



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KIRIKKALE YÖRESİNDE İNSANLARDA
CHIKUNGUNYA VİRÜS, DENGUE VİRÜS VE
BATI NİL VİRÜS SEROPREVALANSININ
SAPTANMASI**

Dr. Tuğba ATALAY

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE
2016



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KIRIKKALE YÖRESİNDE İNSANLARDA
CHIKUNGUNYA VİRÜS, DENGUE VİRÜS VE
BATI NİL VİRÜS SEROPREVALANSININ
SAPTANMASI**

Dr. Tuğba ATALAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

**KIRIKKALE
2016**

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı: Dr. Tuğba ATALAY

Çalışmanın Başlığı: Kırıkkale Yöresinde İnsanlarda Chikungunya Virüs, Dengue Virüs ve Batı Nil Virüs Seroprevalansının Saptanması

“Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16/11/2016

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. J. Sedef GÖÇMEN
TOBB ETÜ Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Üye

Prof. Dr. Müge DEMİRBİLEK EKİCİ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Üye

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca planlanmasından yazılmasına kadar her aşamasında değerli katkılarıyla bana destek veren, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Prof. Dr. Teoman Zafer APAN ve Prof. Dr. Latife İŞERİ'ye teşekkür ederim.

Eğitimim ve tezimin hazırlanması aşamasında beceri ve tecrübelerini aktararak, her türlü yardımı esirgemeyen değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Cemal BULUT'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın sürecinde büyük ilgi ve desteğini gördüğüm, bu zorlu süreçte yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. J. Sedef GÖÇMEN'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Mikrobiyoloji laboratuvarında uyumlu bir çalışma ve yardımlaşma içerisinde bulunduğum Tuba GÖKMEN, Sinem AKMAN ve tez aşamasındaki desteklerinden dolayı Pelin ÖZEN'e teşekkür ederim.

Bu projenin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan eşime, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme ve tezin her aşamasında ondan çaldığım vakitleri farkında olmadan esirgemeyen, sevgisi her zaman bana güç veren, en değerli varlığım kızım Ela'ya teşekkür ederim.

Dr. Tuğba ATALAY

ÖZET

Atalay T, Kırıkkale Yöresinde İnsanlarda Chikungunya Virüs, Dengue Virüs ve Batı Nil Virüs Seroprevalansının Saptanması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Chikungunya virüs (CHIKV), Dengue virüsü (DENV) ve Batı Nil virüsü (BNV) önemli vektör kaynaklı viral hemorajik ateş olarak bilinen, ateş, döküntü, eklem ağrısı, kas-eklem ağrıları ve/veya menenjit, ensefalit ve meningoensefalit tablosuna yol açabilen ve önemleri giderek artan etkenlerdir. Ülkemiz, coğrafi konumu ve ekolojik özellikleri nedeniyle vektör kaynaklı pekçok virüs ile vektörlerinin yaşam döngüleri içinde yer almaktadır.

Ülkemizde BNV için yapılmış seroprevalans çalışmaları mevcut iken CHIKV ve DENV için yapılmış kapsamlı seroprevalans çalışması mevcut değildir. Bu amaçla ilimizde yaşayan insanlarda CHIKV, DENV ve BNV seroprevalansının saptanmasını amaçladık.

Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi veri tabanından 2014 Kırıkkale il/ilçe ve belde/köy nüfusuna ulaşıldı. Rastgele örnekleme yönteminden orantılı tabakalı örnekleme yöntemiyle 500 örneklem alınması planlandı. Temmuz-Kasım 2015 tarihleri arasında sahaya çıkılarak kişilere rastgele olarak ulaşıldı. Kişilerden alınan kan örnekleri 10 dakika 4000x g'de santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Bu serum örnekleri alikotlanıp çalışma gününe kadar -80°C'lik derin dondurucuda saklandı. İlk olarak tüm serum örneklerinde CHIKV, DENV ve BNV IgG tipi antikolar enzyim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile araştırıldı. Sonrasında CHIKV ve BNV IgG tipi antikoları İndirekt İmmunofloresan Test (IIFT) yöntemi ile doğrulandı.

CHIKV IgG tipi antikoları ELISA yöntemiyle iki kişide (%0,4) pozitif bulunurken, dört kişide (%0,8) şüpheli pozitiflik tespit edildi. Ancak IIFT ile yapılan doğrulama çalışmasında CHIKV IgG tipi antikoları negatif bulundu. DENV IgG ELISA yöntemi ile pozitif ve şüpheli pozitif örnek saptanmadı. BNV IgG antikoları ELISA yöntemiyle iki kişide (%0,4) pozitiflik tespit edildi. Ancak IIFT ile yapılan doğrulama çalışmasında BNV IgG antikoları negatif olarak bulundu.

Kırıkkale ilinde bu seroprevalans araştırmasında hiçbir pozitifliğin tespit edilmemiş olması memnuniyet verici olsa da civar illerde anılan vektörlerin bulunması, viral hemorajik ateşi işaret eden şikayetleri taşıyan insanlar için ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bu araştırmanın vektör ve vektör-virüs araştırılması şeklinde genişletilmesi ve periyodik olarak yapılması aşıkardır.

Anahtar Sözcükler: Chikungunya, Dengue, Batı Nil, seroprevalans, ELISA, IIFT

Destekleyen Kurum: Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi.



ABSTRACT

Atalay T, Determination of Seroprevalence of Chikungunya Virus, Dengue Virus and West Nile Virus in People in Kırıkkale Region, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Specialty Thesis, Kırıkkale, 2016.

Chikungunya virus (CHIKV), Dengue virus (DENV) and West Nile virus (BNV) are increasingly important factors that can lead to major viral-induced viral haemorrhagic fever, rash, joint pain, muscle-joint pain and / or meningitis, encephalitis and meningoencephalitis. Our country, due to its geographical position and ecological characteristics, is in the life cycle of many vectors and vector-borne viruses.

While seroprevalence studies for BNV are available in our country, comprehensive seroprevalence studies for CHIKV and DENV are not available. For this purpose, we aimed to determine the seroprevalence of CHIKV, DENV and BNV in the people living in our province.

Based on TÜİK (Turkish Statistical Institute) addressed based population registration system (ADNKS) database, year 2014 the province / district and village / village population of Kırıkkale were reached. It was planned to take 500 samples by random sampling method with proportional layer sampling method. Between July and November 2015, the figures were reached at random. Blood samples taken from the individuals were centrifuged at 4000 x g for 10 minutes to obtain serum. These serum samples were aliquoted and stored at -80 °C in freezer until working day. First, in all serum samples, CHIKV, DENV and BNV IgG type antibodies were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For this purpose, a commercial ELISA kit (Anti-Chikungunya Virus ELISA IgG, Euroimmun, Germany) was used. Subsequently, CHIKV and BNV IgG type antibodies were confirmed by IIFT (indirect immunofluorescence test) method. For this purpose, a commercial kit (Anti-Chikungunya Virus IIFT, Euroimmun, Germany) was used.

CHIKV IgG type antibodies were positively detected in two individuals (0,4%) by ELISA method and four (0.8%) were positively suspicious. However, in the confirmation study with IIFT, CHIKV IgG type antibodies were found to be negative. Positive and suspicious positive samples were not detected by DENV IgG ELISA method. BNV IgG antibodies were detected in two individuals (0.4%) by ELISA method. However, in a validation study with IIFT, BNV IgG antibodies were found to be negative.

Although it is pleasing that no positivity has been detected in this seroprevalence study in the province of Kırıkkale, the presence of the referred vectors in the

surrounding provinces must be considered in the differential diagnosis for people who have complaints indicating viral haemorrhagic fever. It is obvious that this research should be extended in the form of vectors and vector-virus search and to be done periodically.

Key Words: Chikungunya, Dengue, West Nil, seroprevalence, ELISA, IIFT

Supported by: Kırıkkale University Scientific Research Projects Coordination Unit.



