

BATI NİL VIRUSU VE VEKTÖRLERİ**WEST NILE VIRUS AND ITS VECTORS*****Nurdan ÖZER****

ÖZET: Dünyada yüz kadarı insanlarda hastalık oluşturabilecek beşyüzden fazla artropodlarla taşınan virus (arbovirus) vardır. Son 20 yıl içinde, insanları ve evcil hayvanları etkileyen arboviral hastalıkların yeniden ortaya çıktıkları görülmektedir. Sarı humma, Dengue, Batı Nil ensefaliti, malarya ve leysmaniasis gibi hastalıkların daha önce hiç bulunmadıkları alanlarda görülmesi ya da kontrol edilmekte oldukları yerlerde insidanslarının artışları ile ilgili pek çok faktör vardır. Bunlar; global nüfus artışı ve kontrolsüz şehirleşme gibi demografik faktörler, modern ulaşım, doğal hastalık noktalarına insan girişi gibi sosyal değişiklikler, alan kullanımı ve yeni sulama teknikleri gibi tarımsal aktivitelerdeki değişiklikler, ormanların azalması, patojendeki genetik değişiklikler, koruyucu önlemler ve nihayet kesin bilimsel veriler olmasa da global iklim değişiklikleridir. Sivrisinekler, Alphavirus, Flavivirus, Bunyavirus ve Phlebovirus cinsleri içindeki virusları taşıyan en önemli vektörlerdendir. Yukarıda bahsedilen tüm faktörler, sivrisinek popülasyonlarının artmasına ve insanlarla temaslarının artışına yol açmaktadır. 1996 Romanya salgınından sonra, Avrupa'da dikkat çeken Batı Nil virusu, virusların kıtaları atlayıp salgınlar oluşturabileceğini gösteren son örneklerden biridir. Bu derleme yazıda, Batı Nil virusunun dağılımı, vektörleri ve tıbbi önemine değinilmektedir.

Anahtar sözcükler: *Arboviruslar, Batı Nil virusu, vektör, sivrisinek.*

ABSTRACT: There are more than five hundred known arthropod-borne viruses (arboviruses) all around the world and approximately hundred of them may cause disease in humans. During the past 20 years there has been a dramatic resurgence or emergence of epidemic arboviral diseases affecting both humans and domestic animals. Many factors play important roles in the emergence of arboviral diseases like Yellow Fever, Dengue, West Nile encephalitis, and of other diseases such as malaria and leishmaniasis in countries where they have not been previously encountered and in the increase in incidences where they have been under control. Some of these are demographic factors such as global population increase and uncontrolled urbanization; social changes such as modern transportation, human encroachment on natural disease hotspots; changes in agricultural activities such as the use of new irrigation techniques; deforestation;

* Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Beytepe, Ankara.

genetic changes in the pathogens; preventive measures and probably global climate changes. Mosquitoes are among the most important vectors carrying viruses belonging to Alphavirus, Flavivirus, Bunyavirus and Phlebovirus genera. All of the above factors have contributed to the increase in mosquito populations and closer contact between humans and mosquito vectors. West Nile virus notable after the epidemic of 1996 in Romania in Europe is one of the latest examples indicating that viruses can jump continents and produce epidemics. In this review article, the distribution of West Nile virus and its principal vectors and also its importance by means of public health, have been discussed.

Key words: Arboviruses, West Nile virus, vector, mosquitoes.

G İ R İ Ő

Üçüncü milenyumun başlaması ile birlikte, kan emen artropodlarla (sivrisinek, tatarcık, kene, vb) nakledilen viral hastalıkların yani arboviral hastalıkların yeniden önem kazandığı bir gerçektir. Bunlar arasında, "Avustralya Barmah ormanları virus" enfeksiyonu gibi yeni tanımlanan bazı hastalıkların ilk kez görülmesine karşın; Dengue, Dengue hemorajik ateşi, Sarı humma, Japon ensefaliti, Batı Nil virus enfeksiyonu ve Malarya gibi bazıları da, daha önceleri kontrol edilebilen ancak son yıllarda prevalanslarında artış olan hastalıklardır.

