

## BATI NİL VİRUSU İNFEKSİYONU

### WEST NILE VIRUS INFECTION

Zafer YAZICI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Samsun

**Anahtar Sözcükler:** Batı Nil Virusü, arbovirus, sivrisinekler, ensefalit

**Keywords:** West Nile Virus, arbovirus, mosquito, encephalitis

Geliş: 10 Mart 2004

Kabul: 16 Eylül 2004

## ÖZET

Batı Nil Virusü; insanlar, atlar, kuşlar ve vahşi hayvanlarda çeşitli nörolojik semptomlara neden olan ve artropotlarla bulaşan bir flavivirustur. Virus; Amerika, Asya, Afrika ve Avrupa'da, özellikle Akdeniz'e sınırı olan ülkelerde insanlar ve köpek, at, kuşlar gibi çeşitli hayvanlarda hafif ateşli hastalıklar, meninjit, ensefalit ya da ölümlerin nedenidir. Bu derlemede; virusun etiyolojisi, patogenezi, belirtileri ve tanı yöntemlerinden söz edilmektedir.

## SUMMARY

West Nile Virus (WNV), is an arthropod-borne flavivirus that can cause a variety of neurological symptoms in humans, horses, birds and wild animals. The virus causes mild febrile illness, meningitis, encephalitis or death in humans and many animals such as, dogs, horses, birds in America, Asia, Africa, Europe and particularly in countries bordering the Mediterranean Sea. In this article; the etiology, pathogenesis, symptoms of and diagnostic methods for WNV are reviewed.

Son yıllarda özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Asya, Afrika, Orta-Doğu, Balkanlar, Doğu ve Güney-Avrupa'da insanlar, atlar, köpekler ve kanatlı hayvanlarda ölümlerle sonuçlanan Batı Nil Virusü (BNV). İnfeksiyonlarına rastlanmaktadır.

Virus çeşitli nörolojik semptomlarla karakterize bir infeksiyon oluşturur. Etken ilk olarak 1937 yılında, Orta Afrika ülkelerinden Uganda'da Nil Nehri'nin batı kısımlarında infekte bir kadından izole edilmiştir. Vahşi kuşlar ve artropotlar virusun esas vektörüdür (1, 2).

### Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Batıl Nil Virusü, taksonomik olarak *Flaviviridae* familyasının *Flavivirus* cinsinde yer alır (1-3). Etken aynı zamanda Japon Ensefalit Virusü (JEV), St. Louis Ensefalit

Virusü (SLEV), Murray Vadisi Ensefalit Virusü (MVEV) ve Kunjin Virusü'nün de içinde bulunduğu JE sero-kompleksi içinde yer almaktadır (1, 2). Virus, ikozahedral simetrik, zarflı, pozitif polariteli tek iplikçikli bir RNA virüsüdür. Yaklaşık 12000 nükleotide sahiptir (1, 2). Virion çapı 45-50 nm büyüklüğündedir (3-5). Dış ortamlara dayanıklı olmayan BN virusü, ısı, lipit çözücüler veya deterjan içeren dezenfektanlar içinde süratle inaktive olur (3, 4).

Virusun ilk orijinal izolasyonunun yapıldığı 1937 yılından günümüze kadar çeşitli dönemlerde epidemilerine rastlanmıştır. İsrail'de 1951, 1954 ve 1957 Güney Afrika'da 1974 yılında BNV epidemileri görülmüştür (1). 1974-1994 yılları arasında rastlanmayan BNV infeksiyonları; 1994 yılında Cezayir'de, 1996 yılında Fas ve Romanya'da, 1997 yılında Çek Cumhuriyeti ve Tunus'ta, 1998 yılında

İtalya'da, 1999 yılında Rusya, ABD, ve İsrail'de; 2000 yılında da Fransa, İsrail ve ABD'de insanlarda ve atlarda ani salgınlar şeklinde ortaya çıkmıştır. İnsanlarda Romanya'da 393, Rusya'da 942, ABD'de 73, İsrail'de 419 olgu doğrulanmıştır (1). Ayrıca insanlarda meydana gelen salgınlarla birlikte özellikle A.B.D ve İsrail' de çok sayıda kanatlı hayvan ölümleri görülmüştür.