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	1
2.1 CHIKUNGUNYA VİRÜS	1
2.1.1 Tarihçe	1
2.1.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji	2
2.1.3 Genomik Yapı ve Viroloji	5
2.1.4 Sınıflandırma	6
2.1.5 Vektör ve Yaşam Döngüsü	6
2.1.6 Patogenez ve Klinik Bulgular	7
2.1.7 Tanı ve Tedavi	8
2.1.8 Korunma ve Kontrol	9
2.2 DENGUE VİRÜS	9
2.2.1 Tarihçe	9
2.2.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji	10
2.2.3 Genomik Yapı ve Viroloji	12
2.2.4 Sınıflandırma	13
2.2.5 Vektör ve Yaşam Döngüsü	14
2.2.6 Patogenez ve Klinik Bulgular	15
2.2.7 Tanı ve Tedavi	17
2.2.8 Korunma ve Kontrol	18
2.3 BATI NİL VİRÜSÜ	18
2.3.1 Tarihçe	18
2.3.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji	19
2.3.3 Genomik Yapı ve Viroloji	22

2.3.4	Sınıflandırma	22
2.3.5	Vektör ve Yaşam Döngüsü	23
2.3.6	Patogenez ve Klinik Bulgular	24
2.3.7	Tanı ve Tedavi	25
2.3.8	Korunma ve Kontrol	26
3	GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1	Etik Kurul Onayı	26
3.2	Çalışma Grubunun seçimi	27
3.3	Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması	27
3.4	Kan Örneklerinde CHIKV Araştırılması	27
3.4.1	CHIKV Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Saptanması	30
3.4.2	CHIKV Antikorlarının IIFT Yöntemi ile Saptanması	32
3.5	Kan Örneklerinde DENV Araştırılması	32
3.5.1	DENV Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Saptanması	32
3.6	Kan Örneklerinde BNV Araştırılması	32
3.6.1	BNV Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Saptanması	32
3.6.2	BNV Antikorlarının IIFT Yöntemi ile Saptanması	32
4	BULGULAR	33
5	TARTIŞMA	34
6	SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7	KAYNAKÇA	39
8	EK: Anket Formu	51

KISALTMALAR

CA	: Chikungunya Ateşi
CHIKV	: Chikungunya Virüs
DA	: Dang Ateşi
DENV	: Dengue Virüsü
BNV	: Batı Nil Virüsü
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
IIFT	: İndirekt İmmunofloresan Test
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
SFV	: Semliki Forest virüs
IgG	: İmmünglobulin G antikor
IgM	: İmmünglobulin M antikor
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
ONN	: O'nyong'nyong
DKA	: Dang Kanamalı Ateş
DSS	: Dang Şok Sendromu
BNA	: Batı Nil Ateşi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
JEV	: Japon ensefaliti virüsü

ŞEKİLLER

Şekil 1:	22 Nisan 2016 Tarihi İtibariyle CA Görülen Ülkeler ve Bölgeler	4
Şekil 2:	CHIKV'nin Genomik Yapı ve Proteinleri	5
Şekil 3:	2013 Yılında Bildirilen Dang Vakalarının Coğrafi Dağılımı	11
Şekil 4:	DENV Genomu	13
Şekil 5:	DENV Yaşam Döngüsü	14
Şekil 6:	DENV Enfeksiyonu Klinik Sınıflanması	16
Şekil 7:	Avrupa'da BNA Görülen Bölgeler	19
Şekil 8:	BNV'nin Genomik Yapı ve Proteinleri	22
Şekil 9:	BNV'nin Biyolojik Döngüsü	24
Şekil 10:	Örnekleme Sayısı	27
Şekil 11:	ELISA Yönteminin Uygulanması	29
Şekil 12:	IIFT Yönteminin Uygulanması	31

TABLÖLAR

Tablo 1:	CHIKV Seroprevalans ve Asemptomatik Oranları	3
Tablo 2:	Ülkemizdeki Bazı Çalışmalarda Saptanan BNV Seropozitiflikleri	21
Tablo 3:	Örneklem Grubunun Demografik Verileri	33



1. GİRİŞ

Sivrisinek, tatarcık ve kene gibi kan emen artropodlar aracılığıyla duyarlı omurgalı konaklar arasında taşınan virüsler arbovirüsler olarak adlandırılır. İnsan patojeni olan arbovirüslerin büyük kısmı; *Arenaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Filoviridae* ve *Reoviridae* ailelerinde sınıflandırılmaktadır. Vektörlerin görüldüğü bölgelerde ateşli hastalık ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu yapan arbovirüsler arasında Chikungunya virüs (CHIKV), Dengue virüsü (DENV) ve Batı Nil virüsü (BNV) önemli yer tutmaktadır (1).

Türkiye, coğrafi konumu ve ekolojik özellikleri nedeniyle vektör kaynaklı birçok virüs ve vektörlerinin yaşam döngüleri için uygun özellikler taşımaktadır. Ayrıca ülkemiz klinik açıdan önemli birçok arboviral hastalık için endemik olarak kabul edilen bir bölgede bulunmaktadır. Buna karşın, vektörlerle bulaşan viral enfeksiyonlar konusunda ülkemiz kaynaklı veriler oldukça sınırlıdır. Vektör kaynaklı hastalıkların belirli bir bölgede varlığı ve yayılımının saptanması, ayrıca potansiyel olarak bölgeye giriş yapabilecek diğer patojenlerin öngörülebilmesi ve gerekli korunma önlemlerinin zamanında alınabilmesi için önemlidir.

Çalışmamızda Kırıkkale ilinde insanlarda CHIKV, DENV ve BNV seroprevalansı ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak araştırılmış ve IIFT (indirekt immunofloresan test) ile doğrulanmıştır. Kırıkkale ilinde insanlarda ilgili virüslerin seroprevalansının saptanması, benzer klinik tabloların ayırıcı tanıda akla gelmesinde ve farkındalığın sağlanması açısından büyük öneme sahiptir. Çalışmamız, ülke genelinde konuyla ilgili ilk kapsamlı incelemedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 CHIKUNGUNYA VİRÜS

2.1.1 Tarihçe

Chikungunya Ateşi (CA)'ni andıran ateş, artrit ve döküntünün görüldüğü ilk salgın açıklamalarına Hindistan'da 1824 yılından itibaren rastlanılmaktadır (2). Ancak virüsün hem insan hem de *Aedes* ve *Culex* türü sivrisineklerden izolasyonu, ilk olarak 1952-1953 senesinde Tanzanya'nın Newala bölgesinde ortaya çıkan salgında olmuştur (3). Bazı retrospektif araştırmalar, Afrika'daki CHIKV epidemilerinin 1779 senesinde gerçekleşmiş olduğunu, ancak hastalığın Dang Ateşi (DA) ile karıştırılmış olabileceğini öne sürmektedir (4).

CA ismini ciddi artrit semptomları nedeniyle Mozambik'in Kimakonde dilinde "iki büküm yapan" anlamına gelen "chikungunya" 'dan almıştır (5).

1962 yılında Hindistan ve Sri Lanka'da meydana gelen büyük epidemik salgın 200'den fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur (7). Daha sonra, Güney Afrika'daki Transvaal şehrinde, Zambiya'da, Hindistan'da, Güneydoğu Asya'da ve Filipinler'de hastalığın epidemileri gözlemlenmiştir. 2004 yılından 2007 yılına kadar, yaygın bir epidemi Hint Okyanusundaki adalarda ve Hindistan'da etkisini göstermiş, Güneydoğu Asya ve Avrupa'ya da yayılmıştır (8,9).

