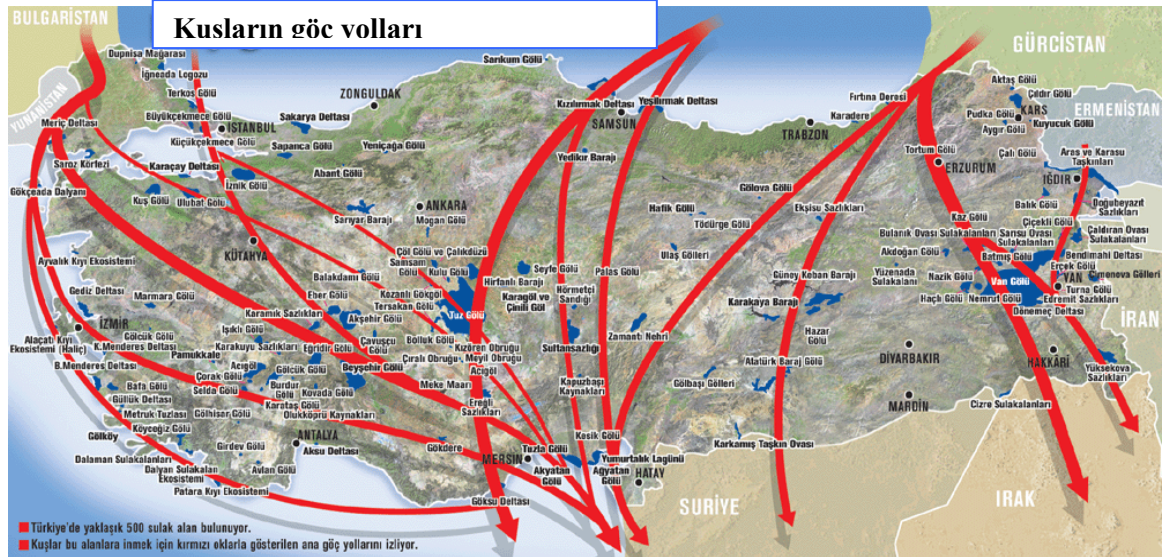
Birleşik Devletlerde Batı Nil virusu teşhis edilmesinden itibaren, ne zaman ve nerede virusun insan popülasyonunda bir daha görüleceğini tespit etmek için çok büyük bir çaba sarfedildi. New York şehri bir sonraki epidemi yoluyla etkilenmesi en muhtemel alan olarak düşünüldü. Eğer sivrisineklerde transovarial iletim veya sivrisineklerin kış uykusunda hayatta kalması virusun devam etmesinde başlıca vasıtalarsa, aynı alanlarda

virusun yıllık yinelemesi beklenmeliydi. Virusun transovarial iletimi belgelenmekle birlikte, çok düşük bir seviyede meydana gelir (<%1) (4, 69).

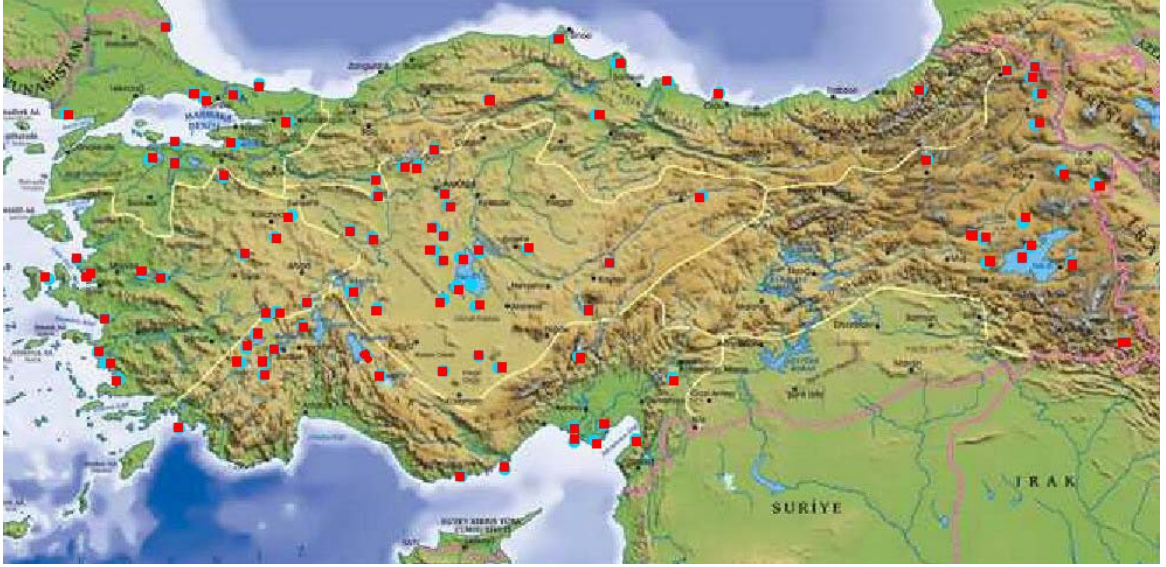
4.3.8. Türkiye ve Kuşların Göç Yolları

Sıcak hava termalleri sadece karalar üzerinde olduğu için süzülen göçmen kuşlar denizi geçmek zorunda kaldıklarında en dar geçişleri tercih ederler. Bu nedenle haritada da görüleceği gibi Avrupa ile Afrika arasında göç eden, süzülen göçmen kuşlar özellikle Cebelitarık ve İstanbul Boğazı'nda yoğunlaşır. Bu duruma benzer olarak ; Kuzey ve Güney Amerika arasında göç eden süzülen göçmen kuşlar da Panama Kanalı'nda yoğunlaşırlar. Bu açıdan bakıldığında kuşların başlıca yoğunlaştığı bölge olarak gösterilen İstanbul Boğazı dolayısıyla İstanbul önemli bir risk altında bulunmaktadır.

Ülkemiz göçmen kuşların göç yolları üzerindedir (Şekil 4.5). Hastalığın yayılmasında ayrıca göçmen kuşlarla temas halinde bulunan yaban hayatındaki göç etmeyen kuşlar da rol oynamaktadır. Kuş alanları bakımından da zengin olan ülkemizde yaklaşık 100 civarında kuş alanı bulunmaktadır. Bunların önemlileri Şekil 4.6.'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 5: Kuşların göç yolları
(<http://www.ankara.edu.tr/gorsel/dosya/kusgribi/kgribi.html>)



Şekil 4.6: Ülkemizde bulunan önemli kuş alanları

(<http://www.ankara.edu.tr/gorsel/dosya/kusgribi/kgribi.html>)

4.4. Batı Nil Virusunun İnsanlarda Teşhisi

Kuzey Amerika ve dünyanın diğer bölgelerindeki son Batı Nil virusu salgınları etkin, hassas ve hızlı virus izleme protokollerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Laboratuvar testleri herhangi bir izleme programının belkemiğini oluşturmaktadır. Batı Nil virusunu tarama protokolleri hassasiyet, hız ve kesinlik için rötüşlenmiştir (43).

Herhangi bir arbovirusun sebep olduğu hastalıkların tanısı fiziksel muayenedeki özel bulguların yetersizliğinden dolayı sadece klinik dayanaklarla zordur (Tablo 4.4). Etiolojinin kanıtı ya virusun izolasyonunu ya da hastalık boyunca antikor artışının gösterimini gerektirir. Virusun beyin gibi organlardan izolasyonu, laboratuvar çalışanlarına enfeksiyon tehlikesi yüzünden sadece kontrolü uygun laboratuvarlarda çalışılmalıdır (79).

Diagnostik laboratuvarlarda insan Batı Nil virusu enfeksiyonu immunglobin M (IgM) enzim bağlı immunosorbent ele geçirme analizi ile anlaşılabilir fakat analiz Batı Nil virusu, SLE virusu, JE virusu ve bu serokompleksin diğer üyelerini kolayca ayıramaz (87). İnsanlarda Batı Nil virusu enfeksiyonunun serolojik konfirmasyonu sadece Batı Nil virus-spesifik nötralize edici antikorların serebrospinal sıvıda (CSF) veya serumdaki varlığının taranması yoluyla mümkündür (55).

Tablo 4.4: Kuzey Amerika’da Batı Nil Virusuna Hakkında Anahtar Klinik Gerçekler

Batı Nil virusu sivrisineklerden bulaşan ve coğrafik yayılımı hızla genişleyen bir enfeksiyondur.

Enfekte olan her 1 insan hafif febril hastalık geliştirir; 150 de 1 kişi menenjit, ansefalit veya herikisini de geliştirir.

İleri yaş şiddetli nörolojik hastalık, uzun süreli morbidite ve ölüm için kat kat daha büyük risk faktörüdür

Batı Nil virusu ile enfekte kuşların varlığı, yaz sonunda veya sonbahar başında menenjit veya ansefalit başlangıcı, aşırı adale zayıflığı önemli diagnostik ipuçlarıdır.

Serebrospinal sıvıda veya serumda IgM antikor – yakalama ELISA testi en etkili diagnostik metottur; test eyalet veya yerel sağlık departmanları yoluyla mevcuttur, hatalı pozitif sonuçlar filaviral enfeksiyonlar veya aşılama sonrasında meydana gelebilir.

Muhtemel vakaların halk sağlığı kontrol çabalarını yönetmek için sağlık departmanlarına hızla raporlanması gereklidir.

4.4.1 Klinik Özellikler:

Batı Nil virusunun inkübasyon süresi tam olarak bilinmemekle birlikte büyük olasılıkla 3-14 gün aralığındadır. Çoğu enfeksiyonlar klinik olarak açık değildir. 1999 New York Şehri epidemisi boyunca yürütülen bir serosurvey Batı Nil virusu ile enfekte olan kişilerin yaklaşık olarak %20 sinin Batı Nil ateşi geliştirdiğini ve sadece bunların yarısının bu hastalık için bir hekimi ziyaretemiş olduğuna işaret etmektedir (63). Son salgınlarda Batı Nil ateşi ile ilgili çeşitli semptomların ve işaretlerin sıklığı yetersiz bir şekilde tanımlanmıştır çünkü gözetim nörolojik hastalığı olanlar üzerinde odaklanmıştır. Önceki salgınlarda hastalık sıklıkla kırıklık, bulantı, kusma, göz ağrısı, baş ağrısı, adale ağrısı, kas ağrısı, döküntü, lenf boğumlarının şişmesi (lenfadenopati) gibi genellikle 3-6 gün süren semptomların eşlik ettiği aniden başlayan bir ateşli hastalık olarak tanımlanmıştır (Tablo 4.5). 1999 New York Şehri serolojik incelemesinde tespit edilen IgM antikor pozitif semptomatik kişilerin hepsinde kas ağrısı rapor edilmişti, 5' i bitkinlik, 5' i baş ağrısı ve 4'ü eklem ağrısına sahipti (63).

Batı Nil virusu; ateş, kırgınlık, gözlerde ve adalelerde ağrı, başağrısı ve beyin iltihaplanması şeklinde bir salgına Güney Fransa'da 1962-1965 yıllarında ve 1996 yılında Romanya'da yüksek bir ölüm oranıyla bir ansefalit salgınına sebebiyet verdi (53).

Son Batı Nil virusu salgınları hastalık oranı ve ölüm oranının artmasıyla ilişkili olarak görünmesine rağmen şiddetli nörolojik hastalıklar seyrekler. 1999 ve 2000'de New York Şehrinde yürütülen 2 serosurvey yaklaşık olarak 150 enfeksiyondan 1 tanesinin menenjit veya ansefalit ile sonuçlandığını göstermiştir (63, 81, 87). İleri yaş en önemli risk faktörüdür çok sayıda şiddetli nörolojik hastalık için 50 yaş ve daha büyük insanlarda enfeksiyon sonrası risk önemli derecede artar. 1999 New York şehri salgını esnasında her 1 milyon kişi için bir nöbet (kriz) oranı analizi göstermişti ki; 0-19 yaş arası kişilerle karşılaştırıldığında şiddetli nörolojik hastalık insidansı 50-59 yaşındaki kişilerde 10 kat daha yüksekti ve en az 80 yaşındakilerde 43 kat daha yüksekti (65). İlaveten New York şehrinde ev halkında yürütülen serosurvey göstermiştir ki; Batı Nil virusunun yaşa göre enfeksiyon insidansı neredeyse aynıydı (63). Bu sonuçlar; daha yaşlı insanlarda daha yüksek şiddetli nörolojik hastalık insidansının sadece sivrisineğe

maruz kalmadaki farklara bağlanamayacağına işaret etmiştir. Benzer bulgulara 1996 Romen salgınında da dikkat edilmiştir (87).

Tablo 4.5: Geçmiş Batı Nil Virüsü salgınlarında semptomların frekansı

Semptom	% Frekans (Romanya 1996, New York 1999-2000 ve İsrail 2000)
Ateş	90-98
Halsizlik	56-63
Baş ağrısı	47-77
Konfüzyon	34-58
Boyun sertliği	19-57
Bulantı	42-53
Kusma	31-53
İshal	16-27
Döküntü	15-32
Kas ağrısı	15-19
Öksürük	16-19
Lenfadenopati	2-10

Batı Nil virusu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan kişilerde Amerika (1999), Romanya (1996) ve İsrail (2000) de ansefalit-menenjoansefalit, menenjitte daha sık rapor edildi (%62, %60 ve %58 sırasıyla karşılaştırıldığında %32, %40 ve %16) (21, 65, 87). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6.: Amerika 1999, Romanya 1996 ve İsrail 2000 salgınlarında ansefalit-menenjoansefalit ile menenjit oranları

	Ansefalit-menenjoansefalit	Menenjit
Amerika-1999	%62	%32
Romanya-1996	%60	%40
İsrail-2000	%58	%16

Salgın esnasında hastaneye yatırılan hastaların %90'dan fazlasında ateş rapor edildi ayrıca zayıflık, gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı ve akli durumda değişiklikler en yaygın rapor edilen semptomlardı (Tablo 4.7). Hastaların azınlığında mevcut olan deri döküntüsü boyun, beden, kol ve bacakların dahil olduğu bir eritematöz maküler veya morbiliform döküntü olarak tanımlandı (65, 89).