Arbovirus kataloğunda 534'den fazla virus olup, 134'ünün insanlarda hastalık yaptığı kaydedilmektedir¹. Arbovirusların en azından iki konağı vardır. Çoğu, insan dışında bir omurgalı konak ve primer artropod vektörü kapsayan karmaşık bir döngüye sahiptir. Bu döngüler genelde sessiz seyrederek, ancak bazı çevresel değişikliklerle primer döngülerinden kaçıp ikincil vektör ve konağa ya da insana ulaşmaya dek hiç farkedilemeyebilir. Lundstrom², bu döngülerin Aedes-memeli, Anopheles-memeli ya da Culex-kuş arasında geçtiğini belirtmiştir. İnsan ve evcil hayvanlar, genel olarak raslantısal konakçılar olarak iş görmekte, artropodu enfekte edecek ve bulaşma döngüsüne katkıda bulunacak kadar viremi geliştirememektedirler. Ancak birkaç arbovirus (Dengue, sarı humma, Chikungunya, vb) yüksek viremi oluşturur ve sivrisineklerle insandan insana geçebilir. Günümüzde, yaşadığımız demografik ve sosyal değişiklikler, tarımsal aktivitelerdeki değişiklikler, halk sağlığı politikaları, patojendeki değişiklikler ve belki de iklimsel değişiklikler bu döngülerin kırılmasını, vektör ve hastalıkların yeni alanlara yayılması sonucunu getirmiştir^{1,3-5}. Batı Nil virusu (BNV), ekzotik virusların invazyonuna ait son örnek olup, bu yazının asıl konusunu oluşturmaktadır.

VİRUSUN YAPISI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

BNV, taksonomik olarak Flavivirus cinsi, *Flaviviridae* ailesi içinde yer alır. Bu ailenin, hepatit C virusu ve Dengue virusu gibi önemli patojenlerin olduğu 70 üyesi vardır⁶. Virus partikülü kübik yapılı ve yaklaşık 50 nm çapında olup, yaklaşık 11.000 nükleotidlik tek zincirli RNA genomu içerir. Viral zarf ve membran proteinleri; konak aralığı, doku tropizmi, replikasyon, B ve T hücre stimülasyonları gibi önemli viral özelliklerden sorumludur. Nükleik asit dizi analizlerine göre, iki virus suşu gösterilmiştir; "lineage 1" dünya çapında bir dağılım sergilerken, "lineage 2" Afrika'dan enzootik soyları içerir^{6,7}.

New York şehrinde 1999 yılında (59 olgu ve 7 ölüm ile) epidemik meningoensefalit olgularının görülmesi, virusların kıta ve yarıküreleri atlayabilme yeteneklerini hatırlatmıştır. Diğer eyaletlere hızla yayılması da, arboviral bulaş döngülerinin tüm karmaşıklığına rağmen, şayet etkili vektörler, uygun çoğaltıcı konak ve uygun bir kışlama mekanizması olduğunda, her yere yerleşebileceğini göstermiştir. Kuzey Amerika'da bazı kuş türlerinde görülen ölümler ise, yeni bir ekosisteme giren virusların beklenmedik sonuçlar yaratabileceğini ortaya koymuştur. Ve yine New York salgını göstermiştir ki, dünyanın en gelişmiş şehirleri bile, kalıcı kontrol programlarının olmaması halinde epidemik arboviral hastalık riski altındadır⁷.

Batı Nil virusu (BNV) ilk kez 1937 yılında, Kuzey Uganda'nın Batı Nil Bölgesinde, hasta bir kadının kanından izole edilmiştir^{3,7}. 1940'lı yıllarda BNV ile Japon ensefaliti (JE) ve St Louis ensefaliti (SLE) virusları arasındaki yakın ilişki tanımlanmış, bulaşmanın sivrisineklerle olduğu laboratuvar koşullarında gösterilmiştir. Sonraki yıllarda, sivrisineklerle geçiş saha çalışmaları ile de desteklenmiş ve kuşların önemli çoğaltıcı konak oldukları gösterilmiştir⁷. 1975 yılından 1993'e dek önemli bir epidemi kaydedilmemiştir. 1994-2000 yıllarında ise, Kuzey Afrika, Avrupa, Kuzey Amerika ve Ortadoğu'da epidemiler ortaya çıkmıştır⁸⁻¹⁴. Bu salgınlar içinde, atların etkilendiği epizootikler kadar, 2000 yılı İsrail salgınında olduğu gibi, 400'den fazla olgu ve 35 ölüm ile seyreden şehir epidemileri de vardır¹⁵. 1996 Romanya salgını ise, sanayileşmiş dünyanın şehir ekosistemleri için bir uyarı niteliğinde olmuştur^{7,16}. Batı Nil virusu Afrika, Asya, Avrupa ve Avustralya'da endemik olup, Kuzey Amerika'ya son yıllarda ulaşmıştır. Muhtemel orijini Ortadoğu olarak bilinmekle birlikte, giriş yolu tam olarak bilinmemektedir⁷. Granwehr ve arkadaşlarına¹⁷ göre, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2002 yılında 4.150 olgu ve 284 ölüm, 2003 yılında ise 9.858 yeni olgu ve 262 ölüm kaydedilmiştir.