2.1.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji

CHIKV, 2000'li yıllardan sonra tekrar salgınlara neden olmuştur. Hastalığın ilk salgını 2004 yılında Kenya'nın sahil kesimlerinde başlamış olup, 2005-2006'da Hint Okyanusu adaları ve Güney Hindistan'da devam etmiştir (10,11). Fransa himayesinde bulunan Réunion adasında Mart 2005-Nisan 2006'da 266.000 vakalık bir salgın yaşanmış ve 203 kişi ölmüştür (6,12). Kuzey İtalya'da otokton geçiş (sivrisinek-insan-sivrisinek geçişi) sonucu Temmuz ile Eylül 2007 arasında 205 vakalık bir salgın yaşanmış, salgına sebep olan indeks vakanın Hindistan'dan gelen CHIKV viremisine sahip bir yolcu olduğu anlaşılmıştır. Aynı dönemde bölgedeki *A. albopictus* sivrisineklerinin de virüsü taşıdıkları tespit edilmiştir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da pek çok bölgede *A. albopictus* cinsi sivrisineklerin bulunması, gelecekte ılıman kuşağın da CHIKV salgınlarıyla karşılaşabileceği gerçeğini ortaya çıkarmıştır (13-15). 2010 yılı Eylül ayında, CHIKV otokton geçiş güneydoğu Fransa'da Var bölgesinden de bildirilmiştir (16). Yine 2014 yılında Güney Florida'da otokton geçişli 11 vaka, aynı yıl Güney Fransa'da 126 ithal vaka görülmüştür (17). İmporte vakalar şeklinde CHIKV enfeksiyonları tüm Avrupada görülmesine karşın 2007 yazında Kuzeydoğu İtalya'da CHIKV salgını görülmüştür. Hindistan'ın Kerala bölgesinden gelen bir erkekle başlayan salgında hastaların %80'inde semptomlar görülmüş ve salgın bitiminden 3-5 ay sonra IIFT yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada yaşlı ve erkeklerde yüksek olmak üzere seroprevalans oranı %10,2 olarak bulunmuştur (18).

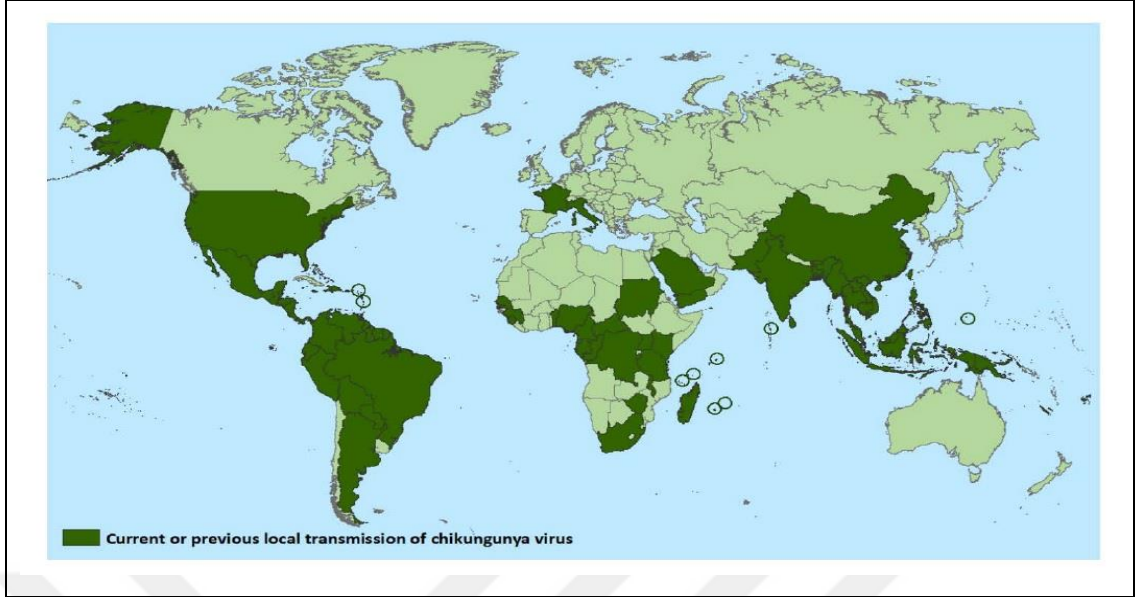
Amerika'da CHIKV enfeksiyonunun ilk vakası 2013 yılı sonunda Saint Martin'de tespit edilmiştir ve Asya kökenlidir. Bu girişten 7 ay sonra ELISA yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada seroprevalans oranı %16,9 olarak tesbit edilmiştir. Bunların %39'u ise asemptomatik bulunmuştur. Diğer araştırmalarda bildirilen seroprevalans %10,2 ve %75 arasında değişmektedir (Tablo 1). İtalya'da 2007

salgını dışında, Temmuz 2014 Saint Martin'de gözlenen seroprevalans kaydedilen en düşük olanıdır (19).

Tablo 1: CHIKV seroprevalans ve asemptomatik oranları (19)

Yazar	Tamamlanma Tarihi	Bölge	Virüs genotipi	Vektör	Atak hızı (%)	Asemptomatik vaka oranı (%)
Kumar NP	2007 (salgın süresince)	Kerala, Hindistan	Hint Okyanusu	<i>A. albopictus</i>	55,8	3,8
Moro LM	2007 (salgından 3-5 ay sonrası)	Emilia-Romagna, İtalya	Hint Okyanusu	<i>A. albopictus</i>	10,2	18,2
Ayu SM	2007 (salgından 1 yıl sonrası)	Bagar Panchor, Malezya	Asya	<i>Aedes spp.</i>	55,6	17,5
Sissoko D	2007 (salgın sonrası)	Mayotte, Fransa	Hint Okyanusu	<i>A. albopictus</i> <i>A. aegypti</i>	38,1	27,7
Gérardin P	2006 (salgın süresince)	La Réunion, Fransa	Hint Okyanusu	<i>A. albopictus</i>	18,2	-
Gérardin P	2006 (salgın sonrası)	La Réunion, Fransa	Hint Okyanusu	<i>A. albopictus</i>	38,2	16,7
Sergon K	2004 (salgın en yoğun olduğu dönemden 9 hafta sonra)	Lamu Adası, Kenya	Doğu-Orta-Güney Afrika	<i>Aedes spp</i>	75	45,1
Sergon K	2005 (salgının en yoğun olduğu dönem)	Grande Comore Adası, Komorlar	Hint Okyanusu	<i>A. aegypti</i>	63,1	14,3
Nakkhara P	2011 (salgın başlangıcından 2 yıl sonra)	Phatthalung, Tayland	Hint Okyanusu	<i>A. albopictus</i> <i>A. aegypti</i>	61,9	47,1

Ülkemizde ilk bildirilen vaka 2010 Aralık ayında Hindistan'dan dönen bir görevlide, 2013 yılında da Tayland'dan turistik seyahatten dönen bir çiftte olmak üzere üç ithal vaka görülmüştür. Türkiye'de ithal vakalar dışında bir bildirim bulunmamaktadır (17). Seyahatlerdeki artış, göç ve iklim değişiklikleri CHIKV'nin salgın alanının genişlemesini kolaylaştırmıştır. CA günümüzde, ılımlı bir iklime sahip ülkelerde de önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (20).

