

BATI NIL ENSEFALİTİ VE TÜRKİYE DENEYİMİ

Doç. Dr Selma Tosun
İzmir Bozyaka EAH

Batı Nil Virüsü (BNV) artropotlarla bulaşan
bir Arbo virüs

Arbovirüsler: *Togaviridae*, *Flaviviridae*,
Bunyaviridae, *Rhabdoviridae* ,*Reoviridae*
virüs ailelerinde yer alan 500'den fazla
virüs yer almakta

***Flaviviridae* ailesi:** Batı Nil virüsü; Dengue,
Japon ensefaliti virüsü, kene ensefaliti virüsü
ve sarı humma virüsleri

Batı Nil virüsü insan, köpek, at, kuşlarda hafif ateşli hastalıklardan menenjit, ensefalit veya ölüme kadar uzanan farklı klinik tablolara yol açabilir

Etkenin insanlarda ve atlarda neden olduğu nörolojik bozukluklar 1950'li yılların sonlarında bildirilmiş

İlk kez 1937 yılında Uganda'da bir hastada kandan izole edilmiş daha sonra 1999 yılına kadar çok sayıda salgın ve olgu bildirimini yapılmış

Ancak salgınlar arasında uzun zaman aralıkları bulunduğundan önceleri önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmemiş

Son yıllarda özellikle ABD, Asya, Afrika, Orta-Doğu, Balkanlar, Doğu ve Güney-Avrupa'da insanlar, atlar, köpekler ve kanatlı hayvanlarda ölümlerle sonuçlanan BNV enfeksiyonlarına rastlanmakta

1996'da Fas,

1998'de İtalya,

1999'da New York,

2000'de Fransa'da ve İsrail'de

viral ensefalit salgınları& öldürücü BNV epidemileri !!!

CDC tarafından 1999 yılından sonra Kuzey ve Güney Amerika, Afrika, Orta Doğu, Avrupa ve Asya'dan bildirilen 24.000'den fazla olgu doğrulanmış

1999-2013 arasında CDC, Columbia bölgesinde 39.557 konfirme vaka bildirmiş, bunların 17.463 (%44) 'ü nöroinvaziv vaka

Sonuç olarak Afrika, Asya, Amerika, ve Avrupa 'da bir çok ülkede BNV olguları tespit edilmiş ve epidemilere neden olmuş. Günümüzde de önemi artarak tekrar gündeme gelmiş durumda.

- **Curr Opin Virol. 2014 Jun. Current developments in understanding of West Nile virus central nervous system disease.**
- **Viruses. 2014 March**
- **Int J Environ Res Public Health. 2013 Sep**
- **Curr Pharm Des. 2014**
- **J Vector Borne Dis. 2013 Apr-Jun**
- **Clin Microbiol Infect. 2013 Aug**

ABD'de 2000'de 19, 2001'de 64 insan
olgusu görülmüşken,
2002' de 2946; 2003' de 2866;
2012'de 2873 nöroinvaziv olgu saptanmış
2015 yılı olgu sayıları ;
nöroinvaziv hastalık 1360,
non nöroinvaziv hastalık 700, toplam 2060,
ölüm 119, viremik kan donörü 332