BNV'nun geçişi sivrisinekler ile olmakla birlikte, laboratuvar da perkütan inokülasyon ya da hava yolu ile de enfeksiyon kaydedilmiş¹⁸, ancak insan-insan veya omurgalı-insan geçişi hiç kaydedilmemiştir⁷. Michigan'da, süt emzirme ile ilişkili bir olgu bildirilmiş olup, son zamanlarda transfüzyon ve transplantasyon ile geçiş endişe uyandırmaktadır. 2002 yılında çeşitli kan ürünleri ile geçen 23 Batı Nil olgusu bildirilmiştir^{17,19}.

Ilıman ve subtropikal bölgelerde, insan enfeksiyonlarının çoğu yaz sonu sonbahar başında olmaktadır. Tropiklerde insidans, sivrisineklerin bol bulunduğu yağmurlu mevsimlerde en yüksek olmakla birlikte, BNV'nun epidemiyolojisi ve ekolojisine ilişkin fazla bilgi yoktur. Güney iklimlerinde ise bulaş yıl boyu devam edebilir.

Tüm yaş grupları ve cinsiyetler enfeksiyona aynı oranda duyarlı görünmekte, ancak ensefalit ve ölüm olguları yaş ile birlikte artmaktadır. Yaş dışında, hastalık gelişimine ilişkin risk faktörleri tanımlanmamıştır. Son şehir epidemilerinde BNV enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri olarak; dışarda geçirilen zaman, sivrisinek repellentlerinin düzenli bir şekilde uygulanmaması ve bodrumunda su bulunan apartmanlar olarak kaydedilmiştir. Çocuklarda da hastalık pek kaydedilmemiş olup, hastalığın sınırları ve çocuklardaki risk faktörlerine ilişkin bilgi azdır²⁰.

Viral enfeksiyonların çoğunda olduğu gibi BNV enfeksiyonları da geniş bir klinik spektrum sergiler. Hastalık, ensefalit, menenjit ya da meningoensefalit şeklinde veya belirtisiz olarak seyredebilir. Virustan etkilenen herhangi bir popülasyonda farklı klinik sendromların oranı, o alanda daha önceki viral aktiviteye, popülasyonun bağışıklık düzeyine, yaş dağılımına ve sürveyans faaliyetlerine bağlıdır^{7,20}. İnkübasyon periyodu 2-14 gün olup, klinik sendromlar özgül olmadığından tanının bu şekilde konulması mümkün değildir. Son üç epidemide, nörolojik hastalığın %58-69'u ensefalit ya da meningoensefalit, kalanı menenjit olarak sınıflandırılmıştır. Tüm ölüm/olgu oranı da, ileri yaş gruplarında daha yüksek olmak üzere %4-14 olarak kaydedilmiştir^{3,6,21,22}.