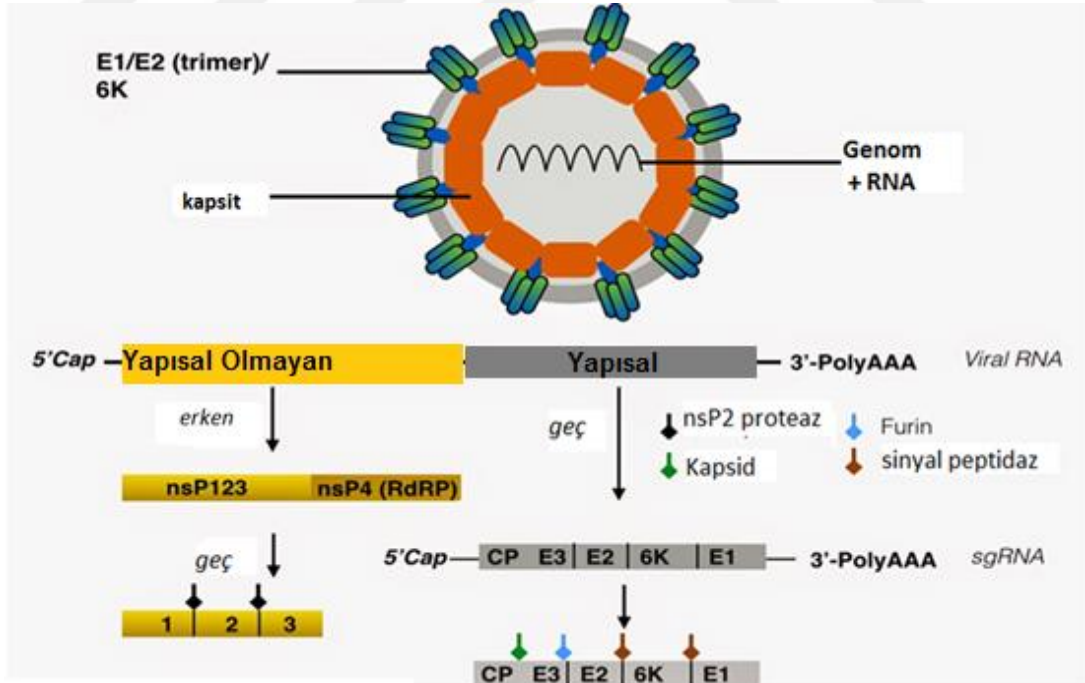


AFRİKA	OKYANUSYA / PASİFİK ADALARI		
Benin	Amerikan Samoası	Tayland	Guyana
Burundi	Cook Adaları	Timor	Haiti
Kamerun	Mikronezya Federal Dev.	Vietnam	Honduras
Orta Afrika Cumhuriyeti	Fransız Polinezyası	Yemen	Jamaika
Komorlar	Kiribati	AMERİKA	Martinik
Dem. Kongo Cumhuriyeti	Yeni Kaledonya	Anguilla	Meksika
Ekvator Ginesi	Papua Yeni Gine	Antigua ve Barbuda	Montserrat
Gabon	Samoa	Arjantin	Nikaragua
Gine Saint Martin,	Tokelau	Aruba	Panama
Kenya	Tonga	Bahamalar	Paraguay
Madagaskar	ASYA	Barbados	Peru
Malavi	Bangladeş	Belize	Porto Riko
Mauritius	Butan	Bolivya	Saint Barthelemy
Mayotte	Kamboçya	Brezilya	Saint Kitts ve Nevis
Nijerya	Çin	Britanya Virgin Adaları	Saint Lucia
Kongo	Hindistan	Cayman Adaları	Saint Martin
Reunion	Endonezya	Kolombiya	Saint Vincent ve Grenadinler
Senegal	Laos	Kosta Rika	Sint Maarten
Seyşeller	Malezya	Curaçao	Surinam
Sierra Leone	Maldivler	Dominik	Trinidad ve Tobago
Güney Afrika	Myanmar (Burma)	Dominik Cumhuriyeti	Turks ve Caicos Adaları
Sudan	Pakistan	Ekvador	Birleşik Devletler
Tanzanya	Filipinler	El Salvador	ABD Virgin Adaları Cum.
Uganda	Suudi Arabistan	Fransız Guyanası	Venezuela
AVRUPA	Singapur	Grenada	
Fransa	Sri Lanka	Guadeloupe	
İtalya	Tayvan	Guatemala	

Şekil 1: 22 Nisan 2016 tarihi itibariyle CA görülen ülkeler ve bölgeler (21)

2.1.3 Genomik Yapı ve Viroloji

CHIKV, *Togaviridae* ailesi, *Alphavirus* cinsi içinde yer almaktadır. CHIKV, Mayaro, Ross River ve O'nyong'nyong (ONN) virüsleri içeren Semliki Forest virüs (SFV) kompleksinin bir üyesidir. (22). Zarflı, ikozahedral kapsidli, tek iplikli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. 60-70 nm çapında, 11,7 kb'lik bir genoma sahiptir (23). Yapısal olmayan proteinler (nsP1, nsP2, nsP3 ve nsP4) transkripsiyon ve replikasyondan sorumludur. Yapısal proteinleri; kapsid, zarf glikoproteinleri ve proteinler (C, E1, E2, E3 ve 6K) oluşturur. Trimerik yapıları E1 ve E2 glikoproteinleri hücreye tutunma ve akabinde füzyon ile hücre içine girişten sorumludur. E1, hemagglütinasyon yapıcı özelliğe sahiptir, E2 ise hücre reseptörlerine bağlanır (24,25). Aşı ve tanı metodları çalışmalarında çokça çalışılan E2 antijeni nötralizan antikor yapımına neden olan esas antijenik yapıdır (25).



Şekil 2: CHIKV'nin genomik yapı ve proteinleri (26)

2.1.4 Sınıflandırma

E1 glikoprotein yapı analizi temelinde; Asya, Batı Afrika ve Doğu-Orta-Güney Afrika (ECSA) olmak üzere üç farklı genotipi vardır (20). Kenya'dan yayılan ESCA Hint Okyanusu genotipinin E1-226V varyantı İtalya'daki salgına da neden olmuştur (15).

2.1.5 Vektör ve Yaşam Döngüsü

Aedes cinci sivrisinek omurgalı bir konakçıdan kan emme sırasında virüsü alır. CHIKV, sivrisineğin orta bağırsağını enfekte edip vücuduna yayılarak tükürük bezlerini enfekte eder. Tekrar kan emen vektör; virüsü omurgalı konakçıya tükürük yoluyla bulaştırır. İnkubasyon dönemi boyunca bu konakçıdan kan emen yeni vektör sivrisinekler CHIKV'ü alırlar ve virüsün yayılımını sürekli hale getirirler (15).

Virüs, yabani hayatta varlığını "sylvatic" döngüsü, Afrika ormanlarında *Aedes cinci* sivrisinekler aracılığı ile vahşi primatlar ve küçük memeliler arasında devam ettirmektedir. Afrika'da kırsal bölgelerde sivrisinek yoğunluğunun artışı ile CHIKV duyarlı insanlarda salgınlar görülmektedir (13).

Birkaç sivrisinek türü CHIKV vektörü olarak kabul edilmektedir. Afrika ya da Asya'nın endemik alanlarında çoğu vakada, *A. aegypti* klasik vektörü olarak kabul edilmektedir. Asya'da ise sadece *A. aegypti* ve *A. albopictus* vektörleri ile virüs geçişi söz konusudur (13). La Réunion salgınının patlak vermesinden bu yana, *A. albopictus* önemli vektörlerden biri olmuştur. *Aedes cinci* diğer türler CHIKV enfeksiyona duyarlı olarak kabul edilir ancak onların epidemiyolojik rolü bilinmemektedir. *A. albopictus* sadece tropikal bölgelerde değil, aynı zamanda ılıman alanlarda da kolonize olmaktadır. *A. albopictus* en az 12 Avrupa ülkesinde tespit edilmiş olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde de görülmüştür. Bunun muhtemelen 1980'lerin başında Asya'da kullanılmış (ikinci el) otomobil lastiklerinin sevk sonrasında taşınması ile olduğu düşünülmektedir (20). *A. albopictus*'un 4 ila 8 hafta yaşaması, nispeten uzun mesafelere uçabilmesi (400-600 m yarıçap), büyüyerek antropophilic sivrisineğine dönüşmesi ve yumurtalarının kuru havalarda hayatta kalmaya dirençli olması bir vektör olarak rolünü kolaylaştırmaktadır (27).

CHIKV genetik araştırmaları, E1-226 pozisyonunda bir valin alanin değişikliğine bağlı bir protein mutasyonunu ortaya koymuştur. Bu mutasyon, *A. albopictus* arasında virütik bulaşı artırmış ve daha önce CA bulunmayan coğrafi bölgelerde E1-226V varyantı CHIKV iletiminde sivrisinekleri mükemmel vektör haline getirmiştir (28,29).