Tablo 4.7: New York (1999), Romanya (1996) ve İsrail (2000) salgınları esnasında hastaneye kaldırılan hastalarda Batı Nil virusu semptomları

Semptom*	Lokasyon		
	New York (n=59)	Romanya (n=393)	İsrail (n=233)
		%	
Ateş	90	91	98
Halsizlik	56		
Bulantı	53		
Kusma	51	53	31
Baş ağrısı	47	77	58
Akli durumda değişimler	46	34+	40+
İshal	27		19
Döküntü	19		21
Öksürük	19		
Boyun sertliği	19	57	29
Kas ağrısı	17		15
Arthralgia	15		
Lenfadenopati	2		10

* Listelenen bazı semptomlar Romanya ve İsrail'de raporlanmadı.

+Konfüzyon olarak rapor edildi.

Yaklaşık olarak hastaneye yatırılan Amerikan hastaların yarısı şiddetli kas zayıflığına sahipti. Bu semptom Batı Nil virusu varlığında ve özellikle ansefalopatinin önceden belirlenmesinde bir klinik ipucu sağlayabilir (65, 89).

4.4.2. Klinik Sonuçlar ve Tedavi

Son salgınlarda hastaneye yatırılan hastalar arasındaki ölüm vakası oranı Romanya'da (1996) %4 ten New York'ta (1999) %12 ye ve İsrail'de (2000) %14 e değişmektedir

(21, 65, 87). Ölüm vakası oranı Amerikalı hastalarda 2000 ve 2001 boyunca sabit kalmıştır. İleri yaş ölüm için en önemli risk faktörüdür ve 70 yaşından büyük hastalar özellikle yüksek risk altındadır. Hastaneye yatırılan 70 yaşından büyük hastalar için ölüm vakası oranı; Romanya’da %15, İsrail’de % 29’dur. New York’ta 75 yaşında ve daha büyük kişilerin ölümü daha genç kişilerden neredeyse dokuz kat daha muhtemeldir (21, 65, 87). Şiddetli kas zayıflaması ile ansefalit ve bilinç seviyesindeki değişimler de ölümü tahmin etmede göze çarpan klinik risk faktörleriydi. Diabetes mellitus veya immunosüpresyon gibi önceden belli olan belirli şartların ölüm için bağımsız risk faktörleri olabildiğine dair limitli sayıda veri öne sürülmüştür (21, 65).

Batı Nil enfeksiyonu için hastaneye yatırılmadan sonra uzun süreli morbidite ile ilgili olarak birkaç veri mevcuttur ki; bunlar birçok hastanın önemli morbiditeye sahip olduğuna işaret etmektedir. New York ve New Jersey’de 2000’de hastaneye yatırılan hastaların yarısından çoğu taburcu fonksiyonel seviyelerine geri dönmemişti ve sadece üçte biri tamamen yürüyebilme yeteneğindeydi (89). 1999 New York hastalarının New York Şehir Sağlık Departmanı tarafından yürütülen bir yıllık takibi sık tekrarlanan kalıcı semptomların (yorgunluk %67, hafıza kaybı %50, yürüme zorluğu %49, kas zayıflaması %44, depresyon %38) olduğunu bulmuştur (90).

Batı Nil virusu enfeksiyonu için tedavi destekleyicidir. New York ve New Jersey’de 2000 yılında hastaneye yatırılan 19 hastanın 5’i yoğun bakım ünitesine alınmıştır ve 2’si mekanik ventilasyon gerektirmiştir (89). Yüksek dozda ribavirin ve interferon- α 2b tüpte Batı Nil virusuna karşı etkilidir ancak kontrollü klinik denemeleri her iki ajan için de tamamlanmamıştır (2). Hem ribavirin hem de interferon $-\alpha$ uygulanan komada bir hasta iyileşmemiştir (89). İsrail’de ribavirin ile tedavi edilen hastalar ribavirin almamış hastalara göre daha yüksek bir ölüm oranına sahip olmuştur, bununla birlikte bu farkın hasta seçimiyle ilgili olabileceği bildirilmiştir (21).

4.4.3. Laboratuvar Bulguları ve Teşhis:

Son salgınlarda periferik kanda toplam lökosit sayımı çoğunlukla normal veya yüksekti; lenfositopeni ve anemi de meydana gelmişti. Özellikle ansefalitli hastalarda hiponatremi bazen mevcuttu (21, 89). Seroprosbinal sıvıdaki çalışmalar genellikle lenfositlerin üstünlüğü ile 0 dan 1782 hücre/mm³ aralığında lökosit sayımı ile pleositoz gösterdi (21,

65, 89). Protein seviyesi her yerde yükseltilmişti (51 to 899 mg/dL) ve glukoz seviyeleri normaldi. Beyin tomografisi genellikle akut hastalık delili göstermedi (21, 65, 89).

Teşhisler, yüksek indeksli bir klinik şüpheyne ve spesifik laboratuvar testlerinin sonuçlarına dayanmaktadır. Batı Nil virusu ve SLE gibi diğer arboviral hastalıklar yaz sonu veya sonbahar başında açıklanamayan ansefalit veya menenjit başlangıcına sahip ileri yaştaki yetişkinlerde ciddi bir şekilde dikkate alınmalıdır. Batı Nil virusu enzootik aktivitesinin veya diğer insan vakalarının varlığı şüphe indeksini artırmalıdır. Bununla birlikte, Batı Nil virusu enfeksiyonu ile ilgili şiddetli nörolojik hastalık, tüm yaşlarda meydana gelebildiği ve güney eyaletlerinde iletim bütün yıl devam edebildiği için, Batı Nil virusu açıklanamayan ansefalit ve menenjit olan kişilerde daima düşünülmelidir (55).

En etkili teşhis metodu serumda veya serebrospinal sıvıda Batı Virusu IgM antikorlarının taranmasıdır. IgM antikor- yakalama ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) analizi IgM taraması için optimaldir çünkü basittir, hassastır, serum örneklerine ve seroprosipinal sıvı örneklerine uygulanabilir. IgM antikoruna kan-beyin bariyerini geçmediğinden, serebrospinal sıvıdaki IgM antikoruna şiddetli merkezi sinir sistemi enfeksiyonunu akla getirir. Semptomların başlangıcından 8 gün içerisinde sağlanan serum örneklerinin %90' ı IgM antikoruna için pozitif (55).

Serolojik testler yorumlandığında iki uyarı dikkate alınmalıdır. Birincisi; yakın antijenik ilişki nedeniyle flavivirüsler içinde, sarı humma veya JE ile yakınlarda aşılannış kişiler veya yakınlarda ilişkili bir flavivirüsle (mesela; St. Louis ansefalit veya dank) enfekte olmuş kişiler Batı Nil virusu için IgM antikor testlerinde pozitif sonuca sahip olabilirler (59). İkincisi; çoğu enfekte kişinin asemptomatik olmasından ve IgM antikorunun 6 ay veya daha uzun süre kalabilmesinden dolayı, endemik alanlarda yaşayanlar bir önceki enfeksiyondan kalan, yürürlükte olan klinik hastalıkla ilgili olmayan IgM antikorlarına sahip olabilir (90).

4.5. Batı Nil Virusunun Önlenmesi ve Kontrolü

Vektörlerden bulaşan ajanların neden olduğu hastalık ve ölümler açısından sivrisinekler insanlık için en tehlikeli hayvanlardır. Tropik ve subtropik bölgelerde 2 milyardan fazla insanı tehdit etmektedirler ve insanlığın gelişimini sadece sosyo-ekonomik açıdan değil politik olarak da önemli şekilde etkilemişlerdir. Şüphesiz haşerelelerden iletilen epidemi ve pandemilere sebebiyet veren patojenler imparatorlukların gerilemesi ve çöküşüne aracı olmuşlardır (örneğin; Roma). Sıtma Roma imparatorluğunun son zamanlarında baskın olan bir sağlık problemi idi (12).

Sivrisinekler çok farklı habitatlara adapte olabilme yeteneğiyle ilgili olarak aşırı derecede başarılı organizmalardır. Çöller ve sürekli olarak donmuş olan alanlar hariç tüm dünyada bulunurlar (7).

Sivrisinekler viruslar, bakteriler, protozoalar, nematodlar gibi dank, sarı humma, ansefalit veya filaryasis gibi ciddi hastalıklara sebebiyet verem tıbbi olarak önemli birçok patojen ve parazitlerin bulaşmasından sorumludur (6, 45, 51).

İletim mekanik veya biyolojik olabilir daha sonrası ise; daha karmaşıktır çünkü vektör haşerede patojen veya parazitin bir zorunlu replikasyon ve/veya gelişim periyodunu kapsar. Onların kan emme davranışlarıyla ilgili olarak sivrisinekler patojen veya parazitleri bir omurgalı konaktan edinebilir ve eğer sivrisineklerin ekolojisi ve fizyolojisi iletim için uygunsa diğerine iletebilir (7).

Batı Nil virusu ve diğer arboviral hastalıkların önlenmesi ve kontrolü; eğitim çalışmalarını, bireyler tarafından koruyucu önlemlerin kullanımını, ev veya tesis seviyesinde üreme kaynaklarının kontrolünü ve toplum bazında bir Entegre Sivrisinek Kontrol Programının yürütülmesini gerektirir. Entegre Sivrisinek Kontrolü Batı Nil virüsü aktivitesinin kuşlarda, hayvanlarda, sivrisineklerde ve insanlarda izlenmesini ve uygun olduğunda sivrisinek kontrol ölçütlerinin kullanımını kapsar.

Farklı sivrisinek türlerinin dağılımı, çokluğu, ekolojisi hakkında temel bilgiler bu haşerelere karşı başarılı bir kontrol programı için temel zorunluluktur. Örneğin; populasyon dinamikleri ve hedef organizmanın göç davranışı bir kontrol stratejisinin tasarlanmasında hayati bir etkiye sahiptir. Sivrisineklerden bulaşan hastalıkların başarılı bir şekilde önlenmeleri için parazitolojik ve epidemiyolojik çalışmalarda parazit/patojen veya vektör ve konak etkileşiminin değerlendirilmesi gerekmektedir (7). Bu nedenle sivrisinek biyolojisinin bilinmesi entegre bir mücadelenin temelini oluşturan en önemli husustur.

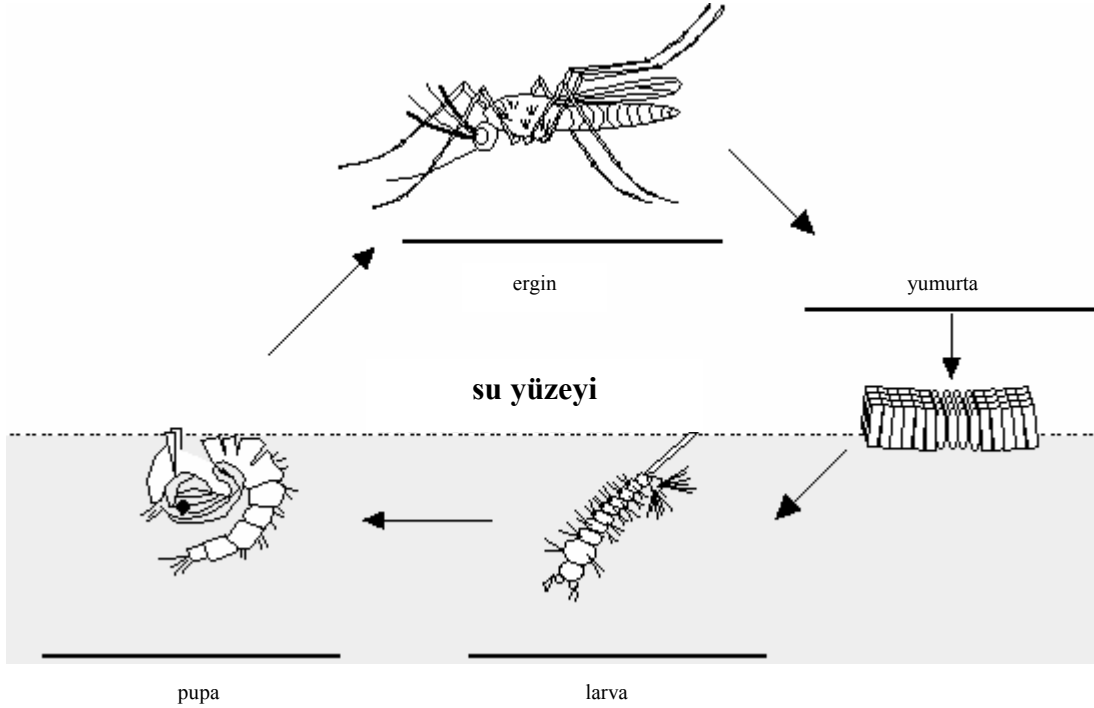
4.5.1. Sivrisinek biyolojisi:

Sivrisinekler (*Culicidae* ailesi) tehlikeli hastalıkların vektörleri olmalarından dolayı taşıdıkları tıbbi önem nedeniyle dünya çapındaki entomolojik çalışmaların merkezindedir. Dünya populasyonunun yarısından fazlası bu hastalıklara neden olan ajanlar yoluyla enfekte olma riski altındadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan tahminler yılda yüz milyonlarca insanın hasta olduğu ve birkaç milyon insanın öldüğünü göstermektedir. Yaklaşık olarak tüm sivrisinek populasyonunun $\frac{3}{4}$ ü sıcak tropik ve sup-tropiklerde olmasına rağmen, sivrisinekler sadece bu alanlar için bir problem değildir.