Virus, genetik olarak iki dizilim göstermektedir. Dizilim-1, sadece klinik olarak insan ensefalitlerine neden olur. Dizilim-1 BN viruslar, Afrika, Avrupa, Hindistan, Kuzey Amerika ülkelerinde izole edilmiştir. Dizilim-2 BN viruslar ise ensefalit oluşturmaz ve enzootik olarak sadece Afrika'da izole edilmiştir. Dizilim-1 BN viruslarının, ilk olarak 1996 yılında Romanya'da Rom96 suşu izole edilmiştir. İsrail'de 1998 yılında izole edilen Isr98 suşu, ABD' de 1999 yılında izole edilen NY99 suşu, Rom 96 benzeri bir BN virusudur. 2000 yılında görülen BNV epidemileri, Rom96, Isr98, NY99 suşlarının ortak sirkülasyonu sonucu şekillenmiştir (1).

Amerika Birleşik Devletleri, Rusya, Romanya ve İsrail'de salgınlarda saptanan nörolojik semptomlara %5 -14 arasında değişen yüksek bir mortalite oranı eşlik etmiştir. Atlarda infeksiyon aynı insanlarda olduğu gibi infekte artropotların ısırması ve sokması ile oluşur ve atlarda 2003 yılında mortalite oranı yaklaşık %35 olan 14 000 üzerinde BNV olgusu saptanmıştır (5). Batı Nil viruslarının, kedi ya da köpeklerde infeksiyon oluşturmadığı düşünülse de, yapılan serolojik ve virolojik araştırmalarda köpeklerin de infekte olduğu görülmüştür. Batı Nil Virusunu, kümes hayvanları ve vahşi hayvanlarda da görülmektedir (6).

Virus, doğal vektör olarak sivrisinek, kene gibi arthropotlar ile kanatlı hayvanları kullanır. Genel olarak *Cu/ex*, *Aedes* cinsi sivrisineklerle yabani ve evcil kuşlar arasındaki sirkülasyon infeksiyonu yaymaktadır. *Argus* ve *Hyolemma* cinsi keneler de virus ile infekte olmaktadır (4). İnfeksiyon spektrumunda insanlar başta olmak üzere özellikle atlar, köpekler, vahşi ve evcil kanatlı hayvanlar, koyunlar, develer ile deney hayvanları yer almaktadır. Batı Nil Virusunu infeksiyonunda yayılma, artropot-infekte kuşlar-artropot siklusu yolu ile olur (5). İnsanlara bulaşma, özellikle infekte *Culex* cinsi sivrisineklerin insanı ısırması yolu ile olur. Keneler kanlarında yoğun virus olan infekte kuşlardan beslendikleri zaman infekte hale gelirler. İnfekte sinek ve keneler konakçıdan beslenirken, BNV yayılmasında önemli rol oynayabilir (5).

Yapılan çalışmalar özellikle kuru ve sıcak yaz mevsiminde insanlarda ve atlarda BNV infeksiyonu arttığını doğrulamaktadır (1).

## Patogenez ve Patoloji

Batı Nil Virusunu infeksiyonu flavivirus benzeri patogenez gösterir (2). Virus replikasyonu ve yayılmasında konakçı ve vektör ilişkisi önemli yer tutar ve vektörlerin çoğunda patolojik değişiklik yapmaz (2). Artropotlar beslenmek amacıyla infekte konakçıdan kanı emerler. Kan yolu ile alınan virus ilk olarak artropotların mesenteron epitel hücrelerini infekte eder ve çoğalır. Daha sonra tükürük bezlerinde çoğalmaya devam ederek buradan konakçıya ısırma-sokma yolu ile subkutan olarak girer (2). İlk replikasyon yeri subkutan Langerhans dendritik hücreleridir (4, 5). Dendritik hücreler bölgesel lenf düğümlerini infekte ederken interferon tip 1 ve tip-2 salgılayarak kontagi-yöz yayılmayı sınırlandırır (4). İnfekte lenf düğümlerinde virus makrofajlar, B hücreleri, folikuler dendritik hücrelerin yer aldığı hücrelerde replike olur. Daha sonra infeksiyöz virus afferent kanallara çıkar ve torasik kanal aracılığıyla dolaşıma katılarak viremi oluşturur (4, 5). Viremi esnasında bir çok ektranöral doku hematogen yolla virus tarafından infekte edilir ve bu dokulardan virusun Salınımı viremiyi devam ettirir (5). Virus sinir sistemine ulaştığı devrede hücrelerde fonksiyon bozukluğu, erimeye, dokularda yangıya neden olur (2). Virusun beyine girişi, viremik faz sırasında, ancak doğal infeksiyon süresince virus partiküllerinin kan-beyin bariyerini nasıl geçtiği hala bilinmemektedir (2, 4, 5).