2.1.6 Patogenez ve Klinik Bulgular

Aedes cinsi sivrisineklerle ısırılma sonrası inokulasyonun ardından CHIKV insanlarda subkutan dokuya, sonrasında lenf nodlarına ulaşır. Monosit ve makrofajlarda çoğalır ve interferon alfa (IFN- α) yapımına neden olur. Hedef organlar olan karaciğer, kas dokusu, eklem ve beyine enfekte mononükleer hücreler ile taşınır. CHIKV ile re-enfeksiyon sözkonusu değildir, fakat artrit şeklinde kendini gösteren persistan enfeksiyon meydana gelebilmektedir (23).

Viral yük, hastalığın ciddiyeti ve IFN üretimi ile ilişkilidir. Eklem ağrıları ve miyaljiler, asıl hastalıktan aylar sonra da daha hafif şekillerde devam edebilir. Kronik ağrılar genellikle kadınlarda veya akut hastalık sırasında yüksek viral yüke sahip 60 yaşından büyük kişilerde görülmektedir. Sinoviyal doku, perivasküler makrofaj, fibroblast hiperplazisi, aktive NK hücreleri ve CD4+ T hücreleri içerirken, az sayıda da CD8+ T hücrelerini barındırır. Sitokinler enfeksiyona cevap sırasında artar ve kalıcı artralji, yüksek IL-6 plazma seviyeleri ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ile ilişkilidir (30).

CHIKV taşıyan sivrisinek ısırığından 2 ila 6 gün sonrası CA gelişir ve %95 oranında akut tablo görülür. Hastalık genellikle miyalji, baş ağrısı ve yorgunluk ile birlikte ani ateş yükselmesi (>38,9°C), makülopapüler döküntü ve şiddetli artralji ile karakterizedir (31). CA seyri akut ve kronik olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Hastalığın semptomatik ilk on günü akut aşama olarak kabul edilmektedir. Semptomların klasik triadı ateş, artralji ve döküntüdür. Yaşlı hastalarda, yüksek ateş geçici bilinç kaybı ile ilişkilidir. Gastrointestinal şikayetler sıktır ve bulantı ve kusma, hatta anoreksi görülebilir (27). Kas-iskelet bulguları CA'nın akut aşamasında ortaktır. Ancak bazı hastalarda 10 günden fazla sürebilmektedir. Eklemlerdeki şiddetli ağrı hastaların neredeyse tümünde vardır. Ayrıca sırt ağrısı da görülmektedir. Artralji hastalığın erken günlerinde görülmekle birlikte, artrit sonraki birkaç gün içinde gelişmektedir. CA akut seyirde tipik olarak el ve ayak bilekleri, el ve ayaklar gibi küçük eklemlerde ani gelişen ağrı ve simetrik şişlik görülmektedir. Büyük eklemlere ilave olarak inflamasyon eşlik edebilmektedir (32). Hastalarda CA'nın çeşitli deri bulguları görülebilmektedir. En yaygın olanı hastaların %50'sinde görülen gövde ve bacaklarda meydana gelen makülopapular döküntüdür. Döküntü kaşıntılı veya ödemli olabilir ve yüzde de görülebilir. Daha az görülenleri eksfoliyatif dermatit, bül veya ışığa hassas deri lezyonlarıdır. Mukoza tutulumu ağız ülseri ve stomatit ile karakterize edilir (33,34). Hemorajik bulgular CA hastalarının onda birinde bildirilmiştir. En yaygın

olanı çoklu ekimotik yamalar ve subungal kanamalardır ancak şiddetli hemorajik değişiklikler nadirdir (29,35). Bazı hastalarda CA nedeniyle sedef tetiklenmesi bildirilmiştir (36). Ateş ve diğer şikayetler genellikle 7-10 gün sonra sonlanmaktadır (27). Ateşin düşmesi eklem ağrısında iyileşme ile ilişkilidir. Ateşin tekrar nüksetmesi hastalığın 3-4 haftasında meydana gelir. Akut evrede atipik klinik özelliklerinin olması ya da ateşin yeniden yükselmesi altta yatan başka bir hastalık ile ilişkilidir. En sık rastlananlar arasında solunum yetmezliği, pnömoni ve perikart tutulumuna bağlı viral miyokardit sebepli kalp yetmezliği bulunmaktadır. Ayrıca fulminan hepatit, pankreatit ya da böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir (12,33,37,38).

CA'nın kronik aşamada en önemli klinik özelliği uzun süren romatizmal belirtilerdir. Poliartrit şiddetli olup, ilk üç ay içinde hastaların %80 kadarında görülür (39). Tenosinovit ile ilişkili ağrı ve poliartrit günlük hayatı olumsuz etkilemektedir. Genel olarak, CA'nın kronik aşaması romatoid artrit'e benzemektedir (37). CA'nın nörolojik belirtileri pediatrik olgularda yaygın olmakla birlikte, CHIKV ile enfekte erişkinlerde de görülebilir ve MSS tutulumu, oftalmopleji, nöroretinit, konuşma bozukluğu, meningismus ve ense sertliğini içerir (40). CA hastalığının sebep olduğu Meningoensefalit vakaları ise nadiren görülmekte ama görüldüğünde çok ağır veya ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir (41).

CHIKV enfeksiyonuna bağlı vaka-ölüm oranı Reunion adasında 1/1000 iken, Mauritius ve Hindistan'da daha yüksek olarak seyretmiştir. Ölüm oranının altta yatan hastalığı olanlar, yenidoğanlar ve ileri yaştakilerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ölüm genellikle çoklu organ yetmezliği, ensefalit, hepatit ve kalp yetmezliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır (13).

2.1.7 Tanı ve Tedavi

CA ayırıcı tanısında DA ve ONN ateşi öncelikli olarak değerlendirilmelidir. DA CA'nın coğrafi dağılımı ile çakışmakta olup, atraljiden çok miyalji ile karakterizedir. ONN klinik olarak benzer olmasına rağmen, coğrafi olarak yalnızca Afrika'da görülmektedir (30).

Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi, serumdaki viral RNA'nın varlığını gösteren, sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek ve en sık kullanılan yöntemdir. Viral RNA semptom başlangıcından sonraki ilk hafta içinde plazmada saptanabilmektedir (41). İlk 48 saat içinde hastalar genelde viremik olduğu için bu

dönemde virüs izolasyonu şansı yüksektir. Vireminin düşmesiyle ortaya çıkan antikorlar ELISA ya da IIFT yöntemiyle saptanabilmektedir (42). Serolojik testler ateş başladıktan kısa bir süre sonra pozitifleşmektedir. IgM yanıtı 2-7. günden itibaren saptanmaya başlamakta ve ortalama 3-4 ay kadar devam etmektedir. Bazı vakalarda 24. aya kadar devam ettiği gösterilmiştir. IgG yanıtı da 5-6. günden sonra ortaya çıkmakta ve yıllarca devam etmektedir (43).

Tedavi semptomatiktir. CA'de akut dönemde, nonsteroid anti-inflamatuar ilaç ve ağrı kesiciler uygulanmaktadır. Ağrı ve ateş asetaminofene tepki vermektedir. Kortikosteroidler ve anti-romatizmal ilaçlar (çoğunlukla metotreksat) poliartrit belirtileri olan kronik evredeki hastalarda uygulanmaktadır. Söz konusu ilaçların etkili olduğu kabul edilmekle birlikte uygun kontrollü denemeler yapılmamıştır (41,44).

2.1.8 Korunma ve Kontrol

Korunma ve kontrolde, sivrisineklerle mücadele çok önemlidir. İnsektisidlerin tekrar tekrar kullanımı direnç problemine sebep olmaktadır, bu yüzden *A. aegypti* cinsi vektör sivrisineklerde virüsün çoğalmasını baskılayacak ve viral enfeksiyona karşı dirençli hale getirecek küçük RNA'ların (RNAi) geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar yapılmaktadır (16).

Canlı attenüe bir aşı (TSE-GSD-218), MRC-5 hücrelerinde, Tayland'da izole edilmiş bir CHIKV yoluyla geliştirilmiştir. Bu aşı, nötralize edici antikorun uzun süreli üretimini indüklemekte, geliştirilmesine devam edilmektedir (30).