Tüm diğer dipteralar gibi sivrisinekler de tam başkalaşım geçirirler. Tüm sivrisinekler gelişimleri için sucul habitatlara ihtiyaç duyarlar. Yumurta açıldıktan sonra dört larval evreden geçerek, pupa evresine ve takiben ergin evresine geçen sivrisineklerin yaşam döngüsü 4 temel evreden oluşmaktadır (7).

Tüm sivrisinekler yumurtalarını larva ve pupa evrelerinin gelişimi için suya veya suya yakın yerlere bırakırlar. Larvalar sıcaklığa bağlı olarak 7 ile 10 gün arasında pupaya gelişirler bundan sonra ergin sivrisinek çıkar. Sadece dişi sivrisinek kan emer fakat her iki cins de yaşamak için bitki şekerlerine ihtiyaç duyarlar. Kan sindirilir ve yumurta gelişimi için kullanılır ve yumurtalar 2-3 gün sonra bırakılır. Bataklıkta sudan, teneke kutular, kaplar, ağaç kavukları, atık otomobil lastikleri ve yağmur suyu drenajları içindeki suya ve tarımsal alanlardaki durgun sulara kadar geniş bir aralıkta sucul

habitatlar yumurta bırakmak için kullanılırlar. Ergin sivrisinekler 2 – 4 hafta yaşarlar fakat türlerine bağlı olarak; 4 ay veya daha uzun süre de yaşayabilirler ve ölmeden önce 4 veya 5 öğün kadar çok kan ile beslenebilirler (5).



Şekil 4.7: Sivrisineklerin yaşam döngüsü

(<http://www.enchantedlearning.com/subjects/insects/mosquito/labellifecycle/>)

4.5.2. Entegre Sivrisinek Mücadelesi Programı

Entegre Sivrisinek Mücadelesi sivrisinek biyolojisinin altında yatan gerçeklerin üzerine kurulu bir anlayıştır. Entegre Sivrisinek Mücadelesi bazlı sistemler fiziksel, mekanik, kültürel, biyolojik ve eğitici ölçütleri istenen haşere popülasyonuna ulaşmak için tek tek veya uygun bir kombinasyonda kullanır.

4.5.2.1. Gözlem - İzleme

Etkin sivrisinek kontrolü haşere veya vektör türlerini hedefleyen, tür tespitleri ve onların mevsimsel habitatlarının haritalandırılması ve kontrol için gerekli belgeler baştan sona aynı kalitede, tutarlı bir izleme programı ile başlar. Etkili sivrisinek kontrolü haşere veya vektör türlerini hedefleyen sürekli , tutarlı bir izleme programı ile başlar.

4.5.2.1.a. Sivrisinek Larvalarının Gözetimi

Larva aşamasında gözetimi geniş bir aralıkta sucul habitatın haşere ya da vektör türün gelişim aşamasında varlığının örneklemesini içerir. Kurulu programların çoğu bilinen larval habitatlardan larva türlerinin düzenli aralıklarda toplanması ve yeni kaynaklar bulmak için sistematik gözlem yapan eğitilmiş kontrolörlere sahiptir. Bir sivrisinek tür tespit uzmanı normal olarak larvaların türlerini tespit eder. Doğru bir şekilde eğitilmiş sivrisinek tür tespit uzmanları rahatsızlık verenler ile vektör olan türleri ayırabilirler.

Larvaların gözetimi genellikle kepçeleme yöntemi ile su birikintilerinde yürütülür.

4.5.2.1.b. Ergin Sivrisineklerin Gözetimi

Ergin sivrisinek gözetimi sivrisinek türlerini ve ergin sivrisineklerin bir alanda bağlı olarak bolluğunu izlemek için kullanılır. Ergin sivrisinek gözetim programlarından elde edilen bilgiler potansiyel vektör aktivitesini monitor etmek, aksiyon eşliğini kurmak, kontrol çabalarını değerlendirmek için gerekli bilgileri sağlayan standartlaşmış ve tutarlı gözetim faaliyetlerini kullanır. Bu amaç için çeşitli metodlar mevcuttur ve çeşitli sivrisinek türlerini toplamada etkili oldukları gösterilmiştir. New Jersey ışıklı tuzağı, CDC minyatür ışıklı tuzağı ve karbondioksitli veya karbondioksitsiz bu dizaynın diğer modifikasyonları konak arayan ergin sivrisinekleri toplamak için kapsamlı olarak kullanılabilir. Gravid tuzaklar *Cx. pipiens* ve *Cx. restuans* popülasyonlarının yumurta bırakan kısmını izlemek için sıklıkla kullanılır.



Şekil 4.8.: Sivrisinek popülasyon izlenmesine imkan tanıyan ışıklı tuzak resmi
(<http://www.fairfaxcounty.gov/hd/westnile/wnvtraps.htm>, 25 Mart 2006)

4.5.2.1.c. Virus Gözetim

Vektör yönetim programlarının bu bileşeninin amacı sivrisinek popülasyonlarında Batı Nil virusunun varlığını tespit etmektir. Bu sıklıkla belli bir zamanda ve belli bir yerden toplanan sivrisinek türleri üzerinde yapılan çalışmalarla yürütülür. Türlerden elde edilen Batı Nil virusu -pozitif sivrisinek havuzlarının sayısı tespit edilir. Pozitif havuzların sayısı değerli bilgiler sağlarken, vektör popülasyonundaki virus prevalansı indeksini vermez. Tercihen virus taşıyan sivrisinek popülasyonun oranı enfeksiyon oranı (EO, test edilen her 1000 numunede enfekte olan sivrisineklerin tahmini sayısı olarak ifade edilir) olarak ifade edilmelidir. Bu virus prevalansının daha uygun bir indekstir. Enfeksiyon oranı pozitif havuzların sayısının toplam numune sayısına bölümü ve 1000 ile çarpımıyla bulunur. Bu bir pozitif havuzun sadece bir enfekte sivrisinek içerdiğini gösterir ki; bu birçok durum için geçerli bir varsayımdır. Özellikle birkaç hafta üzerinde süregelen veya köprü vektörler olarak hareket edebilecek fırsatçı kan emici popülasyonunda yükselen enfeksiyon oranları Batı Nil virusu bulaşma riskinin artışının göstergeleridir. Numunelerin rutin ergin sivrisinek gözlem programında toplananlara ilave olarak diğer gözlem göstergeleriyle (ölü kuşlar, gözcü tavuklar) teşhis edilen kilit

alanlardan özel olarak toplanan numuneler bu amaç için kullanılabilir. Süregelen bir programda kalıcı çalışma alanlarında yapılan sivrisinek toplama çalışmaları yeni gözetim verileriyle karşılaştırılan ve insanda risk ve acil müdahale ihtiyacı hakkında kararlar aldırın önemli temel verileri sağlar.

4.5.2.2. Sivrisinek Üreme Kaynaklarının Azaltılması

Kaynak azaltma sivrisinek larvalarının üreme alanlarının eliminasyonu ya da değiştirilmesidir. Bu bir çok alanda sivrisineklerin uzun süreli kontrolünü sağlayan en etkin ve ekonomik metottur. Kaynak azaltma kullanılmayan otomobil lastiklerinin düzgün imhasını, yağmur oluklarının temizliği, kullanılmayan yüzme havuzlarının kişisel olarak sahipleri tarafından temizlenmesini, bölgesel kapsamlı su yönetimi projelerinin yürütülmesini içerir. Tüm bu aktiviteler sivrisinek üreme kaynaklarını ortadan kaldırır veya önemli ölçüde azaltır ve etkilenen habitatlarda tekrarlı insektisit uygulamalarına ihtiyaç duyulur. Kaynak azaltma aktiviteleri aşağıdaki 2 genel kategoriye ayrılabilir:

4.5.2.2.a. Sanitasyon

İnsan aktivitelerinin yan ürünleri sivrisinek üreme habitatlarının yaratılmasına en önemli katkıda bulunan unsurlardır. Küçük bir şişe kapağı kadar küçük ya da yıkılan bir binanın temelleri kadar büyük öğeler sivrisinek üreme alanı olarak hizmet verebilir Otomobil lastiklerinin kaldırılması, derelerde bakım ve düzenlemeler, ızgaraların temizliği ve kapların kaldırılması gibi sanitasyon işlemleri tüm entegre vektör yönetim programlarının en önemli kısmıdır. Sanitasyonun öneminin videolar, slayt gösterileri, bilgilendirici yazılarla basın toplantıları, fuarlar, okullar ve diğer halk sahalarında dağıtımı etkilidir.

4.5.2.2.b. Su Yönetimi

Sivrisinek kontrolünde su yönetimi temiz ve tuzlu su üreme alanlarında yürütülen kaynak azaltmanın bir şeklidir. Örneğin kanalların derinleştirilmesi, derelere akışkanlık kazandırılması gibi işlemler sivrisineklerin üremelerini engelleyecektir.

4.5.2.3. Larvasit ve İnsektisitlerin Kullanımı:

Kaynak azaltma veya su yönetimi mümkün olmadığında veya önlenemez ya da tahmin edilemeyen nedenlerden dolayı başarısız olduğu ayrıca gözetim çalışmaları enfekte ergin sivrisineklerin varlığının bir sağlık riski yarattığına işaret ettiğinde, larvasit ve insektisitler sivrisineklerin yaşam döngüsünde hem ergin olmadan önceki hem de ergin evrelerinde direkt olarak uygulanabilir.

4.5.2.3.a. Larvasit Uygulaması

Sivrisinekler için üreme alanları, yukarıda da belirtildiği gibi göl, bataklık, havuz vb. her çeşit su birikintisi, içinde su birikebilecek her çeşit yerdir. Ancak suyun derinliği ve akışkanlığı gibi faktörler de önem taşımaktadır.

Öncelikle iyi bir gözlemlama ile bu alanların tespit edilmesi gerekir. Daha sonra sahip olduğumuz bu bilgilerin ışığında yukarıda açıklanan çevresel yönetimle problem minimum düzeye indirilmeli ve böylece ilaç kullanmadan önce üreme bölgelerinde problemin çözümlenmesine çalışılmalıdır. Eğer müdahale edilemeyen üreme kaynakları varsa buralarda larvasit kullanmak suretiyle biyolojik bir mücadele yapılmalıdır.

Larvasit uygulaması biyolojik veya kimyasal ürünlerin (-ki günümüzde yüksek seçilimdeki biyolojik ürünlerin kullanımı tercih edilmektedir) sivrisinek larvalarını öldürmek için yerden veya havadan uygulamalarla kullanımıdır ki; ergin ilaçlamasına göre daha etkin ve hedefe özgüdür. Fakat periyodik olarak uygulamanın tekrarı gerektiğinden kaynak azaltma metoduna göre daha az kalıcıdır. Etkin bir larvasit uygulama programı entegre sivrisinek kontrol operasyonunun en önemli kısmıdır. Larvasit uygulamasının amacı ergin sivrisinek popülasyonu dağılma şansı bulmadan önce üreme kaynaklarında larva aşamalarında kontrolü sağlamak ve popülasyonu arbovirus iletiminin minimum olduğu seviyelerde sürdürmektir.

Sivrisineği ergin hale gelmeden kaynağında kontrol altına almak çok daha kolay olduğundan sivrisinek üreme alanlarında yapılan larvasit mücadelesi çok büyük önem

taşımaktadır. Zira bu yolla kontrolümüz çok daha ekonomik ve kolay olacaktır aynı zamanda çevre sağlığı için de daha yararlı olacaktır. Çünkü üreme alanlarında yapılan mücadelede artık dünyada yaygın olarak biyolojik ürünler tercih edilmektedir. Aynı zamanda larva mücadelesinin yürütüldüğü alanlar bir gölet veya içi su dolmuş olan bir varil gibi daha kısıtlı alanlardır.

Larvasit uygulamaları genellikle birkaç hektarlık, larvaların konsantre olduğu, bağlı olarak ergin sivrisineklerin dağıldığı ergin ilaçlamalarından daha küçük alanları kapsar. Larvasit uygulaması su birikintilerinde yürütüldüğünden su içinde yaşayan hedef dışı diğer canlılar ve insanlar için zararsız biyolojik yöntemlerle larvasit ilaçlaması yapmanın önemi büyüktür. Biyolojik kontrol ajanları olarak dünyada yaygın bir şekilde bakteri kökenli *Bti*. (*Bacillus thruringiensis* var. *İsraelensis*) ve *Bs*. (*Bacillus sphaericus*) preparatları kullanılmaktadır.