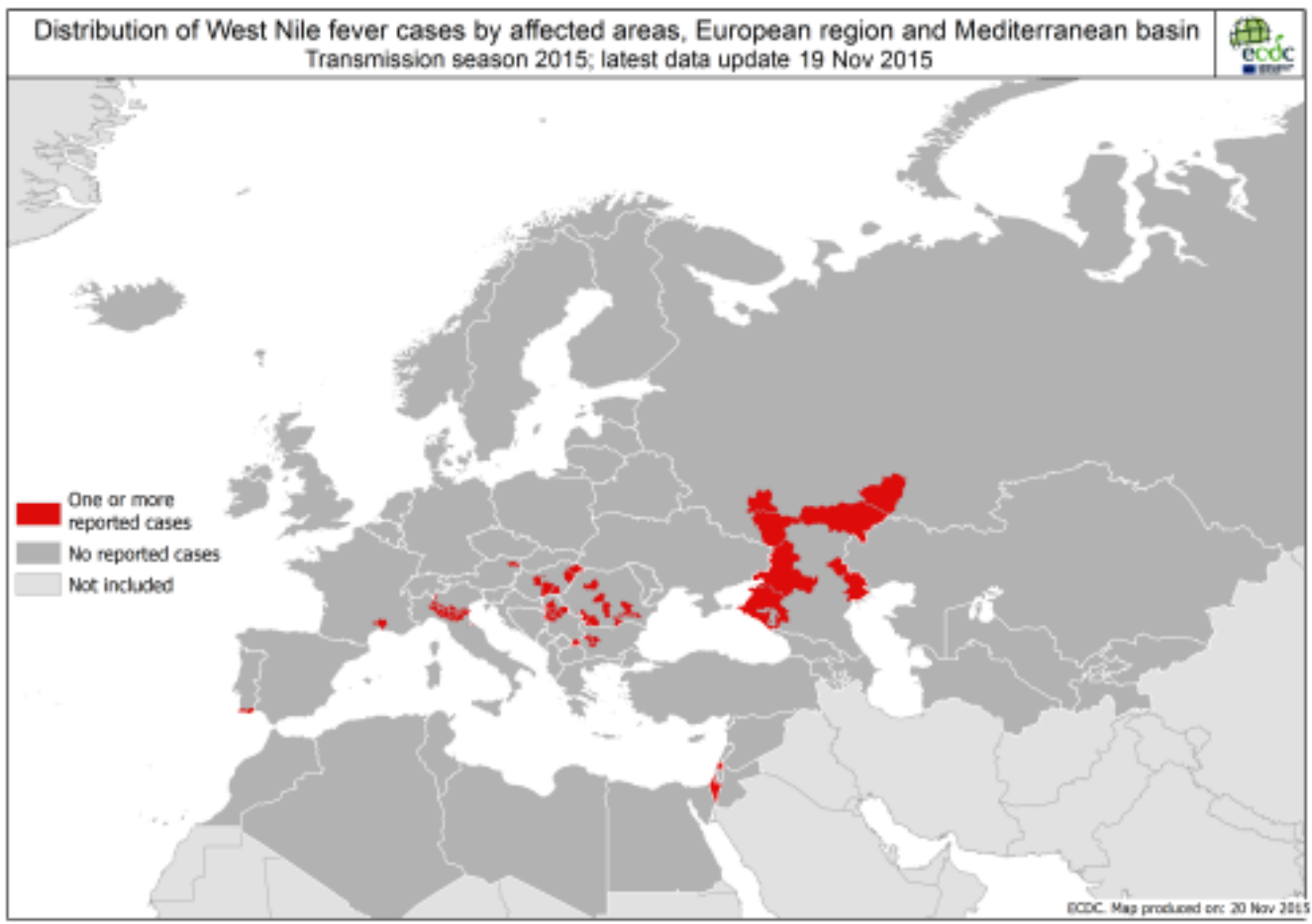
AVRUPA ÜLKELERİNDE DURUM

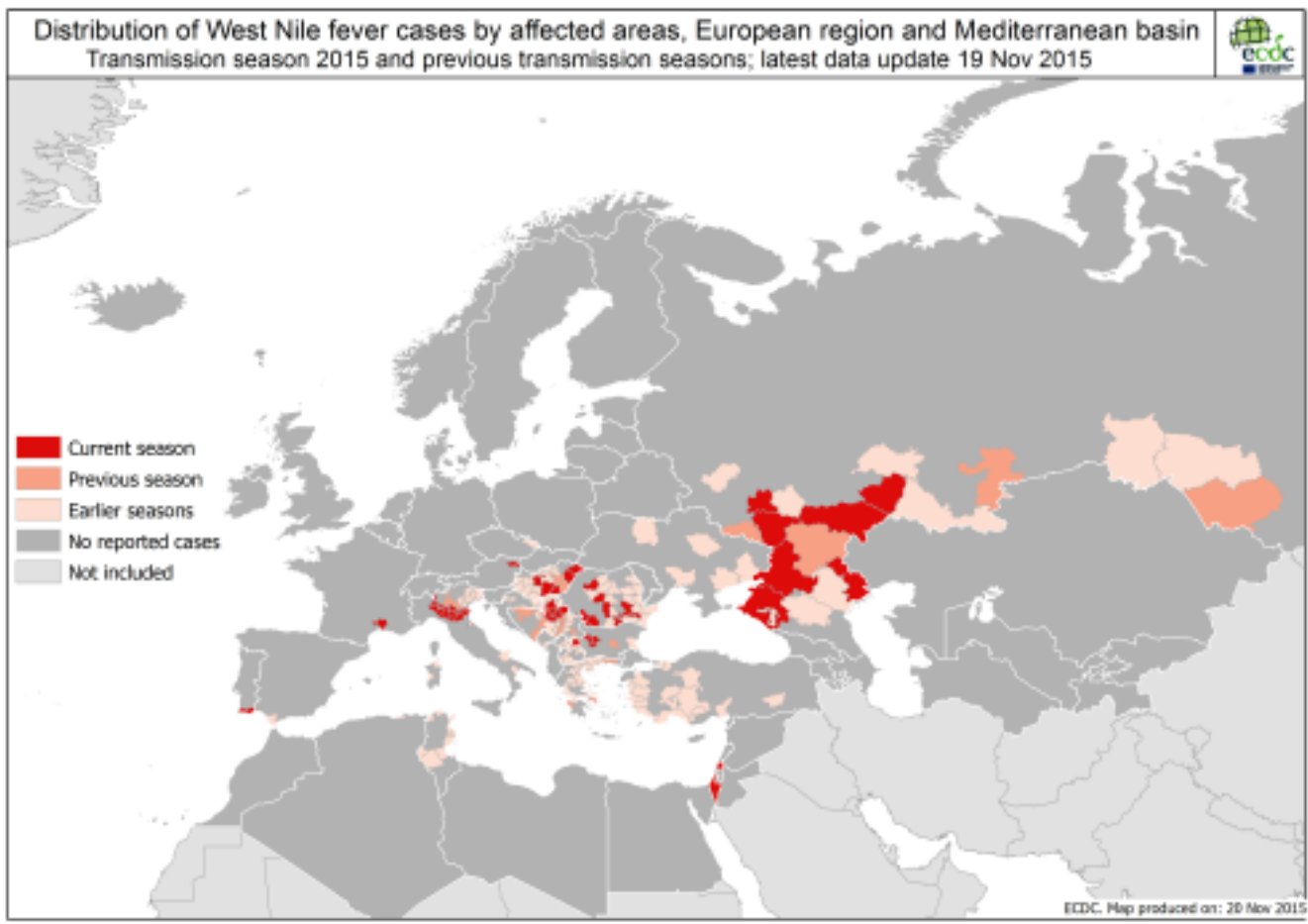
AB ülkelerinde 19 Kasım 2015 itibarıyla

108 olgu,

komşu ülkelerde de 193 olgu bildirilmiş.

Ülkeler İtalya, Romanya, Rusya, İsrail





Ülkemizdeki durum

Ülkemizde insan arbovirüs enfeksiyonlarına ilişkin ilk çalışma, 1964 yılında Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsünden Heperkan Y ve arkadaşları ile John Hopkins üniversitesinin ortaklaşa olarak yaptığı çalışma:

İzmir, Erzurum, Adana ve Diyarbakır illerinde **beş yaş altı, 6-15 yaş ve 16 yaş** üstü olmak üzere üç gruptan toplam 559 serum örneğinde hemaglutinasyon inhibisyon yöntemiyle Batı Nil virüsü veya buna yakın bir virüsle meydana gelen bir hastalığın ülkemizde de olduğu belirlenmiş

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Befik Saydam Merkezi Hıfzısıhha
Enstitüsü

TÜRK
HİJİYEN ve TECRÜBİ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXIV — Sayı : 2
(1964)

TURKISH JOURNAL OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

•

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

•

TURKISCHER ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK. HİJ. TEC. BİYOL. DERG.

Vol : XXIV — No. 2

Ankara — 1964

İşlenmektedir. Batı Nil virusuna karşı yapılan HI testi Adana'da 57 % , Diyarbakır'da 40 % başarı netice vermiştir. Buna göre bazı çevrelerde hastalığa tutulma nisbetinin (attack rate) yüksek olduğu görülmektedir. Hastalığın mevcudiyetine kesin olarak hükmedebilmek için sivrisineklerden ve klinik olarak tesbit edilebilen hastaların kanından virus tecridine ihtiyaç vardır. Memleketimizde hastalık sebebiyle mecburi bulacağı hastalıklar listesinde bulunmadığından bu güne kadar klinik olarak görüldüğüne dair bir delil yoktur. Bu tip hastalıkların da bu listede yer almasının faydeli olacağı kanaatindeyiz.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - H.W. PRICE,