Ölümcül BNV infeksiyonunun patolojik bulguları beyinde yaygın bir yangı ve spinal kordonda küçük hemorajilerle yaygın bir nöronal dejenarasyondur (3).

Batı Nil Virusunu infeksiyonunda şekillenen meningo-ensefalitten ölen dört hastanın postmortem patolojik bulgularının perivasküler ve leptomeningial kronik bir yangı, mikrogliyal nodüller, öncelikle özellikle temporal loplara ve beyin alt taraflarını içine alan nöronofaji şeklinde olduğu belirtilmiştir. Bu bulguların polio benzeri paralizasyonla hastaların spinal kordonlarında da göze çarptığı vurgulanmıştır (8).

## Belirti ve Bulgular

Doğal olarak oluşan infeksiyonlarda inkübasyon periyodu 2-15 gün arasındadır olup genel olarak 1-6 gündür (2, 3).

Batı Nil Virusunu infeksiyonu bir çok olguda hafif şiddetle seyreder (3). Sivrisinek ısırıkları ile infekte olan bir çok kişide hastalık asemptomatik seyirli olabilir. Batı Nil Virusunu infeksiyonlarının semptomları başağrısı, ateş, vücutta ağrı, deride kızarıklıklar, lenfadenopati şeklinde görülmektedir. Daha şiddetli olgularda başağrısı ile birlikte görülen yüksek ateş, vücut kaslarında zayıflık, boyunu

dik tutamama, uyuşukluk, zihinsel karışıklık, koma, kas titremeleri, konvülsiyonlar ve sonuçta paraliz şekillenir (8-11). Mortalite oranı %3-15 arasında değişmektedir. Yüksek mortalite genellikle yaşlı insanlarda (50 yaş ve üzeri) görülmektedir (3).

2000 yılında özellikle ABD' de yukarıdaki semptomlarla seyreden 19 BNV enfeksiyonu olgusunda ateş %90, baş ağrısı %58, boyunu dik tutamama %21, durumda değişiklik %58, kaslarda zayıflık %42, serebellar anomaliler ise % 11 oranında saptanmıştır (10). İsrail'de 2000 yılında saptanan 417 BNV olgusunda hastaneye yatırılan 233'ünde yüksek ateş %98.3, baş ağrısı %57.9, koma durumu %16.7, gastro-intestinal semptomlar %18.5, nörolojik semptomlar %9.4 oranında saptanmıştır; hastalardan mortalite oranı %14.1 ve ölen hastaların %87.9'u 70 ve üzeri yaş grubunda idi (8). Nörolojik semptomlar dışında nadir de olsa miyokardit, pankreatit ve fulminant hepatit karşılaşılan diğer komplikasyonlardır (3).

Batı Nil Virusu, hayvanlarda özellikle özellikle atlarda önemli bir enfeksiyon oluşturur (12-14). Virus ile enfekte artropotlar tarafından ısırılan ya da sokulan atların çoğunda virus klinik bir tablo oluşturmayabilir. Atlarda enfeksiyon esnasında görülen semptomlar halsizlik, istem dışı tremorlar, kısmi paraliz, ekstremitelerde zayıflama şeklindedir (12, 14). Virus ile enfekte olan ve klinik hastalık tablosu gösteren atlarda %35-40 oranda ölüm şekillenir ya da hastalığın komplikasyonlarından dolayı ötonazi uygulanır. İyileşme görülen atlarda kalıcı nörolojik semptomlar oluşur.