2.2 DENGUE VİRÜS

2.2.1 Tarihçe

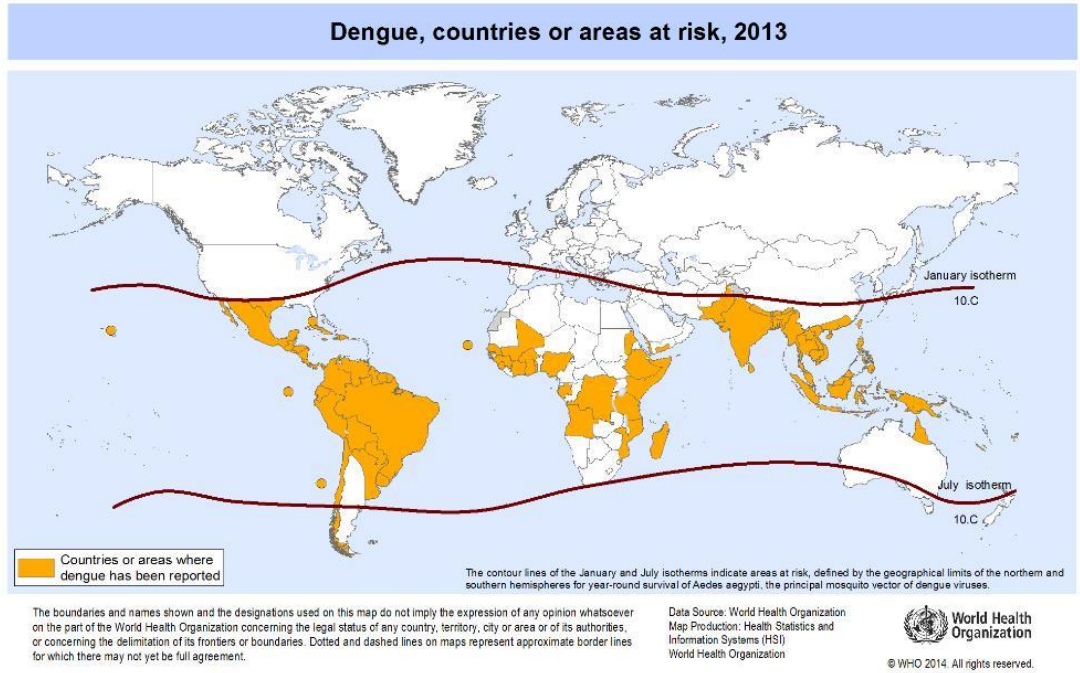
DENV epidemisinin ilk tanımı Philadelphia'lı bir doktor olan Benjamin Rush tarafından, 1780 yılındaki bir ateşli salgın bildirisinde yapılmıştır (45). Primer DENV enfeksiyonu ve epidemiler, 18. ve 19. yüzyıllarda Kuzey Amerika, Karayipler, Asya ve Avustralya'da yaygın olarak görülmüş; bu durum, büyük ihtimalle vektör sivrisineklerin geniş çaplı ekolojisi nedeniyle gerçekleştiği düşünülmüştür. 2. Dünya Savaşı sırasında, DENV Güneydoğu Asya'ya doğru ve bu bölgenin içerisine yayılmıştır. Asker bölüklerinin hareketi, çevreye verilen zarar ve insan yerleşimlerinin DENV'in yayılmasını teşvik ettiği ve vektör sivrisineklerin Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik'e yayılmasına neden olduğu düşünülmüştür (46). 1950'lerden günümüze her sene, Amerika, Asya, Afrika ve Avustralya dahil, temel olarak primer

vektör sivrisinek olan *A. aegypti*'nin mevcut olduğu her yer olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde, çeşitli DENV serotipleriyle binlerce insanı kapsayan epidemiler görülmüştür (47).

2.2.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji

Dang sıklığında son yıllarda dünya çapında önemli ölçüde artışlar bildirilmiştir. 2012 yılında yapılan bir çalışmada, 128 ülkede 3,9 milyar insanın DENV ile enfeksiyon riski altında olduğu belirtilmiştir (48). Şekil 3'de 2013 yılında bildirilen dang vakalarının coğrafi dağılımını göstermektedir (49). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) üç bölgede yıllık vaka sayısının 2010 yılında 2,2 milyon, 2015 yılında 3,2 milyon arttığını bildirmiştir. Bugün yaklaşık 2,5 milyar insan ya da dünya nüfusunun %40'ı, DENV bulaşma riskinin olduğu bölgelerde yaşamaktadır. 1970 öncesinde, sadece 9 ülkede şiddetli dang salgınları görülürken, günümüzde Asya, Pasifik, Amerika, Afrika ve Karayipler'de bulunan en az 100 ülkede endemiktir. Amerika, Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik DENV'den en ciddi etkilenen bölgelerdir (50). 2007 yılında Kenya'da 1091 kişi üzerinde yapılan çalışmada DENV, CHIKV ve Rift vadisi ateşi virüsü (RVFV) IgG antikorların varlığı ELISA yöntemiyle seropozitiflik araştırılmış, DENV en yaygın olmak üzere sırasıyla %12,5, %0,97, %4,5 IgG pozitifliği bulunmuştur. DENV ile yaşla birlikte artış görülürken CHIKV ile bu ilişki görülmemiştir (51). DENV-2 Rio de Janeiro Brezilya'da, 1990, 1998 ve 2008 üç salgına neden olmuştur (52). 2008 yılındaki salgında seroprevalans salgın öncesi %61, salgın sırasında %67,8 olarak bulunmuştur (53). Arbovirüsler için endemik bir bölge olan Fransız Polinezyasında Temmuz 2011 ve Ekim 2013 tarihleri arasında 593 kan donörlerinin serum örnekleri, Zika virüs (ZIKV), Japon ensefaliti virüsü (JEV), BNV ve DENV'nin dört serotiplerinin her birine karşı ELISA yöntemi ile IgG varlığı test edilmiştir. ZIKV için %0,8, JEV için %1,3, BNV için %1,5, DENV'nin en az bir serotipi için %80,3 seropozitiflik bulunmuştur. DENV-1 için yüksek, DENV-2 için düşük seropozitiflik oranının Fransız Polinezyası için kaydedilen epidemiyolojik veriler ile tutarlı olduğu görülmüştür (54). 2015 yılında Güney Hindistan'da Chennai'de, 5-40 yaş arası 1010 kişide IgG ELISA yöntemi kullanılarak CHIKV ve DENV seroprevalansı çalışması gerçekleştirilmiştir. %93 DENV ve %44 CHIKV ve %41 her iki hastalık için seropozitiflik bulunmuştur. Bu oranlar Güneydoğu Asya ve Amerika'da bilinen hiperendemik bölgelerden tahmin edilenden daha yüksektir (55). Asya'da, Laos ve Singapur'da dang vakalarında artışlar bildirilirken, bu vakalar 70 yılı aşkın bir aradan

sonra Japonya'da tekrar görülmüştür. 2014 yılında, 10 yılı aşkın bir aradan sonra Pasifik Adası ülkeleri etkileyen DENV Tip 3 ile Çin, Cook Adaları, Fiji, Malezya ve Vanuatu Halk Cumhuriyeti'nde vaka sayısında artışlar görülmüştür. Brezilya, yalnız 2015 yılında 2014 yılından yaklaşık 3 kat daha fazla 1.5 milyon vaka bildirmişti. Ayrıca 2015 yılında, Hindistan Delhi 'de 15000 üzerinde vaka ile 2006 yılından bu yana en kötü salgın yaşanmıştır. Her yıl çoğu çocuk yaklaşık 500000 kişi ağır dang tablosuyla hastaneye yatmakta ve yaklaşık %2,5'i hayatını kaybetmektedir (50).