Lee, K.W., Gunkel, W.P. and O'Leary, W. The virulence of WN virus and their application to a group B Arbo virus vaccine.
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene May 1951.
- 2 - A.B. ARI,
İnsanda Hastalık Anıtı Olduğu Tesbit Edilen Sivrisineklerin 25 e yakın yeni türleri, Türk Bil. ve Tec. Bilim Dergisi 1950, XXX/1-167
- 3 - M. AKYOL,
İnsanda Bulacağı Hastalıkların Kontrolü, 1965
- 4 - K. ONUL,
Enfeksiyon Hastalıkları, 1962
- 5 - T.M. RIVERS ve E.L. HORSFALL,
Viral and Rickettsial Infections, 1966

Daha sonra yapılan değişik saha çalışmalarıyla Batı Nil virüsünün ölkemizde olduğuna ilişkin serolojik kanıtlar bulunmuş.

İnsan vakası olarak değerlendirilebilecek bir olgu sunumunda kemik iliği transplantasyonu sonrasında nedeni açıklanamayan yüksek ateş ve nörolojik bulguların ortaya çıkması sonucu değerlendirilerek kanda BNV RT-PCR pozitif olarak saptanan bir olgu mevcut

Arpacı F, Çetin T, Kubar A ve ark. West Nile Virüs infection in a patient with acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2009; 94

Bir serolojik çalışmada da 87 nedeni bilinmeyen merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olgunun değerlendirilmesi sonucu iki olgu (%2.3) muhtemel BNV enfeksiyonu olarak tanımlanmış

Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D ve ark. Ankara Bölgesinde Nedeni Bilinmeyen Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Batı Nil Virüsünün Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:255-62.