### Tanı ve Ayırıcı Tanı

Batı Nil Virusu, bir flavivirusdur ve JE serokompleksi içinde yer alır. Flaviviruslar, % 70 ya da daha yüksek oranda oranda antijenik yakınlık gösterir ve çapraz reaksiyon verebilir (15). Bundan dolayı, BN'nu JE-serokompleksinden ayırmak için plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT), ELISA, indirekt immunofloresans testi (IFAT) ve özellikle BNV spesifik RNA sekanslarının kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR). gibi spesifik testler kullanılır (16-20).

İnfekte insanlarda BNV özellikle klinik belirtilerinin başlamasından itibaren 10. güne kadar, immünsüprese hastaların kanlarından ise 28. güne kadar izole edilebilir (21).

Batı Nil Virusu'nun teşhisi için en iyi tanı yöntemlerinden biri, enfeksiyonunun semptomlarının görülmesinden 8-21 gün arasında alınan beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve serum örnekleriyle yapılan MAC (IgM-Antibody Captured)-ELISA testidir. Basit ve %95 oranında duyarlı bir testtir

(22). Akut ve iyileşme evrelerinde en az iki hafta ara ile çift serum örneklerinin test edilmesi enfeksiyonun laboratuvar teyidini sağlar. IgM antikorları genellikle sağlam bir kan-beyin bariyerini geçemediğinden, BOS örneğinde görülen BNV spesifik IgM pozitif antikor titresini, santral sinir sistemi enfeksiyonunu doğrular (22). Serum örneklerine PCR testi ve BOS örneklerinden yapılan viral kültürler, BNV tanısında düşük duyarlılık gösterdiklerinden rutin tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır (22). ELISA ve PRNT testleri kullanılarak serolojik olarak BNV pozitif olarak saptanan BOS ve serum örnekleri PCR yöntemi kullanılarak test edilmiş ve PCR tekniği ile BOS örnekleri %57 oranında, serum örnekleride % 14 oranında PCR yönünden pozitif bulunmuştur (3). Polimeraz zincir reaksiyonu testi beyin ve diğer dokularda BNV antijenlerinin saptanmasında ve flavivirusların identifikasyonunda yüksek duyarlılığa sahip testtir (16). Son yıllarda geliştirilen TaqMan deney sistemleri, klasik PCR yöntemlerine göre daha duyarlı sonuç vermekte ve daha iyi kantitasyon sağlamaktadır (16). Lanciotti ve ark(16). yaptıkları bir çalışmada, TaqMan-RT-PCR tekniğinin klasik PCR tekniğine nazaran daha hassas olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu teknoloji insan serum, beyin dokusu, sinek havuzları ve kanatlı dokularını içeren bir çok klinik örnekte BNV saptanması için kullanılabilir.

Batı Nil Virusu enfeksiyonlarının tanısında ve konfirmasyonunda CDC (Centers for Disease Control). serolojik testleri içeren, PCR reaksiyonuna dayanan ve viral izolasyonlardan oluşan kriterler oluşturmuştur (22, 23). Bunlar:

- 1) BOS örneklerinde MAC (IgM-Antibody Captured)-ELISA yöntemi ile IgM antikorların saptanması;
- 2) En az 14 gün ara ile alınmış çift serum ya da BOS örneklerinde BNV için PRNT ile saptanan edilen dört katlı bir antikor titresini artışı;
- 3) BN virusu için spesifik IgM ve Ig G antikorlarının tek serum örneğinde saptanması;
- 4) İnfekte insan ve hayvanlardan alınan beyin, spinal kordon dokuları, kan, BOS ya da diğer vücut sıvılarından BNV'nun RT-PCR, TagMan ve NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification). Yöntemlerini içeren nükleik asit arama yöntemleri ile izolasyonunu içermektedir (22, 23).