Şekil 4.9: Sivrisineklerin ana üreme kaynaklarına örnekler



Şekil 4.10: Sivrisinek üreme kaynağı olabilecek alanlar; içi su dolu varil veya süs havuzu



Şekil 4.11: Sivrisinek üreme kaynağı olabilecek alanlar; yangın kovaları, içi su dolu eski otomobil lastikleri

4.5.2.3.b. Ergin Uygulaması

Ergin ilaçlaması pestisitlerin ergin sivrisinekleri öldürmek için kullanımları olarak açıklanabilir. Entegre bir sivrisinek mücadelesi kapsamında ergin hale gelmiş sivrisineklerin kontrol altına alınması mücadelenin önemli bir kısmını teşkil eder. Başarılı sivrisinek kontrol programlarında; larvasit mücadelesi doğru ve etkin bir şekilde yürütülürse ergin ilaçlamasına ihtiyaç kalmayabilir. Ergin ilaçlaması da gözlem ve izleme sonuçlarına dayanmalıdır.

Ergin sivrisinek ve karasinek mücadelesi için ULV yöntemi ile alan ilaçlaması yapılmalıdır. Kullanılacak insektisit ise sentetik piretroid grubu insektisit olmalıdır.

Uygulama yöntemi olan ULV yönteminin açılımı ‘Ultra Low Volume’dür ve ‘Çok Düşük Hacim’ anlamına gelir. ULV yöntemi minimum miktarda ilacın maksimum büyüklükte alana atılabildiği bir yöntemdir. Yöntemin başlıca avantajları aşağıda belirtilmektedir:

- a. Etkin bir yöntemdir çünkü ilaçlama işleminde çok önemli bir konu olan uygun damlacık boyutunu ULV yöntemiyle sağlamak mümkündür.
- b. Ekonomiktir çünkü seyreltici maliyeti su kullanılması nedeniyle düşüktür ve amaç minimum miktarda ilacı maksimum büyüklükte alana atmaktır.
- c. Çevre sağlığı açısından da tercih edilmesi gereken bir yöntemdir çünkü diğer yöntemlerde olduğu gibi seyreltici olarak insanlar için kanserojen etki taşıyan ve bitki örtüsü için de oldukça zararlı etkiler taşıyan mazot, kerosen gibi seyrelticiler yerine su kullanılır
- d. Kaza ve yangın riski yoktur. Yoğun bir sis dumanının içinde çalışılmaması da kaza risklerini ve yoğun sis dumanının insanlar üzerinde yaratacağı rahatsızlığı ortadan kaldırır. Ayrıca ısı kullanılarak ilaçlama yapılan bir yöntem olmadığından yangın riski de yoktur.

4.6. Epidemiyolojisi:

Sivrisineklerden bulaşan hastalıkların coğrafik dağılımı ve yerel oluşumu virüs spesifik karakterlere bağlıdır, örneğin; vektör ve hasta dağılımları ve sıcaklık gereksinimleri (53). İnsan hareketi mesela; uluslar arası seyahatler (11), kargo ve hayvan taşınması (37), insan eliyle çevresel değişiklikler sivrisineklerle taşınan virüslerin başlangıcını ve kurulumunu etkilemektedir (42). Denizcilik, hava nakliyeciliği gibi hızlı ulaşım sistemlerinin gelişimi hassas insan populasyonlarının bulunduğu alanlarda yabancı vektörlerin ve vektörlerle taşınan patojenlerin girişinin riskini artırmıştır (36).

Batı Nil virusu , ilk olarak Uganda’da tanımlanan, 1937’de ilk kez izole edilen bir sistemik febril hastalıktır (82). Salgınlar tarihe göre Avrasya ve Afrika ile sınırlandırılmışsa da geçen yıllarda New York’taki ilk vakalarla batı yarım kürede daha yaygın hale gelmiştir. Ayrıca menenjoensefalit ile ilgili salgınların sıklığı geçen on yılda artmıştır (Cezayir 1994, Romanya 1996, Rusya 1999, İsrail 2000 ve New York 1999-2002) (10).

Endemik salgınlar, dış alanda insan aktivitesinin ve yerel sivrisinek populasyonun yükselmesi ile ilişkilidir. Yüksek ölüm insidansı hastalar arasında (>60 yaş hastalar arasında %17.7 , tüm hastalar arasında % 8.4 ölüm vakası oranı) 2000 İsrail salgını esnasında bu ülkedeki önceki epidemilerin bir sonucu olmuştur (10).

4.6.1. Son Batı Nil Vakaları:

1960’lar ve 1980’ler sırasında, Batı Nil virusunun sivrisineklerden, kuşlardan ve memelilerden hem Afrika, Orta Doğu ve Hindistan’da hem de birkaç Avrupa ülkesinde (İspanya, Portekiz, Romanya, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Polonya ve Rusya) izole edildiği bildirilmiştir. Bu sürede Afrika’da ve Hindistan’da şiddetli vakalar (ansefalit ve akut hepatit gibi) dahil olmak üzere sporadik vakalar rapor edildi. Bununla birlikte, 1974’de Güney Afrika’da yaklaşık olarak 18.000 Batı Nil virusu insan enfeksiyonunun olduğu epidemi dışında büyük bir salgın olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle Batı Nil virusu enfeksiyonunun bir halk sağlığı problemi olarak düşünülmediği ancak virüsün

dağılımının Güneydoğu Asya (82) haricindeki tüm Eski Dünyayı kapladığı bildirilmiştir. Avrupa'da Fransa'da 1962'deki salgın haricinde Batı Nil ateşi de insanlar ve atlar için küçük ve sadece sporadik olarak görünen bir hastalık olarak düşünüldü (24). Romanya'daki (87) ilk büyük salgının tarihi olan 1996'dan beri Batı Nil ateşi Avrupa'da ve Akdeniz havzasında daha sonra da Amerika Birleşik Devletlerinde önemli bir halk sağlığı kaygısı haline geldi.

4.6.2. Avrupa'daki Ana Salgınlar:

4.6.2.1. İtalya 1998

İtalya'da Tuscany'de bulunan 14 atın Ağustos ile Ekim başı arasında Batı Nil virusu ile enfekte olduğu laboratuarda doğrulanmış ve 6 hayvanın da öldüğü bildirilmiştir (74). Batı Nil virusunun bir beyin biopsisinden izole edildiği ve hayvanlarda 2-15 gün nörolojik belirtiler görüldüğü bildirilmiştir. İnsanlarda veya atlarda serolojik incelemeler ve entomolojik araştırmaların mevcut olmadığı bildirilmiştir (24).

4.6.2.2. Fransa 2000

Güney Fransa'da, 2000 yılında 21 ölümcül enfeksiyon dahil olmak üzere, Eylül'den Kasım'a kadar nörolojik bozukluk sergileyen 131 atın 76'sında Batı Nil virusu laboratuarda doğrulanmıştır. Son vakanın 3 Kasım'da doğrulandığı ve Batı Nil virusunun bir at beyninden izole edildiği bildirilmektedir (24).

Doğrulan vakaların 10 km yarıçapı çevresinde bulunan atlarda serolojik incelemelere başlanmış ve vakaların rapor edildiği 3 farklı bölgedeki atlardan 2000 yılı Eylül-Kasım ayları arasında toplamda 5133 numune toplanmıştır. IgG taramasının bu numunelerin 428'inde (% 8.3) pozitif olduğu; aynı zamanda bunların 248'inin (% 41,4) IgM pozitif olduğu bildirilmiştir. Bir alandaki pozitif klinik vakaların sayısı ile serolojik incelemeler dahil pozitif vakaların sayısı arasında direk bir ilişki olduğu bildirilmiştir (27).

4.6.2.3. Fransa 2003

Ekim 2003'de bir insan vakası ve atla ilgili 2 vaka Güney Fransa Var bölgesinden bildirilmiştir. Akdeniz bölgesindeki hastanelerde yürütülen tüm çalışmalarındaki bulgular

bölgede birkaç insan vakasının ve atla ilgili 5 vakanın ortaya çıktığını doğrulamıştır (56). Kasım 2003'te insan ve atla ilgili vakaların bulunduğu alanın çevresinde 30 km yarıçaplık bir alanda bulunan 906 atın yaşadığı bir yarış okulunda bir araştırma yapılmıştır. ELISA ile elde edilen ilk veriler; Batı Nil IgG pozitif at oranının %34 olduğunu ve yarış okulunun lokasyonuna göre prevalans oranının büyük oranda değiştiğini göstermiştir. 2001'den beri hastalığın bulaşması periyodunda (Mayıstan Ekime kadar), Batı Nil virusu döngüsünün geçmişte belgelendiği Camargue bölgesinde ulusal Batı Nil izleme sisteminin yeniden gündeme gelmesini sağlamıştır. Bu bölgelerde şüpheli nörolojik insan vakaları yerel otoritelere bildirilmiş ve Batı Nil virusu için test edilmiştir. Ayrıca Camargue bölgesinde tavuk ve atlar serokonversiyon için izlenmiştir. Bu alanda Mayıs 2003'ten Eylül 2003'e kadar kuşlarda serokonversiyon bulunmamıştır.

4.6.3. Orta Avrupa Ülkelerinde Başlıca Salgınlar:

4.6.3.1. Romanya 1996

Romanya'da Bükreş yakınlarında 1996-97'deki Batı Nil salgını yaklaşık 500 klinik vaka ve %10 a ulaşan ölüm oranının Avrupa'daki en büyük arboviral salgın olduğu bildirilmiştir (50, 78, 87).

15 Haziran-12 Ekim 1996 arasında 835 hasta merkezi sinir sistemi enfeksiyonu şüphesiyle hastaneye yatırılmıştır. 286'sı Bükreş'ten olmak üzere 309'unun (%77) Batı Nil virusu antikorlarına sahip oldukları laboraturda doğrulanan 509 hastanın uygun kan örneklerinin bulunduğu bildirilmiştir. Diğer pozitif vakaların kırsal alanlara yakın lokalize oldukları ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda ise; 17 ölüm olduğu bildirilmiştir (87).

Başlıca *Culex pipiens pipiens* olmak üzere toplanan 5577 sivrisinekte sadece 1 Batı Nil virusu izolasyonu Bükreş merkezi yakınında bir havuzdan sağlanmıştır (Enfeksiyon oranı: Her 1000 numune için 0,19 enfeksiyon oranı). Bu düşük enfeksiyon oranı araştırmaların başlamasının gecikerek salgından aylar sonra başlaması nedeniyle olabilir. Bir risk faktörü çalışması göstermiştir ki; özellikle evlerde sivrisinek vektörüne

maruz kalmanın artışının Batı Nil virusu enfeksiyonuna sahip olma riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24).

1997 ve 1998’lerde nörolojik enfeksiyonlar serolojik olarak sırayla 322 hastanın 12’sinde ve 75 hastanın 1’inde Batı Nil ansefaliti şeklinde teşhis edilmiş ve 1998’de sadece bir ölüm vakası bildirilmiştir. 1999’da 686 Batı Nil virusu enfeksiyonundan, bir tanesinin ölüm vakası olmak üzere 7’ si için doğrulandığı bildirilmiştir. 2000’de 13 hastalık vakasının 2 tanesi ölüm vakası olmak üzere laboratuarda doğrulandığı bildirilmiştir (24).

4.6.3.2. Rusya 1999

Rusya Volgograd Bölgesi’nde, geniş bir salgın esnasında şiddetli ansefalit vakaları meydana gelmiştir (70). Bu periyotta akut aseptik meningo-ansفالit klinik bulguları ile hastaneye kabul edilen 826 hasta arasından 183’ünün (%58) Batı Nil virusu ile enfekte olduğu laboratuarda doğrulanan 318 hastanın serum örnekleri test edilmiştir. Şüpheli Batı Nil insan vakaları ise; 480 olarak tahmin edilmiştir. Hastaların çoğunun (%85) Volgograd ve Volzskii şehirlerinden olduğu, kalanların ise; Volgograd civarındaki kırsal alanlardan olduğu bildirilmiştir. Hastalığın şiddetli olduğu ve 40 ölüm vakası olduğu rapor edilmiştir (%75 60 yaş üzeri). Virusun; beyin dokusu örneklerinden elde edildiği bildirilmiştir (70).

4.6.4. Kuzey Afrika Ülkelerinde Başlıca Salgınlar:

4.6.4.1. Cezayir 1994

Cezayir’de Ağustos ve Eylül 1994 arasında merkez Sahara’da Timimoun Vahasında bir epideminin meydana geldiği bildirilmiştir. Yaklaşık 50 vakanın yüksek ateş ile nörolojik işaretler sergilediği ve içlerinden 20’sinin klinik ansefalit vakasıydı olduğu ve bunlardan 8’inin öldüğü bildirilmiştir. 18 vaka (14 klinik vaka ve 4 olası) üzerinde yürütülen Batı Nil serolojisi, 17’sinin virus için pozitif olduğunu göstermiştir. 14 klinik vakanın tümünün IgM-pozitif olduğu ve 13’ünün ise; 10 aydan 9 yaşa kadar yaş grubundaki çocuklar olduğu bildirilmiştir (50).

4.6.4.2. Fas 1996 ve 2003

1996 Ağustos'undan Kasım ortasına kadar, Fas'ta 94 atın etkilendiği (Kenitra ve Larache vilayetlerinde), bunlardan 42'si öldüğü ve hastalığın bütün yaş kategorilerinde rapor edildiği bildirilmiştir. Virusun bir beyin biyopsisinden izole edildiği ve Batı Nil virusu ile ilgili olarak; bir insan ansefalit vakasından şüphelenildiği bildirilmiştir. Fas Tarım Bakanlığı Eylül 2003'te Kenitra Vilayetinde 8 atta Batı Nil vakası (5 ölüm vakası dahil) rapor etmiştir (24).