VİRUSUN VEKTÖR VE REZERVUARLARI

Batı Nil virusunun doğadaki sivrisinek-kuş döngüsünde, asıl olarak *Culex* türleri rol oynamaktadır⁷. Virusun sadece ABD'nde 29 türden izole edildiğinin bildirilmesine rağmen, daha sonraki yıllarda bu rakam 43 türe çıkmıştır^{7,17,23}. Aslında pek çok türün epidemiyolojik önemi hala bilinmemektedir. Şehirlerde bol bulunan ve kuşlar üzerinden beslenen *Culex pipiens*'in insanlara virusu geçirmedeki rolleri tam olarak açık değildir. Afrika'da ise, *Culex univittatus* önemli bir BNV vektörü olarak görülmektedir²⁴. Diğer arboviruslarla kıyaslandığında BNV çok geniş bir konak spektrumuna sahiptir. Amerika'da 4 yıl içinde, 43 farklı sivrisinek türünde tanımlanmıştır. Bu şekilde çok sayıda sivrisineğin vektör olabilmesi sayesinde Amerika kıtası içinde hızla ilerlemesi mümkün olmuştur. 1999 kışı boyunca hayatta kalabilmesi, kışı ergin olarak geçiren *Culex pipiens* sayesinde gerçekleşmiştir. *C.pipiens* genel olarak ornitofilik tür olarak bilinmesine rağmen son çalışmalara göre, yakın türlerle hibridizasyonun, BNV'nun insan dahil kuş dışındaki konaklara geçişinde katkıda bulunabileceği kaydedilmiştir. Amerika'da 2000 yılında, döngünün kurulması ile özellikle kuşlarla farklı sivrisinek türlerinin bulunduğu alanlara hızla yayılmıştır. Bu durum, virusun daha fazla sayıda omurgalı türünün olduğu alanlara girmesine fırsat vererek konak tercihinde çeşitliliğe ve ayrıca farklı fizyoloji ve davranış sahibi olmalarına neden olmuştur. Virusun *Culex quinquefasciatus* gibi yıl boyu ergin olarak beslenmelerini sürdüren konakların olduğu daha ılıman bölgelere girmesi, virusun sürekli hayatta kalabilmesini garantilemiştir. Kaliforniya'da 2004 yılında Batı Nil virusu aktivitesi, *Culex tarsalis*'de keşfedilmiştir. Şu an midge, tatarcık, karasinek gibi diğer diptera türlerinin potansiyel vektör olabileceklerine dair bir bilgi yoktur. Kenelerden virus izole edilmiş, ancak vektör olarak rolleri belirtilmemiştir. Bununla birlikte, BNV yeni ortamlara girdikçe, yeni artropod türlerini enfekte etme şansının artabileceği akılda tutulmalıdır¹⁷. Batı Nil virusu Moldavia'da, kene türü *Dermacentor marginatus* ve *Ixodes ricinus*'dan, Macaristan'da *I.ricinus*'dan izole edilmiş olup, kenelerin endemik alanlarda virusun devamlılığında rol oynayabileceği, epidemiler sırasında vektöriyel öneminin olmadığı düşünülmektedir³.

Kuşlar, BNV için doğal rezervuarlardır. Yalnızca Kuzey Amerika'da en azından 111 kuş türünün enfekte olduğu gösterilmiştir⁷. Enfekte kuşlar genelde hayatta kalmayı sürdürür ve kalıcı bağışıklık geliştirirler. Ancak bazı kuş türlerinde ölümler kaydedilmiş, özellikle *Corvidae* ailesi içindeki bireylere karşı virusun virülen olduğu

belirtilmiştir. New York Halk Sağlığı Departmanı, %33'ünün karga olduğu 17.339 ölü kuş olgusu bildirmiştir²⁵. Brault ve arkadaşları²⁶, 198 kuş türündeki ölümlere dikkat çekmiştir. Virusun farklı alanlar arasında, göçmen viremik kuşlarla nakli olasıdır. Doğu yarıkürede Akdeniz ve Avrupa ülkeleri arasında düzenli bir nakil söz konusudur. Amerika'da böyle bir enzootik döngünün ve göçmen kuşlarla hareketin varlığı kesin değildir. Ancak, virusun ardarda gelen mevsimler boyunca aktif oluşu, böyle etkili bir kışlama mekanizması olduğuna işaret etmektedir^{3,23,27}.

McLean ve arkadaşları²⁸, Kuzeydoğu Amerika'da varlığını sürdüren BNV suşunun tek olduğunu ve ekzotik ve yerli kuş türlerinde önemli ölçüde mortalite oluşturduğunu bildirmiştir. 1999 New York suşu ile inoküle edilen tüm kargalar ölmüştür. Çalışmalarda, deneysel olarak enfekte edilmiş kargaların, muhtemelen ağız yolu ile bağlantılı olarak, kontrol grubundaki kargaları enfekte ettikleri gözlenmiştir²⁸. Sahadan toplanan 295 ölü kuşta BNV enfeksiyonu saptandığı bildirilmiştir²⁵. New York salgınında 18 türü temsil eden 430 kuş örneğinin serolojik çalışmalarında da, %33 oranında BNV nötralizan antikorlarına rastlanmıştır¹³. Daha sonraki yıllarda da ölü kuş sayısı 27 eyalette 7.338'e çıkmıştır. Alınan sonuçlara göre, su kuşları ve su çevresindeki kuş popülasyonları içinde yüksek aktivitede BNV sirkülasyonu olduğu görülmüştür²⁹.