ÜLKEMİZDE BİLDİRİLEN İLK İNSAN BNV OLGULARI (2010)

Manisa Devlet Hastanesi & 2010 yılı Ağustos

Yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, konfüzyon, (bazı olgularda aynı zamanda ishal, bulantı-kusma, vücutta döküntü) yakınmalarıyla getirilen, başka bir nedenle açıklanamayan ve ensefaliti düşündüren bulguları olan olgular

Durum İl Sağlık Müdürlüğüne ve Hıfzısıhha Başkanlığına bildirildi, ileri tetkiklerle birlikte saha araştırmalarına başlandı

Olgulardan üçüne kesin BNV tanısı kondu ve doğrulandı

Bunun üzerine vaka tanımı yapıldı ve tüm ülke genelinde olgu varlığı araştırıldı

İlk resmi açıklama ve bildirim

- **08.09.2010:** Sağlık Bakanlığı ve RSHMB resmi açıklama
- **13.09.2010:** Sağlık Bakanlığı, DSÖ'ne bildirim
- **14.09.2010:** Epi South'a bildirim (Balkan ve Akdeniz ülkeleri)

ÜLKEMİZDE BNV OLGULARI

2010 yılında

– 47 vaka

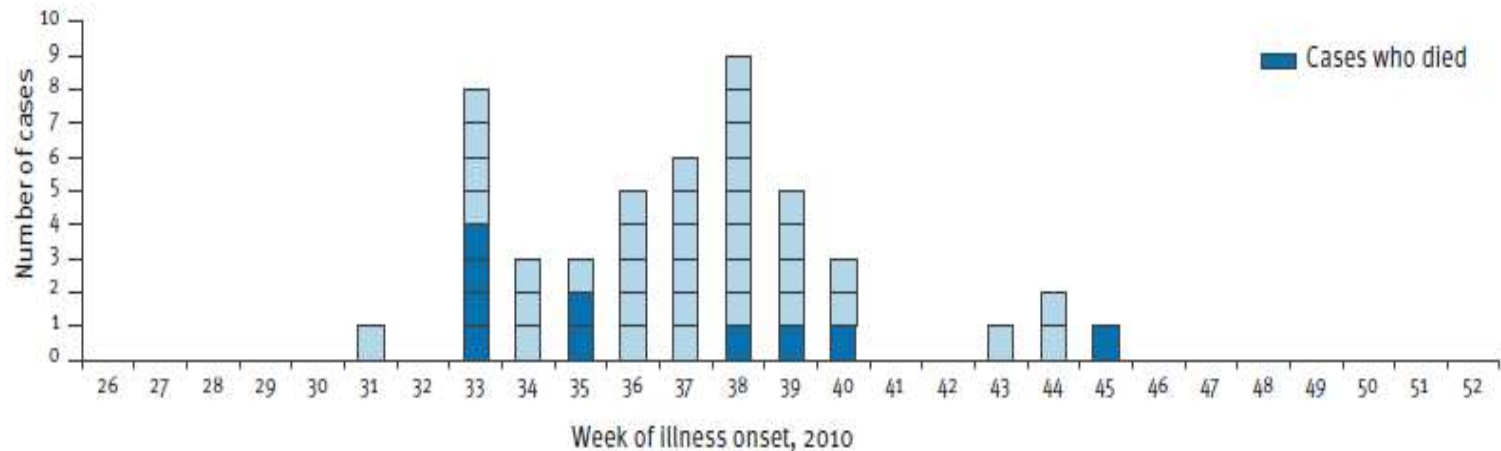
– 10'u ölüm

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

H Kalaycoglu (h.kalaycoglu@hotmail.com)¹, G Korukluoglu¹, A Ozkul², O Oncul¹, S Tosun³, O Karabay⁴, A Gozalan¹, Y Uyar¹, D Y Caglayik¹, G Atasoylu⁵, A B Altas¹, S Yolbakan¹, T N Ozden⁵, F Bayrakdar¹, N Sezak³, T S Pelitli⁶, Z O Kurtcebe⁶, E Aydin⁶, M Ertek¹