Hemagglütinasyon inhibisyon (HI) ve indirekt immunofloresans antikor (IFA). Testlerinin de flavivirus antikorlarının saptanması için CDC tarafından önerilen yöntemler arasındadır (23). Hemagglütinasyon inhibisyon testi uygulayan laboratuvarlar rekombinant BNV antijenlerinin bu yöntem için uygun olmaması nedeniyle CDC'den

sağlanan fare beyinde üretilmiş BNV antijenlerini kullanmalıdır (23). Flaviviruslar arasında çapraz reaksiyon oluşması nedeniyle, ELISA ile serolojik olarak pozitif örneklerin PRNT testi ile BN virusu yönünden doğrulanması yapılmalıdır (23).

Hayvanlarda yapılan serolojik tanı yöntemleri insanlar için uygulananlar için aynıdır. Teknik olarak zor daha zor olsa da PRNT ve HI testleri türe bağımlı olmamaları açısından daha kullanışlı olabilirler. Batı Nil Virusu izolasyonu için devamlı memeli hücre kültürleri ya da haşere hücre kültürleri kullanılmalıdır (2, 23). Batı Nil Virusu BHK-21 ve Vero gibi devamlı hücre kültürlerinde sitopatojenik etki (CPE) oluşturarak ürer (2). Haşere orijinli hücre kültürlerinde ise CPE oluşturmayabilir; bu nedenle immunfloresans testi ile desteklenmelidir (23).

Batı Nil Virusu ile ilgili çalışmalar ve araştırmalar, güvenlik seviyesi 3. derece olan laboratuvar (BSL-3, Biosafety Level -3). koşullarında yapılmalıdır (21, 23).

Bir çok olguda, BNV'nun neden olduğu ensefalitler, diğer arboviral ensefalitlerden ayrılamaz. Ayırıcı tanı açısından BNV meninjitleri, enteroviruslar, HSV-2, HIV nedenli meninjitler ile sulfonamid ve non -stereoit yangısel ajanların neden olduğu meninjitlerden ayırmak önemlidir (3). Veteriner hekimler özellikle kuduzdan ayırt etmelidir

### Tedavi ve Korunma

Batı Nil Virusu enfeksiyonunun bilinen bir tedavisi yoktur (24, 25). Enfeksiyonun tedavisi önce destek tedavisi şeklinde olmalıdır (22). Batı Nil Virusu ensefali olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve sağıtılabilir santral sistemi lezyonları ortadan kaldırılmalıdır. Analjezikler ve antipiretik-

ler hastalığın ılımlı seyrettiği durumlarda yararlı olabilir. *In vitro* çalışmalar BNV karşı ribavirin, interferon, piazidin nükleozitlerin aktiviteleri gösterilmiştir (3, 22). Farelerde BNV enfeksiyonu için BNV antikorlarını içeren immunglobulinlerin intravenöz uygulamaları profilaktik ve terapötik etkinlik göstermiştir (3).

İnfekte sivrisinek ve keneler ile insanlar arasındaki temasın azaltılması BNV enfeksiyonundan dolayı oluşan mortalite, morbitide ve enfeksiyon oranlarının düşürülmesine yardımcı bir yoldur ve bu, kişinin korunması ve sivrisinek, kene vahşi kanatlı yani vektör kontrol aktiviteleri ile yapılır (5). Kişisel korunma kriterlerinde önemli noktalar aşağıda sunulmuştur (5, 21):

- 1) Kenelerin beslenmelerini destekleyen yerler ve kaynakların yok edilmesi,
- 2) Pencere ve kapıların sivrisineklerin geçisine engel olacak perdeler ile kaplanması,
- 3) Uzun kollu giysiler ve pantolonların tercih edilmesi,
- 4) N, N-dietil-m-toluamit (DEET) ya da permetrin gibi haşere kovucuların kullanılması,
- 5) Enfeksiyon yayılmasında önemli rol oynayan hayvan grupları hakkında veteriner hekimlerin bilgilendirilmeleri ve sinir sisteminde enfeksiyon görülen at, köpek ve kanatlı hayvanların saptanması,
- 6) Halk sağlığı konusunda çalışan hekimlerin ve halk sağlığı laboratuvarında çalışan personelin bilgilendirilmesi.