4.6.4.3. Tunus 1997

Tunus'ta 173 hastanın Sfax ve Mahdia'da 2 sahil şeridinde 7 Eylül ve 12 Aralık 1997 tarihleri arasında menenjit ve menenjoensefalit için hastaneye yatırıldığı ve 8'inin öldüğü bildirilmiştir. Ekimin son haftası ile Kasımın ikinci haftası arasında epideminin zirveye ulaştığı bildirilmiştir. Test edilen 129 hasta içinde 111 vakanın Batı Nil IgM Elisa pozitif (%86) olduğu buna 5 ölüm vakasının da (%4.5) dahil olduğu bildirilmiştir. Pozitif vakalar içerisinde 23 hastanın serebrospinal (beyin ve omurilik ile ilgili) sıvısında Batı Nil IgM Elisa (CSF) yapıldığı ve 9 vakanın pozitif olduğu bildirilmiştir (64).

4.6.5. Ortadoğu Ülkelerinde Başlıca Vakalar

4.6.5.1.İsrail 1998-2000

1998'de encephalomyelitis olan 18 at serum örneğinde Batı Nil virusunu nötralize eden antikorlar bulunmuş ve virusun bir leyleğin beyninden izole edildiği bildirilmiştir (57). 1998'de ticari sürülerde Batı Nil virusu belirlendiğinde binlerce kaz imha edilmiştir (58). Ölü bir leylekten 1998'de elde edilen Batı Nil virusu cinsi ile 1999'da New York'ta izole edilen arasında yüksek bir genomik benzerlik bulunmuştur (49).

2 ölümcül insan vakası 1999'da Tel Aviv'in dış mahallelerinde rapor edilmiş ve bir hastanın beyninden izole edilen Batı Nil virusunun cinsinin 1998'deki kuş türü ile hemen hemen aynı olduğu bildirilmiştir. Ağustos 2000'den Ekim 2000'e kadar İsrail'in kuzey ve merkez kısımlarında 325'i hastaneye kaldırılan 417 laboratuvarca konfirme edilen Batı Nil ateşi insan vakası meydana gelmiştir. 33'ü ölen bu hastaların (3 ile 95

yaş arası; ortalama 65) 233'ünden veri toplanmış ve 4 hastanın serum örneğinden Batı Nil virusu izole edilmiştir. Dizi ve filogenetik analiz iki genetik varyansın tekrarlanan sirkülayonunu ortaya çıkarmıştır; birinin 1998'de İsrail'de ve 1999'da New York'ta, diğerinin ise; 1999'da Rusya'da izole edilenlerle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (24).

4.6.6. Amerika ve Karayipler'de Başlıca Salgınlar:

1999 Eylülünde Batı Nil virusu Amerika kıtasında ilk kez New York'ta tespit edilmiştir. Bu salgının 62 insan ansefalit vakasından (7 ölüm dahil) ve 20 at ansefalit vakasından (9 ölüm) sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu salgının birçok nedenlerden dolayı dikkate değer olduğu; özellikle virusun yayılmasına imkan sağlayan enfekte kuşlarda (başlıca karga ve mavi kestanekargası) ölüm oranı nedeniyle önemli olduğu bildirilmiştir. Böylece 1999'da Batı Nil virusu New Jersey'de ve çevresindeki eyaletlerde bulunmuştur (31). Virus 1999-2000 kışı boyunca ve 2000 Ağustosundan Eylülüne kadar devam etmiş, Batı Nil virusu 12 eyalette tespit edilmiş ve hem 8 insan, 60 at ansefalit vakasından hem de binlerce ölü kuştan sorumlu tutulmuştur. Sonradan virus Amerika Birleşik Devletleri'nden (20 eyalet 2001'de, 44 eyalet 2002'de ve 46 eyalet 2003'te), Kanada'dan ve hatta Karayipler'den uzaklara yayılmıştır. 2002'de Kuzey Amerika'da Batı Nil virusu 4156 insan vakasından (284 ölü), 14.717 at vakasından (4.500 ölü) ve kuşlarda 13.000 den fazla ölümden sorumlu tutulmuştur. 25 Kasım 2003'te 199 ölü ile 8567 insan vakası rapor edilmiştir. Kuzey Amerika örnekleri Batı Nil virusunun kış boyunca hayatta kalmasına ve ilerleyerek yayılmasına imkan sağlayan bir ekolojik mevkide bulunduğunu göstermiştir. Kuş ölüm oranı; epidemiologların virusun yayılımını takip edebilmesine imkan sağlamıştır (24).

Ağustos 2001'de Kanada'daki ilk Batı Nil virusu ölü kuşlarda ve sivrisinek havuzlarında Güney Ontario'da bulunduğu bildirilmiştir. İlk insan vakaları 2002'de, Quebec ve Ontario kısımlarında Batı Nil virusu için insanlar pozitif test edildikten sonra doğrulanmıştır. Virus kuşlarda, sivrisineklerde ve atlarda da Nova Scotia, Quebec ve Ontario, Manitoba ve Saskatchewan'da bulunmuştur. Batı Nil virusu muhtemelen Birleşik Devletlerden Kanada'ya yayılmış ve 26 Kasım 2003 tarihine kadar 462

doğrulanmış vakadan (10 ölü) sorumlu olmuştur ve 9 vilayette bildirilmiş, 445 muhtemel veya doğrulanmış at vakası da 6 vilayette bildirilmiştir (24).

Meksika'da Batı Nil virusu sirkülasyonunun atlarda ve kuşlarda açığa çıkması belgelenmiştir (29). İlaveten Karayip Adaları Kuzeyden Güney Amerika'ya uçan yabancı kuşların göç yolu üzerindedir. Ekim 2001'de Cayman Adası'nda önceki 6 yılda ada dışına seyahat etmemiş bir hastada Batı Nil virusu vakası tespit edilmiştir (35). Batı Nil virusu seropozitif kuşlar Jamaica'da (67) ve Dominik Cumhuriyeti'nde (46) yakalanmıştır. Fransız Karayip Adalarında (Guadeloupe ve Martinique) klinik insan ve at vakaları rapor edilmemiş olmasına rağmen hem yabancı ve evcil kuşlarda hem de atlarda seroprevalans araştırmalar yürütülmüştür. Guadapulo adasında Temmuz 2002, Ocak 2003 ve Temmuz 2003'te yapılan 3 serolojik araştırma bağıl olarak %2,7(10/360), %50 (54/114) ve %20,6 (101/489) seroprevalans oranlarını (IgG ELISA) göstermiştir. Ocak 2003'te hiçbir IgM pozitif at test edilmemişken Temmuz 2002'de 2 at IgM pozitif test edilmiştir. Eş zamanlı olarak Temmuz 2002'de test edilen 53 yabancı kuştan hiçbirisi Batı Nil virusu pozitif değilken 11/20 tavuk Aralık 2002'de IgG Elisa testi ile pozitif olarak test edilmiştir.

4.6.7. Türkiye'nin Konumu:

Türkiye coğrafik açıdan bakıldığında; Batı Nil virus salgınlarının çıktığı, insan ve hayvanlarda vakaların tespit edildiği ülkelerle direk ilişkili bir konumda yer almaktadır. Hem Ortadoğu hem de Avrupa da benzer iklim şartlarını paylaşan ülkelerde hastalığın görülmesi, bu ülkeler ile aramızdaki turizm ve ticari ilişkiler hastalığın Türkiye'de mevcudiyeti konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Gereç

VecTest Batı Nil virusu antijen testi enfekte sivrisineklerde Batı Nil virusunun niteliksel tayinini amaçlayan hızlı bir immunokromatografik testtir.

Hastalığa sebebiyet veren patojenlerin sivrisinekler gibi eklembacaklılarda tarama analizlerinin yapılmasının amacı, hastalığın yayılımının izlenmesini, insanlar ve diğer hayvanların hastalık kapma riskinin olduğu alanların tespitini ve hedef olan eklembacaklıların daha etkin kontrol ölçütlerinin belirlenmesini mümkün kılmaktadır (77).

Vectest Antijen analizi ticari olarak bulunabilen, dip-stick formatında koloidal golda çekilen, türe spesifik monoklonal antikorları kullanan sivrisinek havuzlarında arbovirüs antijenin varlığını göstermek için kullanılan immunokromatografik testlerdir.

İstanbul'un yaklaşık 18 bölgesindeki çalışmalar sırasında bölgelerden toplanan dişi sivrisinekler test edildi. Ana sivrisinek türleri *Culex pipiens*, *Culex theileri* ve *Culex torrentum* olarak tespit edildi.

5.2. Yöntem

5.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Katı CO₂

Eter (MERC)

3 şişe öğütücü test solüsyonu (Grinding Solution - MAS Incorporate)

5.2.2. Kullanılan Cihaz ve Aletler

Mikroskop (JNOEC ZTX-E 200M STEREO MICROSCOPE)

Vortex (Elektro-Mag Vortex Mikser M16)

Buzdolabı

Otomatik ve yarı otomatik pipetler (1000, 500 ve 250 µl 'lik mikropipet)

Test çubukları – dipstick (VecTest Batı Nil Virüsü Antijen Test Kiti- MAS Incorporate)

Eppendorf tüpler

Kültür tüpleri (VecTest Batı Nil Virüsü Antijen Test Kiti - MAS Incorporate)

Bakır kaplı bilyeler (VecTest Batı Nil Virüsü Antijen Test Kiti - MAS Incorporate)

Porttüp (10 delikli - MAS Incorporate)

Işıklı tuzak (CDC miniature)

Plastik pipet (3 ml)

Petri kapları

Larva toplama kepçesi (BioQuip standart)

Plastik larva saklama kapları (100 ml - BioQuip)

Sivrisinek yetiştirme ve saklama kapları (Mosquito Breeder – BioQuip)

Larva yemi

Buzluk

5.2.3. Numunelerin Toplanması

İstanbul'da alandan ergin ve larva aşamasında sivrisinek numuneleri toplamak için katı CO₂ ile birlikte CDC ışıklı tuzaklar kuruldu. (Şekil 5.2.). Tuzaklar su kaynaklarına yakın olan alanlara katı CO₂ ile birlikte kurulmuşlardır. Katı CO₂ ve ışığın etkisiyle tuzağa doğru çekilen sivrisinekler bir pervane sistemi ile tuzak içerisine düşürüldü.

Takıldığı gece boyunca alanda bırakılan tuzaklar ertesi sabah alandan alındı ve laboratuara götürüldü.

Larva aşamasında ise; kepçeleme yöntemiyle (Şekil 5.3.) toplanan sivrisinekler plastik pipet yardımıyla, plastik larva saklama kaplarına konularak canlı olarak laboratuara getirildi. Laboratuarda sivrisinek yetiştirme kaplarına (Şekil 5.4.) aktarılan larvalar balık yemi ile beslenerek ergin aşamasına kadar yetiştirildi.



Şekil.5.1: CDC minyatür ışıklı tuzak ile ergin sivrisinek toplanması

5.2.4. Numunelerin Hazırlanması

Laboratuara getirilen tuzakların içerisinde sivrisinek dışındaki türler ayrıldı. İkinci aşamada ise; dişi ve erkek sivrisinekler birbirinden ayrıldı. Ayrılan dişi sivrisinekler test edilmeden önce mikroskop altında tür tespitleri yapılarak türler kayıt altına alındı. Türleri tespit edilen sivrisinekler eter veya katı CO₂ ile bayıltılıp, sayımları yapılarak test için hazır hale getirildiler.