FIGURE 1

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



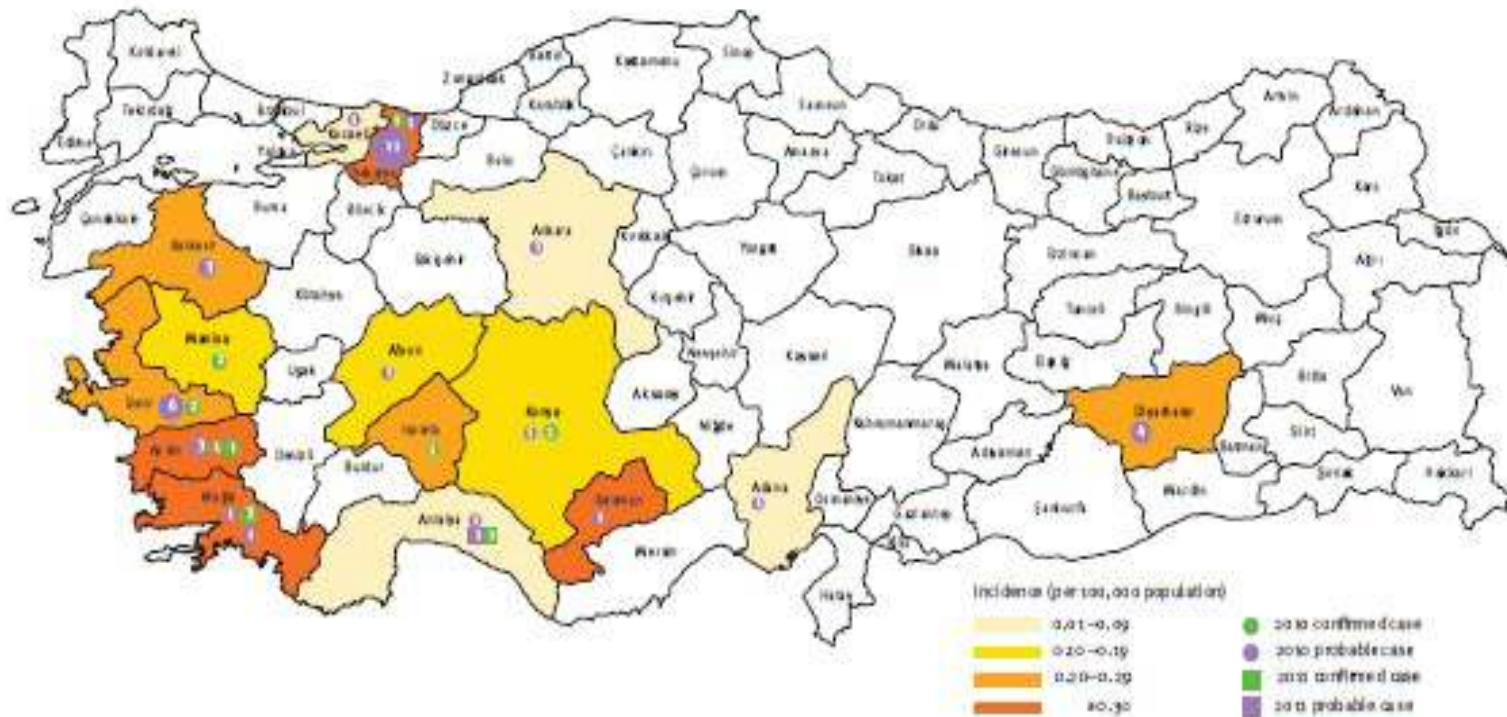
Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011

H Kalaycıoğlu (h.kalaycıoğlu@hotmail.com)¹, G Korukluoğlu¹, A Özkul², O Oncul¹, S Tosun³, O Karabay⁴, A Gozalan¹, Y Uyar¹, D Y Çağlayık¹, G Atasoylu⁵, A B Altas¹, S Yolbakan¹, T N Özden⁵, F Bayrakdar¹, N Sezak³, T S Pelitli⁶, Z Ö Kurtcebe⁶, E Aydın⁶, M Ertek¹

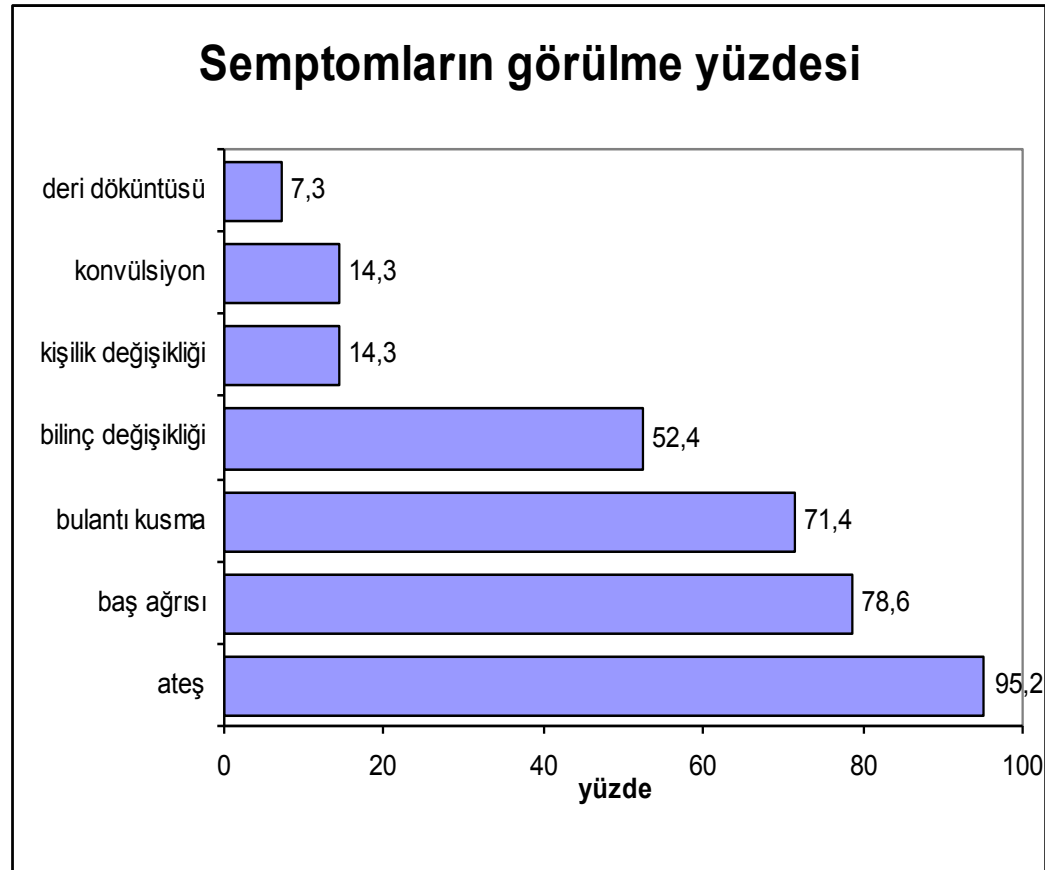
Age group (years)		
<20	8	0.10
20–29	3	0.07
30–39	1	0.03
40–49	6	0.19
50–59	8	0.33
60–69	4	0.28
70–79	12	1.29
≥80	5	1.63
Province of residence		
Ankara	1	0.02
Adana	1	0.05
Antalya	1	0.05
Kocaeli	1	0.06
Afyon	1	0.14
Konya	3	0.15
Manisa	2	0.15
Izmir	8	0.21
Isparta	1	0.24
Balıkesir	3	0.26
Diyarbakir	4	0.26
Aydın	4	0.41
Karaman	1	0.43
Mugla	4	0.50
Sakarya	12	1.39
Total	47	0.19