Birçok memeli türü virusa duyarlı olsa da, doğal hastalık şimdiye kadar yalnızca insan ve atlarda gösterilmiştir. ABD'nde 1999-2000 yılları boyunca, 9 memeli türünün (insan, at, kedi, tavşan, kocarca, iki sincap ve iki yarası türü) doğal olarak enfekte olduğu kaydedilmiştir. Duyarlı memeli türlerinin, sivrisineklerle raslantısal olarak enfekte olabileceği ileri sürülmüş ve bunların BNV bulaşma döngüsü içinde bir rollerinin olup olmadığı belirlenememiştir. Deneysel olarak atların son konak (dead-end host) olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bu konuda daha detaylı çalışmalara gerek vardır. New York'da köpeklerde yapılan çalışmalarda, köpeklerin sıklıkla enfekte olduğu ancak hastalık oluşturmadığı bildirilmiştir. Köpek ve kediler de, insanda olduğu gibi virusu enfekte sivrisinekler yolu ile almaktadırlar. Köpek ve kedilerin, ölü enfekte kuşları yiyerek virusu almaları mümkünse de, böyle bir durum kaydedilmemiştir. Hasta hayvanların yok edilmesine gerek olmadığı, tam bir iyileşmenin olduğu belirtilmiştir^{3,6,13,30}.

İlk nükleotid dizi analizlerine göre, Doğu Amerika kıyılarında bulunan suşlar, New York 1999 prototipinin dizisi ile nerdeyse aynıdır. Genetik varyantlar ile yapılan son çalışmalara göre, özel bir varyant üzerinde kuvvetli bir seçim yoktur ve virus Kuzey Amerika'da ilerlerken genetik bir sürüklenmeye uğradığı fikri destek görmektedir¹⁷. Bugüne dek, Kuzey Amerika'daki izolatlar arasında herhangi bir fenotipik farklılığın seleksiyonuna dair bir kanıt yoktur. Brault ve arkadaşları²⁶ tarafından yapılan virülans çalışmalarına göre; Amerika kargaları (*Corvus brachyrhynchos*), hem Kenya ve Avustralya'dan elde edilen eski dünya BNV suşları ile hem de Kuzey Amerika suşu (NY99) ile inoküle edilmiş; NY99 genotipinin kargalarda daha yüksek viremi düzeylerine ve ölüme neden olduğu kaydedilmiştir²⁶.

K O R U N M A

Yoğun aşı çalışmaları sonunda, atlar için bir aşı üretilmesine karşın, insan için henüz etkili bir aşı geliştirilememiştir. Bu aşının halk sağlığı uygulamaları için ekonomik olmayacağı yolunda da görüşler vardır. JE virusu (JEV) ile BNV arasındaki yakın benzerlik dikkate alındığında, JEV aşısının BNV için de kullanılabilme olasılığı doğmaktadır.

Ancak asıl etkili korunma, lokal olarak desteklenen detaylı arboviral süveyans ve vektör kontrol programlarına bağlıdır^{3,31}. Bu bağlamda, hangi lokal sivrisinek türlerinin geçişte etkili olduğu, hangilerinin kuşlardan insanlara köprü görevini üstlendiğinin belirlenmesi çok önemlidir. Tüm vektör sivrisinek türlerinin beslenme alanları haritalanmalı, mevsim başında hemen etkili mücadele başlatılmalıdır. Kaynak azaltma, sulak alan düzenlemeleri, kimyasal ve biyolojik kontrol yöntemlerine dayalı entegre mücadele yapılmalıdır. Acil durumlarda, ergin vektör sivrisineklere karşı kimyasal uygulamalar gerekebilir. Halkın mücadeleye katılması da ayrı bir önem taşımaktadır. Gelecek yıllar içinde BNV muhtemelen ABD Batı eyaletleri boyunca yayılımını devam ettirecek; belki sonraki yıllarda, SLE virusunda olduğu gibi Batı yarımküre içinde ekolojik/epidemiolojik bir denge durumuna ulaşacaktır. White ve arkadaşları³², virusun kuzeye yayılışının devam etmesi halinde, buralarda daha agresif ve daha çok memeliden beslenen türlerin olması nedeniyle, insanda hastalık riskinin artabileceğine dikkat çekmişlerdir. Sivrisinek olmayan diğer vektörlerin de, doğada ekolojik döngüye katkı yapıp yapmadıkları sorusu tartışmalıdır.