Şekil 3: 2013 Yılında Bildirilen Dang Vakalarının Coğrafi Dağılımı (49)

Dang ayrıca birçok Güney Amerika ülkelerini, özellikle Kosta Rika, Honduras ve Meksika'yı etkilemeye devam etmektedir. Avrupa ülkelerinde yerli olgular 2010 yılında Fransa ve Hırvatistan'da ilk kez bildirilmişken, ithal olgular diğer Avrupa ülkelerinde de saptanmış ve salgın tehdidi başlamıştır. 2012 yılında, Portekiz'e bağlı Madeira adalarında 2000'den fazla vaka ile sonuçlanan dang salgını meydana gelmiş, ithal vakaların düşük ve orta gelirli ülkelere dönen gezginler olduğu görülmüştür (50). Avrupa'da ithal dang vakaları için kaynak Güney Doğu Asya, Latin Amerika, Hindistan, Karayipler ve Afrika en önemli bölgelerdir. 2009 tarihli bir çalışmada, 2008 yılında Avrupa'da dang olgularının %43 Güney Doğu Asya ülkeleri, %14 Latin Amerika, %12 Hint yarımadası, %11 Karayipler ve %4 Afrika'dan

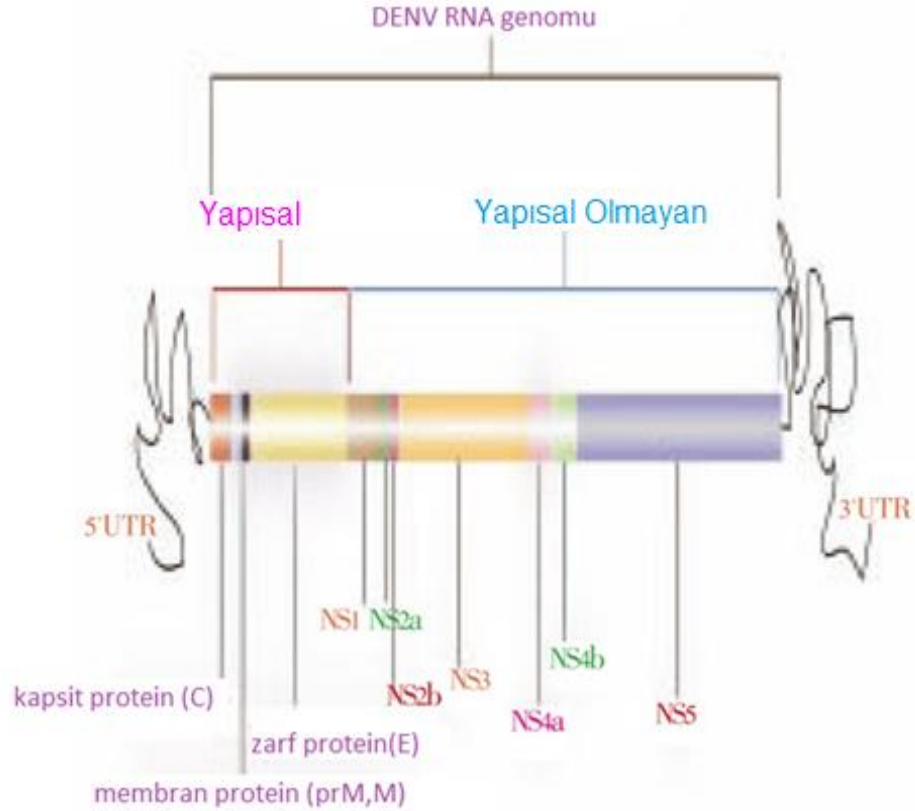
seyahattan dönen hastalar tarafından edinildiği anlaşılmıştır. Avrupa'da 2008 yılında bildirdikleri dang hastalarının %87'sinin Avrupa yolcuları olduğunu göstermiştir. Bu dağılım, iki farklı yönü yansıtmaktadır. Bu bölgelerin dünya çapında turizm bölgesi olması veya DENV için aktif bölgelerin olmasıdır. Örneğin Tayland, Vietnam ve Endonezya DENV için çok endemik alanlar değildir, ama Avrupalı turistler için çok popüler yerlerdir. Tek başına Tayland son altı yıldır tüm seyahat ilişkili dang enfeksiyonlarının yaklaşık %30'undan sorumludur. Bolivya ve Arjantin'den vaka bildirimleri Güney Amerika'da epidemileri yansıtmaktadır. Buna ek olarak, çok kuvvetli sinyaller Eritre, Ürdün, Pakistan, Papua Yeni Gine, Güney Afrika, Dominik Cumhuriyeti ve Surinam'den gelmektedir (56).

Ülkemizde DENV ile ilgili çalışmaların 1980 yılında başladığı görülmektedir. Serter'in 1980 tarihli çalışmasında, DENV seroprevalansı, Ege bölgesinde 1074 sağlıklı kişiden oluşan popülasyonda, HI yöntemi ile %12,6 olarak bulunmuş, en sık karşılaşılan serotipin DENV-1 olduğu (%53,3) gözlenmiştir (57). 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada, Türkiye'nin Orta/Kuzey Anadolu bölgesinde yaşayan 2435 kan donöründe DENV IgG antikoru açısından, ELISA ve IIFT yöntemleri ile seropozitiflik araştırılmıştır. Anti-DENV IgG antikoru, örneklerin %0,9 (21/2435)'unda gösterilmiş, IgG pozitif serumların %14,3 (3/21)'ünde mozaik IIFT pozitif olarak saptanmış ve DENV-2'ye karşı belirgin reaktivite izlenmiştir (58). Mersin ilinde Ağustos 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında toplam 920 sağlıklı kan donörlerinden alınan serum örnekleri DENV, BNV antikoru ELISA yöntemiyle taranmış, %0,9 (8/920)'unda DENV IgM, %16,6 (153/920)'sında ise DENV IgG seropozitifliği tespit edilmiştir. Bir örnekte eşzamanlı IgM ve IgG pozitifliği izlenmiştir (59). Ülkemizden bildirilen ithal vaka ise, 2012 yılında Dubai'den Hindistan'a göç etmiş İsviçre vatandaşıdır (60).

2.2.3 Genomik Yapı ve Viroloji

DENV, *Flaviviridae* ailesinin Flavivirüs genusunda yer alan bir arbovirüsdür. 11 kb'lik bir pozitif zincirli RNA içeren zarflı bir virüsdür. Kapsit proteini (C), membran proteini (M) ve zarf proteini (E) olmak üzere üç yapısal proteini ve yedi yapısal olmayan (NS) proteini vardır (61). DENV replikasyonu yapısal olmayan (NS) viral proteinleri ve konak faktörlerini kullanarak replikasyon kompleksi içinde oluşmaktadır

(48,50)



Şekil 4: DENV genomu (61)

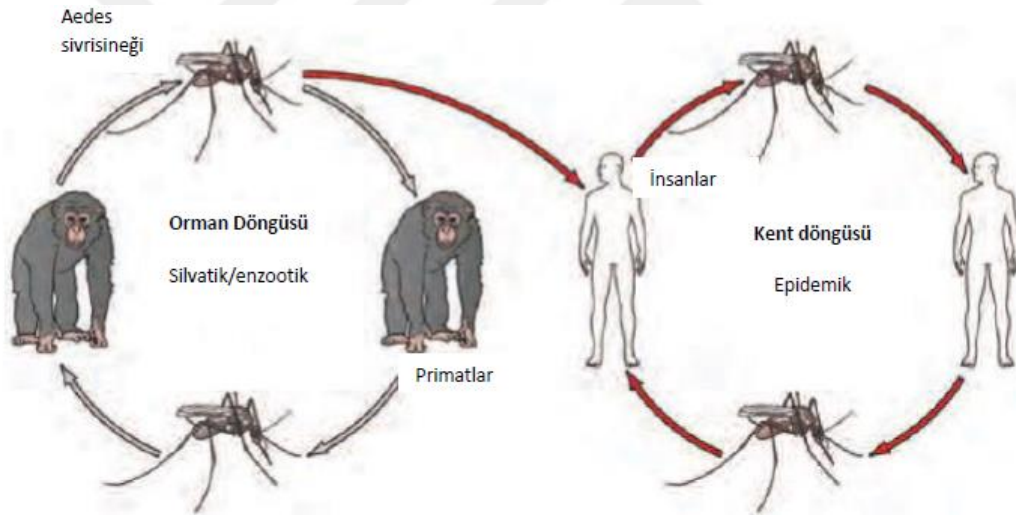
DENV genomunu kodlayan 10 viral protein sırasıyla 5'-C-prM,M-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' dür.