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

H Kalaycoglu (h.kalaycoglu@hotmail.com)¹, G Korukluoglu¹, A Ozkul², O Oncul¹, S Tosun³, O Karabay⁴, A Gozalan¹, Y Uyar¹, D Y Caglayik¹, G Atasoylu⁵, A B Altas¹, S Yolbakan¹, T N Ozden⁵, F Bayrakdar¹, N Sezak³, T S Pelitli⁶, Z O Kurtcebe⁶, E Aydin⁶, M Ertek¹



Türkiye genelindeki olgular (1)



Türkiye genelindeki olgular (2)

- Tüm olgular hastaneye yatırıldı ve dört tanesi yoğun bakım ünitesinde izlendi.
- En sık saptanan bulgu ateşti (n:40),
baş ağrısı (n:34),
bulantı/kusma (n:30),
bilinç değişikliği (n:23),
konvülsiyon (n:6),
bayılma (n:5) idi

Manisa 2010 olguları (1)

Toplam olgu sayısı 12

- Yaş ortalaması 52 (18-86) yıl, median yaş 54 yıl olup hiçbirinde kan transfüzyonu öyküsü yoktu
- Dört olgu kırsal diğerleri şehir merkezinden gelen olgulardı

Manisa 2010 olguları (2)

- Olgular yüksek ateş, başağrısı, bilinç bulanıklığı, konfüzyon (bazı olgularda aynı zamanda ishal, vücutta döküntü) yakınmalarıyla getirilen, başka bir nedenle açıklanamayan ve ensefaliti düşündüren bulguları olan hastalardan oluşmaktaydı.

Manisa 2010 olguları (3)

- Oniki şüpheli olgudan dokuzunda bulantı-kusma ve yüksek ateş, sekizinde halsizlik ön planda olup bilinç bulanıklığı hemen tüm olgularda gözlemlendi.
- Altı olguda senkop/konvülziyon, üç olguda mental durum değişikliği söz konusu olup yedi olguda en az bir tane altta yatan hastalık mevcuttu.

Manisa 2010 olguları (4)

Şüpheli olgulardan hastaneye yatışın ilk gününde ve daha sonra 8-14 veya 21. günlerde serum örnekleri alınarak ELISA ve IFA ile Batı Nil virüsüne (BNV) karşı oluşan IgM ve IgG Ab'larının varlığı arandı; ayrıca Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi ile (PRNT) spesifik nötralizan antikörler araştırıldı.

Manisa 2010 olguları (5)

Şüpheli 12 olgudan yedisi (% 60) 1-57 gün içinde ex oldu.

Olguların biri acil serviste, altısı YBÜ'de yatarken (bu olgulardan biri yatıştan sonraki ilk 18 saat içinde) ex olmuştu.

Ölen iki olgu ile taburcu olan bir olguda (toplam üç olgu) BNV pozitifliği saptanmış olup PRNT ile BNV doğrulanmıştı.

Manisa 2010 olguları (6)

Olgulardan üçü antipsikotik tedavi görüyordu ve üçü de ex oldu. Bunlardan ikisi (erkek) acil servise geldiklerinde sıcak çarpması tablosu ile gelmişlerdi ve biri henüz acil serviste iken diğeri de 24 saat içinde ex oldu.