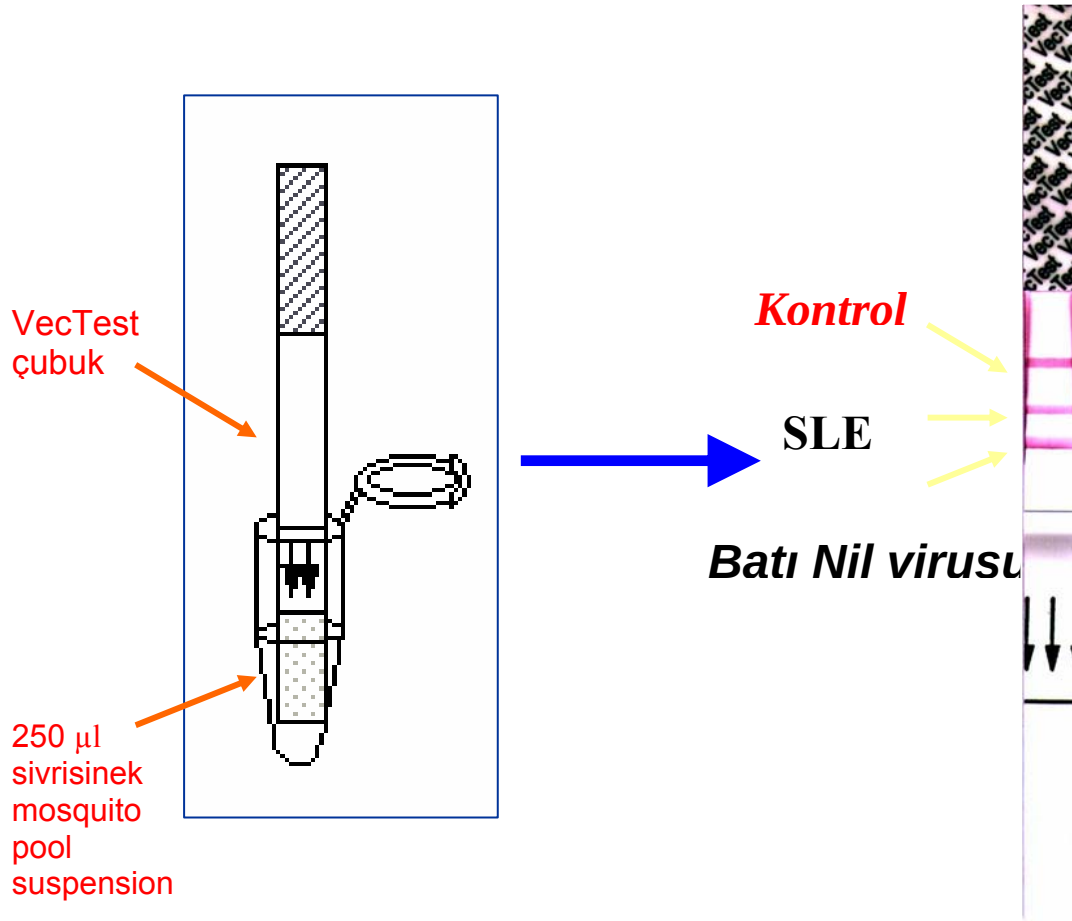
Şekil 5.2: Kepçeleme yöntemi ile sivrisinek larvalarının toplanması



Şekil 5.3: Sivrisinek yetiştirme ve saklama kapları

5.2.5. Deneyin Prensibi:

Sahadan toplanan sivrisinekler üzerinde yürütülen VecTest Batı Nil Virüsü Antijen testi çift monoklonal antikor “sandviç prensibi” ne dayanmaktadır. Test sivrisinek ekstraktının 250 µl (0.25 ml) sine bir tane VecTest Batı Nil Virüsü çubuk şeriti yerleştirmekle başlatılır. Solüsyon içerisinde mevcut antijen gold-sol labellar ile birlikte spesifik antikorlara bağlanır. Antijen – antikor – gold kompleksleri olarak immobilize antikorları içeren test alanı boyunca göç ederler, bir sandviç formunda immobilize antikora bağlanırlar. Bağlanmayan boya (boya-renk) kompleksleri test alanının dışına taşınır ve daha sonra kontrol alanında tutulur. Antijen mevcut olduğunda test sahasının spesifik alanında kırmızı-mor bir çizgi belirir. Numuneden en uzaktaki kontrol çizgisi daima testin doğru yürütüldüğünü sağlamak için belirmiş olmalıdır.



Şekil 5.4: Vect Test çalışma prensibi

5.2.6. Deneyin Yapılışı

Çalışma boyunca aşağıda sıralanan basamaklar her bir sivrisinek havuzu için takip edildi.

1. Maximum 50 adet dişi sivrisineği plastik kültür tüpüne yerleştirildi.
2. 2.5 ml öğütücü solüsyon sivrisineklerin üzerine ilave edilir ve 4 adet bakır kaplı bilye ilave edildi.
3. Yüksek hızlı vorteks sivrisinek havuzu homojenize edildi.
4. Sivrisinek homojenatından 250 µl konik tüpe alınarak test şeriti tüpe daldırıldı.
5. Testin tamamlanması için 15 dakika beklendi.
6. Test sonucu için; test şeridi alınıp referans örnekle karşılaştırarak karar verildi.

Bu şekilde toplam 55 defa sivrisinek toplandı, test için hazırlandı ve test edildi. Toplam 55 havuzda 2605 adet test edildi.

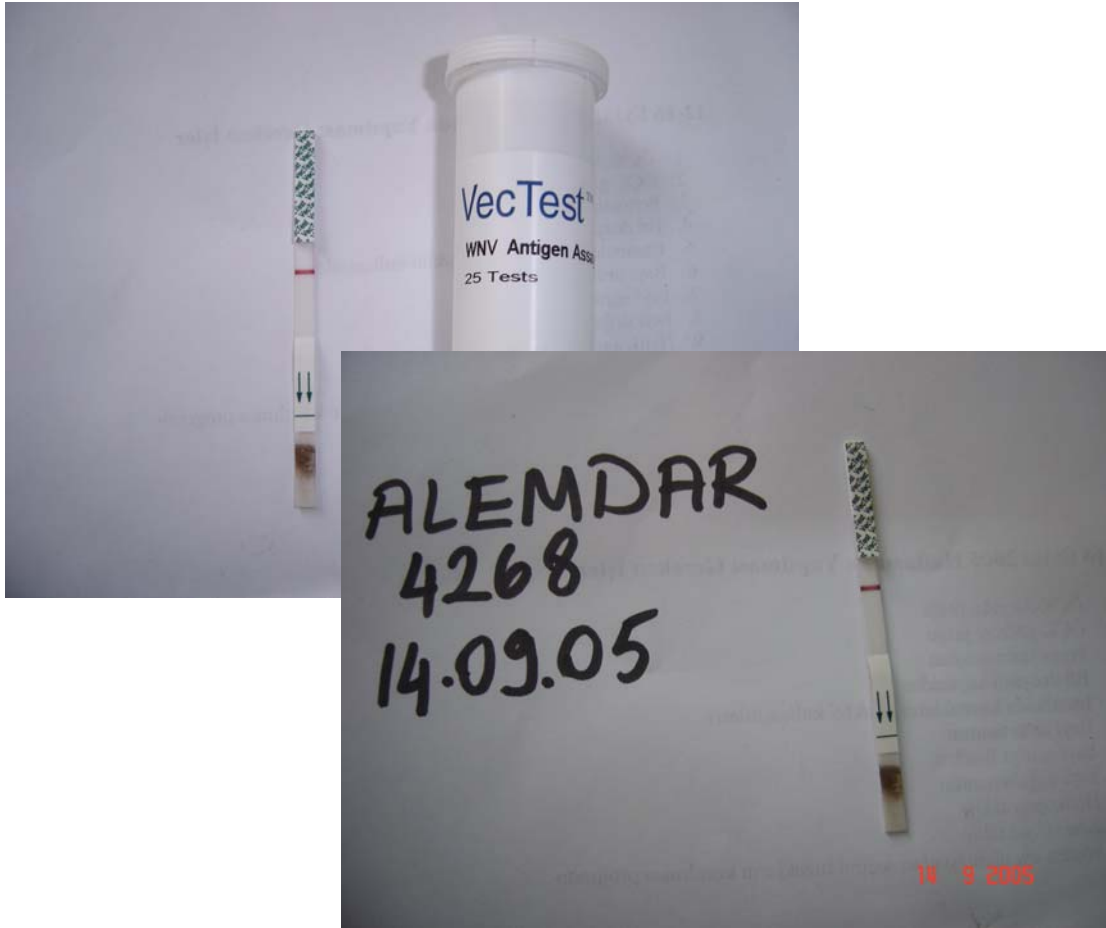


Şekil 5.5: Batı Nil virusu taraması testi VecTest analizi

6. BULGULAR

İstanbul popülasyonu üzerinde Batı Nil Virüsü taraması yapılmıştır. Her bir testte 35-50 arası olmak üzere sahadan toplanan dişi sivrisinekler kullanılarak toplam 2605 dişi sivrisinek üzerinde çalışma yapılmıştır. Ana sivrisinek türü *Culex pipiens* olup, ayrıca *Culex theileri* ve *Culex torrentium* türü sivrisineklerin mevcudiyeti de tespit edilmiştir.

2005-2006 yıllarında VecTest Batı Nil Virüsü Antijen test kiti ile İstanbul'da gerçekleştirilen testlerin tamamının sonucu negatif olup söz konusu bölgelerde şu an için sivrisineklerde Batı Nil virusunun mevcut olmadığı yönünde bilgi vermektedir.



Şekil 6.1: Batı Nil virusu tarama sonuçlarından örnek

Tablo 6.1: Vect Test analiz sonuçları

No	Tarih	Yer	Tür	Toplam dişi sivrisinek sayısı (adet)	Sonuç
1	29.08.2005	Avcılar / Firüzköy	<i>Cx. pipiens</i>	42	negatif
2	29.08.2005	Avcılar / Firüzköy	<i>Cx. pipiens</i>	38	negatif
3	29.08.2005	Eyüp	<i>Cx. pipiens</i>	49	negatif
4	29.08.2005	Eyüp	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
5	30.08.2005	Tuzla	<i>Cx. pipiens</i>	47	negatif
6	30.08.2005	Tuzla	<i>Cx. pipiens</i> / <i>Cx. torrentium</i>	43	negatif
7	30.08.2005	Tuzla	<i>Cx. pipiens</i> / <i>Cx. torrentium</i>	50	negatif
8	01.09.2005	Ümraniye	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
9	01.09.2005	Ümraniye	<i>Cx. pipiens</i> / <i>Cx. theileri</i>	45	negatif
10	01.09.2005	Ümraniye	<i>Cx. pipiens</i> / <i>Cx. theileri</i>	50	negatif
11	02.09.2005	Kadıköy	<i>Cx. pipiens</i>	48	negatif
12	02.09.2005	Ömerli	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
13	02.09.2005	Ömerli	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
14	09.09.2005	Eyüp	<i>Cx. pipiens</i>	46	negatif
15	09.09.2005	Eyüp	<i>Cx. pipiens</i>	48	negatif
16	09.09.2005	Güngören	<i>Cx. pipiens</i>	42	negatif
17	09.09.2005	Güngören	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
18	09.09.2005	Güngören	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
19	10.09.2005	Tuzla	<i>Cx. pipiens</i>	43	negatif
20	14.09.2005	Alemdar	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
21	14.09.2005	Sarıyer	<i>Cx. pipiens</i> / <i>Cx. torrentium</i>	40	negatif
22	14.09.2005	Sarıyer	<i>Cx. pipiens</i> / <i>Cx. torrentium</i>	45	negatif
23	25.09.2005	Sarıyer	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
24	25.09.2005	Sarıyer	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
25	25.09.2005	Alemdar	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
26	26.09.2005	Ömerli	<i>Cx. pipiens</i>	40	negatif
27	26.09.2005	Kilyos	<i>Cx. pipiens</i>	47	negatif
28	27.09.2005	Kilyos	<i>Cx. pipiens</i>	48	negatif

No	Tarih	Yer	Tür	Toplam dişi sivrisinek sayısı (adet)	Sonuç
29	27.09.2005	Hariciler	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
30	28.09.2005	Hariciler	<i>Cx. pipiens</i>	47	negatif
31	29.09.2005	Habibler	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
32	30.09.2005	Hariciler	<i>Cx. pipiens</i>	49	negatif
33	30.09.2005	Sarıyer	<i>Cx. pipiens</i>	45	negatif
34	30.09.2005	Haraçcılar deresi	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
35	30.09.2005	Haraçcılar deresi	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
36	12.06.2006	Kadıköy	<i>Cx. pipiens</i>	48	negatif
37	12.06.2006	Kadıköy	<i>Cx. pipiens</i>	47	negatif
38	12.06.2006	Kadıköy	<i>Cx. pipiens</i>	46	negatif
39	14.06.2006	Ömerli	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
40	14.06.2006	Ömerli	<i>Cx. pipiens</i>	45	negatif
41	14.06.2006	Kilyos	<i>Cx. pipiens</i>	40	negatif
42	16.06.2006	Tuzla	<i>Cx. pipiens /Cx. torrentium</i>	48	negatif
43	16.06.2006	Tuzla	<i>Cx. pipiens /Cx. torrentium</i>	46	negatif
44	20.06.2006	Küçükçekmece	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
45	20.06.2006	Küçükçekmece	<i>Cx. pipiens</i>	47	negatif
46	23.06.2006	Zeytinburnu	<i>Cx. pipiens /Cx. torrentium</i>	50	negatif
47	23.06.2006	Haliç	<i>Cx. pipiens /Cx. torrentium</i>	48	negatif
48	17.07.2006	Ümraniye	<i>Cx. pipiens /Cx. theileri</i>	44	negatif
49	17.07.2006	Ümraniye	<i>Cx. pipiens /Cx. theileri</i>	49	negatif
50	20.07.2006	Avcılar / Firüzköy	<i>Cx. pipiens</i>	48	negatif
51	20.07.2006	Avcılar / Firüzköy	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
52	23.07.2006	Alemdar	<i>Cx. pipiens</i>	50	negatif
53	23.07.2006	Ayazağa	<i>Cx. pipiens /Cx. theileri</i>	47	negatif
54	23.07.2006	Ayazağa	<i>Cx. pipiens /Cx. theileri</i>	50	negatif
55	23.07.2006	Sarıyer	<i>Cx. pipiens /Cx. torrentium</i>	50	negatif
Toplam sivrisinek sayısı:				2605	

Çalışmanın yürütüldüğü süre içerisinde elde edilen bulgular pozitif yönde bir sonuca işaret etmese de; bu bulgu Batı Nil virusu hastalığı ile ilgili riskin hiç olmadığı şeklinde de yorumlanmamalıdır. Her ne kadar sonuçlar negatif ise de; yaptığımız sivrisinek tür tespit çalışmalarında söz konusu bölgelerde tespit edilen ana sivrisinek türünün *Culex* olması da önemli bir bulgudur. *Culex* türü sivrisinekler tüm dünyada Batı Nil virusu hastalığının iletiminde başta gelen sivrisinek türü olarak bilinmektedir. Dolayısıyla bu çalışma hem şehrsel kuş aktivitesinin ve göçmen kuşların yoğun olduğu hem de hakim olan sivrisinek türünün *Culex* olduğu İstanbul'da, tarama çalışmalarının önemine ve devam etmesi gerektiğine işaret etmektedir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Batı Nil virusu insan vakalarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003'te yaklaşık olarak 10.000'e yükselmesi maliyetli korunma ve kontrol ölçütlerinin ne zaman kullanılacağına karar vermek için izleme araçlarına olan ihtiyacı artırmıştır (61).