Bulaş, enfekte sivrisineklerin tükrük bezlerinde bulunan virusun kan emme sırasında duyarlı kuş türlerine nakli ile olur ve kuşlarda virusun alınmasından 1-4 gün sonra viremi saptanır. Virusun canlı ya da ölü enfekte kuşlardan insana geçebileceğine dair bir kanıt yoktur, ancak yine de çıplak elle dokunmaktan kaçınılması önerilmektedir.

S O N U Ç

Dünya Sağlık Örgütü raporlarında, BNV'nun epidemiyoloji ve virülansının son yıllarda değiştiği vurgulanmış ve önceleri ılımlı bir hastalık oluştururken günümüzde artan ensefalit olgularına dikkat çekilmiştir³. Raporda virusun Avrupa'da yayıldığı ülkeler ve belirlenen vektör türler sıralanmıştır. Buna göre, virus aktivitesi ile ilgili en eski kayıt Cezayir'de 1958 yılına aittir. Son olarak da 2000 yılında Romanya ve 2003 yılında Fransa'dan bildirilmiştir. 1962-1999 yılları arasında Rusya'dan 9 ayrı salgın rapor edilmiştir. Vektör olarak; Güney Fransa'da *Culex modestus*, Portekiz'de *Anopheles maculipennis* ve Romanya salgınında *Culex pipiens* sorumlu tutulmuştur^{3,12,33}. Afrika'da BNV, asıl olarak *Culex univittatus* ile kuşlar arasında enzootik bir döngü sürdürmektedir. Bu kuşların göç yolu; Ortadoğu, Türkiye, Karadeniz ve Tuna Deltasındaki ana sığınaklar üzerindendir. Yapılan çalışmalar, göçmen kuşların virusun coğrafik yayılımında anahtar rolü olduğuna işaret etmektedir³.

Ülkemizde konu ile ilgili çalışmalar yapılmış olmakla birlikte yeterli sayıda değildir. Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayan bireylerden alınan 937 serum örneğinde BNV antikor pozitifliği %41.8 olarak saptanmıştır³⁴. Ege bölgesinde ise,

1074 serum örneğinde denenen 18 antijen arasından %29.14 ile Batı Nil ateşi en yaygın arbovirus enfeksiyonu olarak belirlenmiştir³⁵. Özkul ve arkadaşları³⁶ da, insan ve bazı memelilerde BNV enfeksiyonlarının varlığını, özgül nötralizan antikorları saptayarak belirlemişlerdir. Bunların dışında, “Güneydoğu Anadolu bölgesinde sivrisineklerle taşınan arbovirusların varlığı ve dağılımı üzerinde çalışmalar” başlıklı geniş kapsamlı bir proje de sonuçlanma safhasındadır (Özer N, Ergünay K, Çağlar SS ve ark; TÜBİTAK Projesi No: SBAG-2629, 2005).