Manisa 2010 olguları (7)

- Bu erkek olgulardan biri saatlerce sıcak havada bekledikten sonra acile getirilmişti.
- Bir başka erkek olgu asker olup yine saatlerce sıcakta beklemiş bir olguydu ve yine acil serviste ex oldu (bu olgunun ayrıca konjenital kalp kapakçığı sorununun da olduğu öğrenildi).
- Üçüncü erkek olgu demiryolu işçisi olup acile getirilmeden önce 20 km kadar sıcak havada demiryolu ray kontrolü yaptığını belirtmişti ve sıcak çarpması tablosu şeklinde getirildi.

Manisa 2010 olguları (8)

İki bayan olgu da tarlada saatlerce sıcakta çalışmış olan ve tarlada bayılma nedeniyle getirilen olgulardı.

Üçü erkek ikisi kadın toplam beş olguda da aynı zamanda sıcak çarpması bulguları da vardı (bu olgularından biri Acil Serviste, ikisi serviste yatarken ex oldu, ikisi ise daha sonra taburcu oldu).

Manisa 2010 olguları (9)

Şüpheli olan toplam 12 olgudan üçünde kesin BNV pozitifliği saptandı.

Bununla birlikte Acil serviste ya da Yoğun bakımda/serviste yatarken erken dönemde (henüz örnek alınamadan) yaşamını kaybeden olgularda BNV olup olmadığı kanıtlanamadı ama reddedilemedi de !!

BNV Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Bulgular tipik olarak 3-7 gün süren grip benzeri tablo, bel ve baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, titreme, halsizlik, lenfadenopati ve göz ağrısı (retroorbital ağrı) şeklinde kendini gösterir.

Bazı hastalarda farenjit, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal görülebilir.

Daha şiddetli olgularda başağrsı ile birlikte görülen yüksek ateş, vücut kaslarında zayıflık, boyunu dik tutamama, uyuşukluk, zihinsel karışıklık, koma, kas titremeleri, konvülziyonlar ve paralizi gelişebilir. Başağrsı BNV için çoğu zaman önde gelen bulgu olabilir.

SSS tutulumu olduğunda **başağrısından aseptik menenjit ve ensefalite kadar değişen klinik tablolar** görülebilir ve genellikle diğer viral ensefalit tablolarından ayırt edilemez

Nöroinvaziv BNV olgularının %25-35'inde ensefalit bulgusu olmaksızın menenjit görülmektedir.

Kol ve bacak paralizi gibi fokal nörolojik defisitler, optik nörit, ataksi ve ekstrapiramidal belirtiler, konvülsiyon, poliradikülit, myelit, bazen flask paraliziler, mental durum değişikliği, kranial sinir felçleri görülebilir.

Ayrıca **tremor ve hareket bozuklukları** da bildirilmiştir. **BNV'ye bağlı myelit tablosu**, BNV'ye eşlik eden **flask paralizi sendromu** olarak **gözlenebilir** ama menenjit ya da ensefalitten daha az sıklıktadır. Bu sendrom **genellikle akut gelişir**, **duyu kaybı olmaksızın asimetrik şekilde kol ve bacaklarda güçsüzlük veya paralizi** ile seyreder. Ağrı bazen paraliziden önce gelir. Ateş, baş ağrısı veya diğer semptomlar olmaksızın da paralizi görülebilir. Bazen, solunum kaslarının tutulması sonucu akut solunum yetmezliği görülebilir

Az sayıda hastada ense, gövde, kollar veya bacaklarda görülen makülopapüler veya morbiliform döküntüler olabilir. Döküntüler bir hafta kadar devam eder ve kaşıntısızdır. Ayrıca düşük oranda da olsa myokardit, pankreatit ve fulminan hepatit olabildiği bildirilmiştir

Kiři bir kez iyileştikten sonra BNV'e karşı bağışıklığın yaşam boyu sũrdũęũ dũřũnũlmektedir.

Reenfeksiyon gũrũlebilmekle birlikte son derece nadirdir.

2000 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada, 19 BNV enfeksiyonu olgusunda **ateş %90**, **başağrısı %58**, **boyunu dik tutamama %21**, **mental durumda değişiklik %58**, kaslarda zayıflık %42, serebellar anomaliler ise %11 oranında saptanmıştır.

Weiss D, Carr D, Kellachan J, et al. Clinical findings of West Nile Virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey 2000. *Emerg Infect. Dis* 2001; 7: 654-9.

İsrail'de 2000 yılında saptanan 417 BNV olgusunda, hastaneye yatırılan 233 olguda **yüksek ateş %98.3**, **başağrısı %57.9**, koma durumu %16.7, gastro-intestinal semptomlar %18.5, nörolojik semptomlar %9.4 oranında saptanmış; hastalardaki mortalite oranının %14.1 olduğu ve ölen hastaların %87.9'unun 70 ve üzeri yaş grubunda olduğu bildirilmiştir.

Giladi M, Cotter ME, Martin AD, et al. West Nile encephalitis in Israel 1999: The New York connection. Emerg Infect Dis 2001; 7: 659-61.