Batı Nil virusu muhtemelen bir halk sağlığı kaygısı olarak şimdiden tahmin edilemeyen bir süre için devam edecek çünkü virus dünya üzerinde çok farklı ekolojik ortamlarda yerleşmiş olup çok sayıda sivrisinek türü tarafından iletilmektedir. Batı Nil virusu Amerika başta olmak üzere muhtemelen tüm dünyada yayılmaya devam edeceği ve bu yayılımın halk sağlığı açısından anlamının belirsiz kalacağı düşünülmektedir. Kuzey Amerika'da bu zamana kadar yapılan araştırmalar dank gibi diğer filavivirusların sirkülasyonunun, viral mutasyonun ve ekolojik şartların değişiminin değişik klinik belirtiler ve iletim dinamiklerini getireceğine işaret etmektedir. Gelecek yıllarda araştırmaların değişik alanlara odaklanması gerektiği düşünülmektedir.

İnsanların sivrisineklere maruz kalmasını azaltacak çalışmaların yürütülmesi ve yeni metodların araştırılması çok önemlidir ki; bu sivrisineklerden bulaşan diğer hastalıkların da önlenmesine yardımcı olacaktır. Sivrisinek sayısının azaltılması; hedef odaklı seçici metodların kullanımını ve belki de yeni metodların geliştirilmesini kapsamalıdır. Sivrisineklerden bulaşmayan iletim dinamiklerinin daha iyi anlaşılması da hastalığın enfekte olmuş annelerin bebeklerinde ve kan nakli veya organ nakli alıcılarında önlenmesi için gereklidir. Sivrisineğe maruz kalmamak için kişisel korunma ile ilgili bilgilerin ve ürünlerin yayılması, sivrisinek yoğunluğunu azaltmak için mevcut tekniklerin uygulanması ve halihazırda mevcut önleme stratejilerinin Batı Nil virusu bulaşması riski altındaki topluluklarda etkin bir şekilde yerine getirilmesi gerekliliktir. Ancak bunların öncesinde; Batı Nil virusu iletimi için ulusal ve uluslar arası virus gözetimi araştırmalarının yapılması, virus yayılımının ve kontrol stratejilerinin etkisinin izlenmesi için önemlidir. Sonuç olarak; Batı Nil virusu bulaşması için iklimsel faktörler, rezervuar dinamikleri ve vektör popülasyonları dahil olmak üzere ekolojik

belirleyiciler için ilave araştırmaların Batı Nil virusu hastalığı için yüksek risk altındaki coğrafik alanların tespitine yardımcı olabileceği bildirilmiştir (34).

Bugün vektör kontrol programları büyük oranda güvenli, etkili ve ekonomik sivrisinek kontrol teknolojilerinin kullanımına dayanmaktadır. Ancak bu teknolojilerin kullanımı insektisitlere bağışıklığın gelişmesi, yanlış uygulamalar, toplumsal bilinç eksikliği , yeni insektisitlerin geliştirilmesinin yüksek maliyeti gibi unsurların tehditi altındadır. Dolayısıyla sivrisinek mücadelesinde oluşabilecek başarısızlıklar Batı Nil virusunun mevcut olduğu alanda yaşayan toplulukları büyük bir risk altına atmaktadır. Bu nedenle Batı Nil virusu riski altında bulunan bölgelerde yürütölen sivrisinek mücadele programları hayati derecede önem taşımaktadır.

Vektör populasyon yoğunluğunu artıran çevresel faktörler ve insan aktiviteleri (sulama, ağır yağışları takip eden taşkınlr, normalden yüksek sıcaklıklar, sivrisineklerin yığınlarla üremesine imkan tanıyan ekolojik olarak uygun ortamların oluşması) sivrisineklerden bulaşan hastalıkların tekrar ortaya çıkmasına imkan tanır. Örneğin küresel ısınma senaryoları vektör sivrisineklerin varlığını destekleyecek ve dağılımında bir artış sağlayacak daha sıcak ve daha nemli hava şartlarını varsaymaktadır (73). Batı Nil virusunun izlenmesi çalışmaları (populasyon yoğunluğu ve birincil vektörlerde enfeksiyon oranını izleme çalışmaları, omurgalı hayvanlarda ve maruz kalan insan gruplarında inceleme ve insan enfeksiyonlarının rutin teşhisi) etki altındaki alanlarda yürütölmelidir (39).

Dünyada mevcut veriler ve yayınları, hastalığın bulunmadığı veya nadiren rastlandığı yerlerde ortaya çıkan Batı Nil virusu salgınlarını belgelenmektedir (70). Bazı izolasyonlar yüksek derecede benzerlik göstermektedir (New York-1999 ve İsrail 1998; Volgograd-1999, Romanya-1996 sivrisinek izole, Kenya-1998 ve Senegal-1993; Azerbaycan-1967 ve Romanya 1996). Daha fazlası genetik olarak benzer türlerden kaynaklanan 3 büyük salgın (Batı Nil-Romanya-1996, Batı Nil-New York-1999 ve Batı Nil Volgograd-1999) Batı Nil virusunun sirkölasyonundaki genişliğe işaret etmektedir. Üç şehirin hepsi; Bükreş, New York ve Volgograd geniş su kütlelerinin yakınında, kuş

göç yolları üzerinde lokalize olmuştur ve tümü salgının olduğu yıllarda alışılmadık bir şekilde yazı kurak geçirmişlerdir (33).

Tüm bu veriler göz önüne alındığında; coğrafik açıdan oldukça kritik bir konumda bulunan ülkemiz hem ekolojik şartlar ve ülkede mevcut sivrisinek dinamikleri hem de göçmen kuşların göç yolları üzerinde bulunması açısından sözkonusu hastalığa karşı oldukça açık bir durumda bulunmaktadır. Ayrıca bir turizm ülkesi olması ve ithalat-ihracat yoğunluğu da dikkate alındığında riskin boyutu büyümektedir.

Bu nedenlerle Türkiye'nin en büyük insan popülasyonun toplandığı bir şehir olması açısından İstanbul'da sivrisinekler üzerinde başlatılmış olan bu tarama çalışmalarına devam edilmesi ve çalışma kapsamının ileride genişletilerek Batı Nil virusu taramalarının insan ve kuş kan örneklerinde de yürütülmesi ve çalışmanın Türkiye geneline yayılması tarafımızdan önerilmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. American Ornithologist' Union. Check-list of North American birds. 7th ed. Washington: The Union, 1998.
2. Anderson J.F., Andreadis T.G., Vossbrinck C.R., Tirrell S., Wakem E.M., French R.A.: Isolation of West Nile virus from mosquitoes, crows, and a Cooper's Hawk in Connecticut. *Science*, 286:2331-3, 1999.
3. Anderson J. F., Rahal J. J.: Effecicay interferon -2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *A19*;8:107-8, 2002.
4. Baqar S., Hayes C. G., Murphy J. R., Watts D.M.: Vertical transmission of West Nile virus by *Culex* and *Aedes* species mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg.*,48:757-62, 1993.
5. Barnard D.R.:West Nile Disease and Its Control. *Pesticide Outlook*, 14 (2): 76-79, 2003.
6. Beaty B. J., Marquardt W. C. 1996. The biology of disease vectors. University Press of Colorado, Colorado, USA, s.632, 1999.
7. Becker N., Petric D., Zgomba M., Boase C., Dahl C., Lane J., Kaiser A.: Mosquitoes and their control. *Biology of Mosquitoes* 9:27, Medical Importance of Mosquitoes 29-39. Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, 2003.
8. Ben-Nathan D.: Stress and infectious disease. *Israeli Journal of Veterinary Medicine*, 49:105-12, 1994.
9. Berthet F. X., Zeiler H. G., Drouet M. T., RauzierJ., Digoutte J. P., Deubel V. : Extensive nucleotide changes and deletions within the envelope glycoprotein gene of Euro-African West Nile viruses. *J Gen Virol*, 78:2293-7, 1997.
10. Brandt A. L., Martyak N., Westhoff J., Kang C.: West Nile Virus. *Military Medicine*, 169: 261-264, 2004.
11. Bruce-Chwatt L. J.: Mass travel and imported diseases. *Ann. Soc. Beige Med. Trop.* 53: 77-88, 1978.
12. Bruce-Chawatt L.J., Zulueta J.: The rise and fall of malaria in Europa. A historico-epidemiological study. University press, Oxford, s.240 , 1980.
13. Burke, D. S., and Nisalak A.: Detection of Japanese encephalitis virus immunoglobulin M antibodies in serum by antibody capture radioimmunoassay, *J. Clin. Microbiol.* 15:353–361, 1982.

14. Burke D. S., Monath T. P.: Flaviviruses. In: Knipe, DM, Howley, PM, eds. *Fields Virology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; s:1043-1126, 2001.
15. Calisher C. H., Maness K. S. C., Lord R. D., Coleman P. H.: Identification of two South American strains of eastern equine encephalomyelitis virus from migrant birds captured on the Mississippi Delta. *Am J Epidemic*], 94:172-8, 1971.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis-New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 48:845-9, 1999.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Update: West Nile-like viral encephalitis-New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 48:890-2, 1999.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Investigation of blood transfusion recipients with West Nile Virus infections. *MMWR*. 51-823, 2002.
19. Centers for Disease Control and Prevention: Possible West Nile virus transmission to an infant through breast-feeding: Michigan, 2002. *MMWR* 51-877-8, 2002.
20. Centers for Disease Control and Prevention: West Nile Virus infection in organ donor and transplant recipient. *MMWR*. 51-790, 2002.
21. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E.: Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis.*, 7:675-8, 2001.
22. Chunikhin S. P. : Introduction to arbovirus ecology (in Russian). *Med Virusol (Moskva.)*, 21:7-88, 1973.
23. Crise B., Lanciotti R. S., Volpe K. E., Crabtree M. B., Scherret J. H., Hall R. A.: West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*, 286:2333-7, 1999.
24. Dauphin G., Zientara S., Zeller H., Murgue B.: West Nile: worldwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol. Microbiol. Infec. Dis.* 27: 343-55, 2004
25. Donald R. B.: West Nile Disease and Its Control. *Pesticide Outlook*. 76-79, 2003.
26. Dupuis A.P., II, Marra P. P., Kramer L. D.: Serologic evidence for West Nile virus transmission in Jamaica, West Indies. *Emerg Infect Dis*, 9:860-863, 2003.
27. Durand B., Chevalier V., Pouillot R., Labie J., Marendat I., Murgue B., Zeller H., Zientara S.: West Nile Outbreak in horses in southern France: results of a serosurvey. *Emerg Infect Dis*, 8: 777-782, 2002.

28. Ernek E., Kozuch O., Nosek J., Teplan J., Folk C.: Arboviruses in birds captured in Slovakia. *Journal of Hygiene, Epidemiology and Immunology (Prague)*, 21:353-9, 1977.
29. Estrada-Franco J., Navarro-Lopez R., Beasley D., Coffey L., Carrara A. S., Rosa A. T., Clements T., Wang E., Ludwig G., Cortes C., Ramirez P. P., Tesh R. B., Barrett A., Weaver S. C.: West Nile virus in Mexico: evidence of widespread circulation since July 2002. *Emerg Infect Dis*, 9:1604-1607, 2003.
30. Fedorova T. N., Stavskiy A. V.: Latent infection of wild ducks with Omsk hemorrhagic fever and West Nile viruses (in Russian). In: Chumakov M. P., editor. *Aktualnye prolemy virusologii profilaktiki virusnykh zabolevaniy*. Moskva: Inst Poliomiell Virus Enc, p. 226, 1972.
31. Garmendia A. E., Van Kruiningen H. J., French R. A.: The West Nile virus: its recent emergence in Nort America. *Microbes Infect*, 3:223-229, 2001.
32. Giladi M, Metzkor-Cotter E, Martin DA, Siegman-Igra Y, Korczyn AD, Rosso R.: West Nile encephalitis in Israel, 1999: the New York connection. *Emerg Infect Dis.*, 7:659-61, 2001.
33. Han L. L., Popovici F., Alexander JR. J. P., Laurentia V., Tengelsen L. A., Cernescu C.: Risk factor s for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania 1996. *J Infect Dis*, 179:230-233, 1999.
34. Hayes E.B., Komar N., Nasci R.S., Montgomery S.P., O'Leary D.R., Campell G.L.: Epidemiology and Transmission Dynamics of West Nile Virus Disease. *Emerg Infect Dis*. 11: 1167-1173, 2005.
35. Heinz, F. X., Collett M. S. , Purcell R. H., Gould E. A., Howard C. R., Houghton M., Moorman J. , Rice C. M., Thiel H.-J. : Family: Flaviviridae, 859–878, 1999. In M. H. V. Van Regenmortel, C. M. Fauquet, D. H. L.Bishop, E. B. Carstens M. K. Estes, S. M. Lemon, J. Maniloff, M. A. Mayo, D. J. McGeoch, C. R. Pringle, and R. B. Wicker (ed.), *Virus taxonomy:classification and nomenclature of viruses*. 7th report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, Inc., San Diego, Calif.
36. Highton, R. B., and Someren E.C. C.: The transportation of mosquitoes between international airports. *Bull. W. H. O.* 42: 334-335, 1970.
37. House, J. A., Turell M. J., Mebus C. A.: Rift Valley fever: Present status and risk to the western hemisphere. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 653: 233-242, 1992.