KAYNAKLAR

1. Gubler DJ. The global emergence/ resurgence of arboviral diseases as public health problems. Arch Med Res 2002; 33: 330-42.
2. Lundstrom JO. Mosquito-borne viruses in western Europe: a review. J Vector Ecol 1999; 24: 1-39.
3. World Health Organization: The vector-borne human infections of Europe. WHO, Geneva, Switzerland, 2004. <http://www.euro.who.int/document/e82481.pdf>
4. Hunter PR. Climate change and waterborne and vector-borne disease. J Appl Microbiol 2003; 94: S37-S46.
5. McMichael AJ. Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2004; 359: 1049-58.
6. Prowse CV. An ABC for West Nile virus. Transfus Med 2003; 13: 1-7.
7. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, et al. West Nile virus. Lancet 2002; 2: 519-29.
8. Turkovic B, Brudnjak Z. Arboviruses in Croatia. Acta Med Croatica 1998; 52: 87-9.
9. Batieha A, Saliba EK, Graham R, et al. Seroprevalence of West Nile, Rift Valley and sandfly arboviruses in Hashimiah, Jordan. Emerg Infect Dis 2000; 6: 358-62.
10. Hubalek Z, Savage HM, Halouzka J, et al. West Nile virus investigations in South Moravia, Czechland. Viral Immunol 2000; 13: 427-33.
11. Miller BR, Nasci RS, Godsey MS. First evidence for natural vertical transmission of West Nile virus in *Culex univittatus* complex mosquitoes from Rift Valley Province, Kenya. Am J Trop Med Hyg 2000; 62: 240-6.
12. Murgue B, Murri S, Zientara S, Durand B, Durand JP, Zeller H. West Nile outbreak in southern France, 2000: the return after 35 years. Emerg Infect Dis 2001; 7: 4.
13. Komar N, Panella NA, Boyce E. Exposure of domestic mammals to West Nile virus during an outbreak of human encephalitis, New York City, 1999. Emerg Infect Dis 2001; 7: 736-8.
14. Weinberger M, Pitlik SD, Gandacu D, et al. West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. Emerg Infect Dis 2001; 7: 686-91.
15. Gattas N, Kaganov Y, Rimon D. Many faces of West Nile fever- the first case of West Nile fever in the western Galilee, Israel. Harefuah 2001; 140: 686-8.
16. Ivan A, Azoicai D, Grigorescu R. Epidemiological considerations of the arbo and arenaviruses. Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi 1997; 102: 60-5.
17. Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S. West Nile virus: where are we now? Lancet 2004; 4: 547-56.
18. World Health Organization. Viral meningitis. Wkly Epidem Rec 1996; 71: 296.
19. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/05-0289a.htm>
20. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/qa/overview.htm>

21. Jaha LE, Sila CA, Iederman RJ, Prayson RA, Isada CM, Gordon SM. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology* 2003; 61: 55-9.
22. Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS. Acute flaccid paralysis and West Nile infection. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 788-93.
23. Nasci RC, Savage HM, White DJ, et al. West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York City, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 1-3.
24. Jupp PG. The ecology of West Nile virus in South Africa and the occurrence of outbreaks in human beings. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 951: 143-52.
25. Eidson ME, Komar N, Sorhage F, et al. Crow deaths as a Sentinel Surveillance System for West Nile virus in the Northeastern United States, 1999; *Emerg Infect Dis* 2001, 7: 615-20.
26. Brault AC, Langevin SA, Bowen RA, et al. Differential virulence of West Nile strains for American Crows. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 486.
27. Rappole JH, Derrickson SR, Hubalek Z. Migratory birds and spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 319-28.
28. McLean RG, Ubico SR, Docherty DE, Hansen WR, Sileo L, McNamara TS. West Nile virus transmission and ecology in birds. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 951: 54-7.
29. Anonymous. West Nile virus, 2001. Southern and western expansion. 3rd National West Nile Virus Planning Meeting. Atlanta, Georgia. March 22-23, 2002.
30. Kulasekera VL, Kramer L, Nasci RS, et al. West Nile virus infection in mosquitoes, birds, horses and humans, Staten Island, New York, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 722-5.
31. Diamond MS, Shrestha B, Mehlhop E, Sitati E, Engle M. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. *Viral Immunol* 2003; 16: 259-78.
32. White DJ, Kramer LD, Backenson PB, et al. Mosquito surveillance and polymerase detection of West Nile virus, New York State. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 643-9.
33. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, et al. West Nile encephalitis epidemic in Southeastern Romania. *Lancet* 1998; 352: 767-71.
34. Meco O. West Nile arbovirus antibodies with hemagglutination inhibition in residents of Southeast Anatolia. *Mikrobiyol Bul* 1977; 11: 3-17.
35. Serter D. Present status of arbovirus sero-epidemiology in the Aegean region of Turkey, pp: 155-61. In: Vesenjakhirjan J, Calisher C (eds), *Arboviruses in the Mediterranean countries*. Zbl Bakt (Suppl 9), 1980. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Germany.
36. Özkul A, Yıldırım Y, Pınar D, Akçali A, Yılmaz V, Çolak D. Serological evidence of West Nile virus (WNV) in mammalian species in Turkey. *Epidemiol Inf* 2005; 29: 1-4 (Epub ahead of print).