TANI

- Akla getirmek
 - Endemik bölgelerde
 - Yaz ve sonbaharda (sivrisinek mevsimi)
 - Açıklanamayan ateşli hastalık, ensefalit, menenjit
- Altın standart virüsün kandan izolasyonu
 - Rutinde kullanılmaz
- Seroloji
 - BOS IgM pozitifliği
 - IgM ve IgG'de 4 kat artış
- PCR
 - BOS, doku veya diğer vücut sıvılarında
 - Spesifite yüksek, sensitivite düşük

- İlk RNA tespitinden
 - IgM saptanana kadarki süre 3.9 gün
 - IgG saptanana kadarki süre 7.7 gün
 - IgM'in negatifleşme süresi ortalama 156 gün

- BNV tanılı hastalar
 - Serolojiyle vakaların %45'i
 - Nükleik asit testiyle %58'i
 - İkisinin kombinasyonu ile %94'ü
- Nöroinvaziv hastalık tanısı
 - BOS
 - IgM
 - NAT (%55)
 - Serum NAT %15

Genel olarak yaz sonu-sonbahar başı dönemde açıklanamayan ensefalit veya menenjit olguları görülen 50 yaş üzeri erişkin olgular varsa BNV ve diğer arbovirüs enfeksiyonlarından şüphelenilebilir.

Mortalite oranı %3-15 arasında değişmektedir. Yüksek mortalite genellikle yaşlı insanlarda (50 yaş ve üzeri) görülmektedir

Ne zaman BNV enfeksiyonundan şüphelenelim ?

Mevsimsel döneme uyumlu olarak(sivrisinek döneminde-yani yaz sonu sonbahar başı)bir hastada **açıklanamayan ateşli hastalık, ensefalit, menenjit ve/veya flask paralizi söz konusu olduğunda** BNV enfeksiyonundan şüphelenmek gerekir.Eğer başka insan olguları da varsa veya böyle bölgelere seyahat öyküsü varsa şüphe kuvvetlenir.

BNV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde ilk olarak serumda BNV IgM antikoru istenmelidir. Eğer BOS alınmışsa buradan da IgM istenmelidir.

IgM pozitif bulunursa hasta BNV ile enfekte olarak kabul edilir. Olguların büyük çoğunluğunda (örneğin yakın bir süre önce seyahat hikayesi, ve/veya salgın sırasında orada bulunma gibi bir durum yoksa) plak reduksiyon nötralizasyon test (PRNT) yapılmasına gerek yoktur.

IgM negatif bulunursa akut ve konvelesan dönem serum örnekleri alınarak izlenir.

TEDAVİ

Batı Nil virüs enfeksiyonu tedavisi için halen bilinen etkinliği kanıtlanmış, klasikleşmiş spesifik ve etkin bir tedavi yoktur ; bu nedenle günümüzde temel amaç destek tedavidir.

BNV için atlara yönelik aşı çalışmaları başarılı olmakla birlikte mevcut aşı çalışmaları insanlar için henüz yeterli düzeyde değildir.

Bu nedenle en önemli seçenek bu enfeksiyon hastalığından korunmaktır.

Batı Nil virüs enfeksiyonundan korunmak için alınacak önlemler



KORUNMA (1)

Hastalığın kontrolü aşamasında dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

- Olguların izlenmesi (sürveyans),
- Bireysel riskin azaltılması,
- Sivrisinek larva haritasının bilinmesi ve güncellenmesi,
- Yetişkin sivrisinek kontrolü,
- Atlardaki enfeksiyonun ve kuşlardaki ölümlerin izlenmesi

KORUNMA (2)

Sivrisineklerin yumurta, larva ve pupa dönemleri durgun sularda oluşur, bu nedenle de bu dönemi engellemek için durgun sular, su birikintileri ortadan kaldırılmalıdır.

Larva formunda beslenme alanları ortadan kaldırılamazsa larvaların bulunduğu alanlara larvasid kullanılmalıdır.

Yetişkin dönemdeki sivrisineklerin ise ısırmalarının engellenmesi gereklidir.

ÖZET (1)

- 1) Kuşlar Batı Nil virüsünün primer konakçısıdır, virüs enfekte bir kuşu ısırarak sivrisinekler aracılığı ile daha sonra ısırıkları insan ve hayvanlara bulaşır
- 2)Çoğu olgu enfekte sivrisinek ısırığını takiben görülür
- 3)Çoğu insan olgusunda herhangi bir semptom görülmez.Yaklaşık %25 olguda BNV ateşi diye tanımlanan, genellikle spontan iyileşen, ılımlı bir tablo görülür

ÖZET (2)

4)Enfekte olan kişilerin çok azında (1/250)şiddetli hastalık tablosu veya nöroinvaziv hastalık görülür.

5)BNV enfeksiyonunun spesifik bir tedavisi yoktur

6)En iyi korunma yöntemi sivrisinek ısırıklarından kaçınmaktır.