38. Hubaiek Z., Halouzka J.: Arthropod-borne viruses of vertebrates in Europe. *Acta Scientiarum Naturalium Brno*, 30:1-95, 1996.
39. Hubaiek Z., Halouzka J.: West Nile fever-a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.*, 5:643-50, 1999.
40. Hurlbut H. S.: West Nile virus infection in arthropods. *AmJTropMedHyg*; 5:76-85, 1956.
41. Iwamoto M., Jernigan D. B., Guasch A.: Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med*, 348:2196-2203, 2003.
42. Johnson, B. K., and Chanas A. C.: The potential for the spread of arboviruses into new areas and for their subsequent persistence. *Abs. Hyg. Corn. Dis.*56: 165-180, 1981.
43. Kauffman E. B., Jones S. A., Dupuis II A. P., Ngo K. A., Bernard K. A., Kramer L. D.: Virus detection protocols for West Nile virus in vertebrate and mosquito species. *J. Clin. Microbiol.* 41: 3661-3667, 2003.
44. Karabatsos N, editor. International catalogue of arboviruses, including certain other viruses of vertebrates. 3rd ed., and Supplements 1986-98. San Antonio (TX.): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1985.
45. Kettle D. S.: Medical and Veterinary Entomology. CAB International, 2nd ed., Oxon, UK, s.725,1995.
46. Komar O., Robbins M. B., Klenk K., Blitvich B. J., Burkhalter K. L., Gubler D. J., Gonzalvez G., Pena C. J., Peterson A. T., Komar N.: West Nile virus transmission in resident birds, Dominican Republic. *Emerg Infect Dis* 9: 1299-1302, 2003.
47. Kostyukov M. A., Alekseev A. N., Bulychev V. P., Gordeeva Z. E.: Experimental infection of *Culex pipiens* mosquitoes with West Nile virus by feeding on infected *Rana ridibunda* frogs and its subsequent transmission (in Russian) *Med Parazitol (Mosk)*, 6:76-8, 1986.
48. Kunkel K.E., Novak R.J., Lampman R.L., Gu A. W.: Modeling the impact of variable climatic factors on the crossover of *Culex restuans* and *Culex pipiens* (diptera: *Culicidae*), vectors of west nile virus in illinois. *Am J Trop Med Hyg.*, 74(1): 168-173, 2006.
49. Lanciotti R. S., Roehrig J. T., Deubel V., Smith J., Parker M., Steele K.: Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*, 286:2333-2337, 1999.

50. Le Guenno B., Bougermouh A., Azzam T., Bouakaz.:A deadly virus? Lancet 348:1315, 1996.
51. Lehan M. J.: Biology of blood sucking insects. Harper Collins Academic, London, UK, s.288, 1991.
52. Lord R. D., Calisher C. H.: Further evidence of southward transport of arboviruses by migratory birds. Am J Epidemiol, 92:73-78, 1970.
53. Lundstrom J. O.: Mosquito-Borne Viruses in Western Europe: A Review', JVE, 24(1): 1:39, 1999
54. Lvov D. K., Klimenko S. M., Gaidamovich S. Y.: Arboviruses and arbovirus infections (in Russian) Medicina (Moskva.), 1-335, 1989.
55. Lyle R. P., Martin A. A.: West Nile Virus: A Primer for the Clinician. Annals of Internal Medicine, 137(3): 173-177, 2002.
56. Mailles A., Dellamonica P., Zeller H., Durand J. P., Zientara S., Goffette R., Gloaguen C., Armengaud A., Schaffner F., Hars J., Chodorge E., Barbat J.: Human and equine West Nile virus infections in France, August-September. Eurosurveillance Wkly 7:43, 2003.
57. Malkinson M., Banet C., Weisman Y., Pokamunski S., King R., Drouet M. T.: Introduction of west nile virus in the Middle East by migrating white storks. Emerg. Infec Dis.. 8:392-397, 2002.
58. Malkinson M., Banet C.:The roles of birds in the ecology of West Nile virus in Europe and Africa. Curr. Top. Microbiol Immunol. 267:309-22, 2002
59. Martin D. A., Biggerstaff B. J., Allen B., Johnson A. J., Lanciotti R. S., Roehrig J. T.: Use of immunoglobulin m cross-reactions in differential diagnosis of human flaviviral encephalitis infections in the United States. Clin Diagn Lab Immunol., 9:544-9, 2002.
60. McIntosh B. M., Jupp P.G., Dos Santos I., Meeneham G.M.: Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with Culex (Culex) univittatus Theobald as vector, A Afr Sci. 72:295-300, 1976.
61. Millicent E., Schmit K., Hagiwara Y., Anand M., Backenson P.B., Gotham I., Kramer L.: Dead crow density and West Nile virus monitoring, New York. Emerg Infec Dis. 11: 1370-1375, 2005
62. Monath, T. P., Nystrom R. R. , Bailey R. E., Calisher C. H., Muth D. J.: Immunoglobulin M antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of St. Louis encephalitis. J. Clin. Microbiol. 20:784-790, 1984.

63. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ.: Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999 results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*, 358:261-4, 2001.
64. Murgue B., Zeller H., Deubel V.: The ecology and epidemiology of West Nile in Africa, Europe and Asia. *Curr Top Microbiol: Japanese Encephalitis and West Nile Viruses* 267: 195-222, 2002.
65. Nash D., Mostashari F., Fine A., Miller J., O'Leary D., Murray K.: et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med.*, 344:1807-1814, 2001.
66. Nir Y., Goldwasser R., Lasowski Y., Avivi A.: Isolation of arboviruses from wild birds in Israel. *Am J Epidemiol*, 86:372-378, 1967.
67. O'leary D. R., Nasci R. S., Campbell G. L., Marfin A. A.: West Nile virus activity-United States, 2001. *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep* 51: 497-501, 2002.
68. Palmer R. S., editor. *Handbook of North American Birds. Vol.2* New Haven (CT): Yale University Press, 1976.
69. Peiris J. S. M. , Amerasinghe F. P.: West Nile fever. In: Beran GW, Steele JH, editors. *Handbook of zoonoses. Section B: Viral*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press,. p. 139-48, 1994.
70. Platonov A. E., Shipulin G. A., Shipulina A. Y., Tyutyunnik E. N., Frolochkina T. I., Lanciotti R. S., Yazyshina S., Platonova O. V., Obukhov I. L., Zhukov A. N., Vengerov Y. Y., Pokrovskii V. I.: Outbreak of West Nile virus infection , Volgograd region, Russia, 1999. *Emerg Infec Dis* 7: 128-132, 2001.
71. Rappole J.H., Derrickson S.R., Hubalek Z.: Migratory birds and spread of West Nile virus in Western Hemisphere. *Emerg. Infec. Dis.* 6:319-28, 2000.
72. Reeves W. C., Hammon W. M.: Epidemiology of the arthropod-borne viral encephalitides in Kern County, California, 1943-1952. *University of California Publications in Public Health. Vol 4.* Berkeley (CA):University of California Press; 1962.
73. Reeves W. C., Hardly J. L., Reisen M. K., Milby M. M.: Potential effect of global warming on mosquito borne arboviruses, *J Med Entomol*, 310:323-332, 1994
74. Reiter P.: Weather, vector biology and arboviral recrudence. Ed: Monath, T. P., *Arboviruses: epidemiology and ecology. Vol.1*, s.245-255, CRC Press, Boca Raton, FL, 1998.

75. Rodhain F., Petter J. J., Albignac R., Coulanges P., Hannoun C.: Arboviruses and lemurs in Madagascar: experimental infection of *Lemur fulvus* with yellow fever and West Nile viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 34:816, 1985.
76. Roehrig, J. T.: Arboviruses, p. 356–373. In S. Specter, R. L. Hodinka, and S. A. Young (ed.), *Clinical virology manual*, 3rd ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1999.
77. Ryan J., Dave K., Emmerich E., Fernandez B., Turell M., Johnson J., Gottfried K., Burkhalter K., Kerst A., Hunt A., Wirtz R., Nasci R. : Wicking Assays for the Rapid Detection of West Nile and St. Louis Encephalitis Viral Antigens in Mosquitoes (Diptera: Culicidae) ; *J. Med. Entomol.* 40(1): 95-99, 2003.
78. Savage H. M., Ceianu C., Nicolescu G., Karabatsos N., Lanciotti R., Vladimirescu A.: Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania 1996, with serologic and molecular characterization of a virus isolate from mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg.*, 1999.
79. Schaechter M. , Medoff G., Einstein B. I. ,: *Microbial Disease*. Ed: Satterfield T. S., *Mechanisms of Microbial Diseases*. Second Edition s.390-393, 420-424, Williams & Wilkins, Baltimore, 1993.
80. Semenov B. F., Chunikhin S. P., Karmysheva V. Y., Yakovleva N. I.: Studies of chronic arbovirus infections in birds. 1. Experiments with West Nile, Sindbis, Bhanja and SFS viruses (in Russian). *Vestnik Akademii Medicinskikh Nauk SSSR (Moskva)*, 2:79-83, 1973.
81. Serosurveys for West Nile virus infection—New York and Connecticut Counties, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 50:37-39, 2001.
82. Smithburn K.C., Hughes T.P., Burk A.W., Paul J.H.: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am. J Trop Med Hyg.*, 20: 471-92, 1940.
83. Smithburn K.C., Taylor R.M., Rizk F., Kader A.: Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt. *Am J Trop Med Hyg.*, 3:9-18, 1954.
84. Steele K. E., Linn M. J., Schoepp R. J., Komar N., Geisbert T.W. , Manduca R. M.: Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City. *Vet Pathol.*, 37:208-224, 2000.
85. Tardei, G., Ruta S., Chitu V., Rossi C., Tsai T. F., Cernescu C.: Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile virus infections. *J. Clin. Microbiol.* 38:2232–2239, 2000.

86. Taylor R. M., Work T. H., Hurlbut H. S, Rizk F. : A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg*, 5:579-620, 1956.
87. Tsai T. F., Popovici F., Cernescu C., Campbell G. L., Nedelcu N. I.: West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet*, 352:767-771, 1998.
88. Watson G. E., Shope R. E., Kaiser M. N.: An ectoparasite and virus survey of migratory birds in the eastern Mediterranean. In: Cherepanov IA, editor. *Transcontinental connections of migratory birds and their role in the distribution of arboviruses*. Novosibirsk, Russia: Nauka, s. 176-180, 1972.
89. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan C, Phillips M, Bresnitz E.: Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey. *2000 Emerg Infect Dis.*, 7:654-658, 2001.
90. West Nile virus surveillance and control: an update for healthcare providers in New York City. New York Department of Health. *City Health Information* ; 20, 2001
91. Work T. H., Hurlbut H. S., Taylor R. M.: Indigenous wild birds of the Nile Delta as potential West Nile virus circulating reservoirs. *Am J Trop Med Hyg*, 4:872-878, 1955.
92. Work T. H., Lord R. D.: Trans-gulf migrants and the epizootiology of arboviruses in North America. In: Cherepanoz I. A., editor. *Transcontinental connections of migratory birds and their role in the distribution of arboviruses*. Novosibirsk, Russia: Nauka, p. 207-214, 1972.
93. Zanutto P. M. de A., Gould E. A., Gao G. F., Harvey P. H., Holmes E. C.: Population dynamics of filaviruses revealed by molecular phylogenies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:548-553, 1996.

9. ÖZGEÇMİŞ

02.01.1976 tarihinde İstanbul'da doğdu. İlkokulu Faik Reşit Unat İlkokulu'nda, orta okul ve liseyi Erenköy Kız Lisesi'nde tamamladı. 1997 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi kimya bölümünden mezun oldu. 2003 yılının Ekim ayında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.

Yüksek lisans çalışmaları esnasında tez konusu olan Batı Nil virusu hastalığı hakkında Amerika ve Avrupa'da çok sayıda saha çalışmasına ve konferansa katıldı. Ayrıca benzer çalışmaları yürüten enstitüler, üniversiteler ve sivrisinek kontrol birlikleri ile irtibata geçerek bu birimlerin deneyimlerini paylaşmak için ziyaretler yaptı ve uygulamalı Batı Nil virusu çalışmalarına katıldı.

2004-2006 yılları arasında bu şekilde katıldığı çalışma ve konferanslar:

- Ekim 2004, EMCA (European Mosquito Control District) Konferansı, Hırvatistan
- Mart 2005, NorthWest Mosquito Control District Ziyareti ve Saha Çalışmaları, Amerika
- Mart 2005, Coachella Valley Mosquito Control District Ziyareti ve Saha Çalışmaları, Amerika
- Nisan 2005, AMCA (American Mosquito Control Association) Konferansı, Kanada
- Ağustos 2005, KABS (Alman Sivrisinek Kontrol Birliği) Batı Nil Virüsü eğitimi, Almanya
- Nisan 2006, SOVE (Society of Vector Ecology) Konferansı, Yunanistan