Deneysel olarak atlarda aşı geliştirilmiştir. İnsanlarda kullanılan bir aşı henüz yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Petersen LR, Roehring TJ. West Nile Virus: A reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 611-4.
2. Monarth PT, Heinz XF. Flaviviruses. In: Piels NB, ed. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 961-1034.
3. Sampathkumar P. West Nile Virus: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and prevention. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1137-44.
4. Diamond SM. Evasion of innate and adaptive immunity by flavivirus. *Immunol Cell Biol* 2003; 81: 196-206.
5. McMinn CP. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses. *J Gen Virol* 1997; 78: 2711-22.
6. Mc Lean LG, Ubico SR, Bourne D, et al. West Nile Virus in live stock and wildlife. *Curr Trop Microbiol Immunol* 2002; 267: 241-52.
7. Sampson BA, Ambrossi C, Charlot A, Reiber K, Veress JF, Ambrustmacher V. The pathology of Human West Nile Virus infection. *Human Pathology* 2000; 31: 527-31.
8. 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.
9. Weinberger M, Pihik DS, Gandacu D. West Nile Fever outbreak, Israel 2000: Epidemiologic aspect. *Emerg Infect Dis* 200; 7: 686-91.
10. 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.
11. Chowders YM, Lang R, David BD. Clinical characteristics of the West Nile Fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 675-8.

12. **Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand PJ, Zeller H.** West Nile outbreak in horses in Southern France, 2000: The return after 35 years. *Emerg Infect Dis* **2001**; 7: 692-6.
13. **Bunning LM, Bowen AR, Cropp B, et al.** Experimental infection of horses with West Nile Virus. *Emerg Infect Dis* **2000**; 8: 380-5.
14. **Trock ES, Meade JB, Glaser LA, et al.** West Nile Virus outbreak among horses in New York State 1999 and 2000. *Emerg Infect Dis* **2001**; 7: 745-9.
15. **Scherret HJ, Poidinger M, Nackenzie SJ, et al.** The relationships between West Nile and Kunjin viruses. *Emerg Infect Dis* **2001**; 7: 697-705.
16. **Lanciotti SR, Kerst JA, Nasci SR, et al.** Rapid detection of West Nile Virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol* **2000**; 38: 4066-71.
17. **Tardei G, Ruta S, Chitu, V, Rossi C, Tsai FT, Cemescu C.** Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile Virus infection. *Clin Microbiol* **2000**; 38: 2232-9.
18. **Garmendia EA, Kruiningen van JR, French AR, et al.** Recovery and identification of West Nile Virus from hawk in winter. *Clin Microbiol* **2000**; 38: 3110-1.
19. **Hunt RA, Hall AR, Kerst JA, et al.** Detection of West Nile Virus antigen in mosquitoes and avian tissues by a monoclonal antibody based capture enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* **2002**; 40: 2023-9.
20. **Martin DA, Muth AD, Brown T, Johnson JA, Karabatsos N, Roehrig TJ.** Standardization of immunoglobulin M capture enzyme linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol* **2000**; 38: 1823-6.
21. **Kılıç A, Doğançlı L.** Batı Nil Virusu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2003**; 33: 284-90.
22. **Huhn DG, Montgomery PS, Dworkin SM.** West Nile in the United States: An update on an emerging infectious disease. *Am Family Physician* **2003**; 68: 653-60.
23. **Centers for Disease Control and Prevention.** Epidemic/Epizootic West Nile Virus in the United States: Revised Guidelines for Surveillance, Prevention, and Control, 2003, [http://www.cdc.org/ncidod/dubid/westnile/lab\\_guidance.htm](http://www.cdc.org/ncidod/dubid/westnile/lab_guidance.htm)
24. **Shimoni Z, Niven J, Pitlick S, Bulvik S.** Treatment of West Nile Virus encephalitis with intravein immunoglobulin (Letters). *Emerg Infect Dis* **2001**; 7: 759.
25. **Leysson P, De Clercq E, Neyts J.** Perspectives for the treatment of infections with flaviviridae. *Clin Microbiol Rev* **2000**; 13: 67-82.

## İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. Zafer YAZICI  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Viroloji Anabilim Dalı  
55139 Kurupelit, SAMSUN  
e-posta: zyazici@omu.edu.tr