2.2.4 Sınıflandırma

DENV'nin DENV-1, DENV-2, DENV-3 ve DENV-4 olarak adlandırılan dört farklı serotipi bulunmaktadır. Herhangi bir serotip ile geçirilen enfeksiyon sonrası o serotipe karşı ömür boyu bağışıklık kazanılmaktadır. Diğer serotipler için ise kısmi ve geçici çapraz bağışıklık oluşabilmektedir. DENV, farklı serotipleriyle tekrarlayan enfeksiyonlar dang ağır formuna yol açmaktadır. Serotiplerin coğrafi dağılımı farklılık gösterdiği gibi yıllar içinde değişimler de görülmektedir. DENV serotiplerinin subtipleri içinde de önemli genetik varyasyonlar bulunmaktadır. DENV-1 'in üç, DENV-2'nin altı (biri primatlarda), DENV-3'ün dört ve DENV-4'ün dört subtipi bulunmaktadır. Ayrıca primatlarda başka bir DENV-4 bulunmaktadır (62). DENV-2 ve DENV-3 enfeksiyonları diğer serotiplere göre daha ciddi ve ölümcül seyredebilmektedirler (63).

2.2.5 Vektör ve Yaşam Döngüsü

A. aegypti ve *A. albopictus* DA'nın en önemli iki vektörleridir. *A. aegypti* sivrisinek DENV'nin birincil vektörüdür. Virüs, enfekte dişi sivrisineklerin ısırması ile insanlara bulaşır. Sivrisinek, enfekte kişilerden hastalık semptomlarının ortalama ilk 4-5 günlük süresince virüsü alır ve 4-10 gün sonra bulaştırmaya başlar. Virüslü bir sivrisinek ömrünün geri kalanında virüsü iletebilir. Diğer sivrisineklerden farklı olarak *A. aegypti* gündüz beslenir. Sabah erken saatlerde ve gün batımından hemen önce beslenmeye çıkar. Dişi *A. aegypti* her besleme döneminde birden çok kişiyi ısırır. *A. albopictus*, esas olarak Asya'da bulunan ikincil DENV vektörüdür, uluslararası ticaret (özellikle kullanılan lastikler) ile Avrupa Bölgesi'nde 25'ten fazla ülkeye ve Kuzey Amerika'ya yayılmıştır. *A. albopictus* son derece adaptiftir, bu nedenle, Avrupa'nın serin ve ılıman bölgelerinde yaşayabilmektedir (60).



Şekil 5: DENV yaşam döngüsü (46)

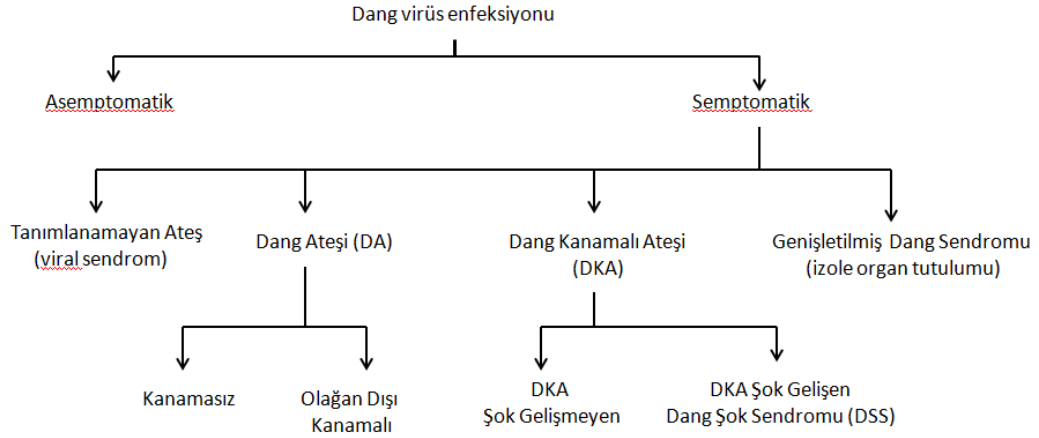
DENV sirkülasyonu, *Aedes* cinsi sivrisineklerinin taşıyıcılığı ile birlikte, doğada iki adet göreceli olarak farklı transmisyon döngüsü halinde gerçekleşir. İnsanlardaki DENV enfeksiyonu, beslenen sivrisineklerin enfeksiyonunu desteklemeye yetecek kadar yüksek viremi ile sonuçlanır. DENV ayrıca silvatic döngü halinde de çoğalabilir. Tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, insanlardaki enfeksiyonlara silvatic DENV suşlarının katkısı minimum düzeyde görülür (46).

2.2.6 Patogenez ve Klinik Bulgular

Dang patogenezini hala tam olarak anlaşılamamıştır (64). Derideki dendritik hücreler DENV enfeksiyonunda yapılan çalışmalarda odak noktası olmuştur. Bu dendritik hücreler DENV konağı olarak düşünülmektedir (65). İnsanlarda DENV enfeksiyonlarının en büyük hedefi monositler, dendritik hücreler ve makrofajlardır. Enfekte sivrisinek ısırığı sonrası vücuda iletilen DENV'nin ilk hedefi dermis ve epidermisteki langerhans hücreleridir (66). Aynı zamanda DENV'de yapısal olmayan protein olan NS1 (non-structural 1 protein) ile endotelial ve plateletlerdeki çapraz reaksiyon yüzünden inflamatuvar cevaba bağlı hücresel hasar söz konusudur (67). Ayrıca DENV enfeksiyonundaki pulmoner ve peritoneal boşluklara plazma kaçağı sitokinler tarafından vasküler geçirgenliğin artmasına bağlı olup, damar duvarında zedelenme yoktur, çünkü Dang Kanamalı Ateş (DKA)'de vaskülit gözlenmez (68). Póvoa ve arkadaşları 2014 tarihli bir çalışmalarında dang enfeksiyonuna bağlı postmortem olgularında değişik organlarda gelişen lezyonları incelemişler ve tüm organlarda ödem ve hemoraji olduğunu göstermişlerdir. Karaciğerde nekrotik alanlar, makro ve mikroteatozis görülmüştür. Tüm organlar arasında en çok etkilenen doku akciğerdir. Kardiyak lezyonlar arasında miyokardit görülürken, dalakta lenfoid foliküllerin atrofisi ve germinal merkezlerin kaybına neden olur. Alveolar boşlukta platelet bulunması artan respiratuvar distres ile ilişkilidir (69). Rathiet ve arkadaşları akut dang enfeksiyonundan ölen 6 hastanın otopsi sonucunda en sık rastlanan ölüm nedenlerinin hipotansiyon, kanama diatezi, hepatik yetmezlik, akut respiratuvar distres ve akut böbrek yetmezliği olduğunu bildirmiştir (70).

Öncelikle çocuk ve yetişkinlerde gerçekleşen toplam 160 ölümcül Dang Kanamalı Ateşi (DKA) / Dang Şok Sendromu (DSS) vakasından alınan otopsi örneklerinde, karaciğerde bulunan patolojik bulgular santrilobüler nekroz, yağ dokusunda değişiklikler, inflamatuvar lökosit infiltrasyonu ve Kupffer hücre hiperplazisi gösterilmiştir. Makroskopik incelemede, birden fazla hemorajik odaklar saptanmıştır. Mikroskopik analizlerde, damarlarda artan inflamatuvar infiltrasyon, sinüzoidal tıkanıklık, küçük hemorajiler, midzonal hepatosit nekrozu ve mikroveziküler yağlanma gösterilmiştir. Diğer dokularda (dalak veya akciğer) hemoraji, doku ödemi ve plazma kaçağı tespit edilmiştir (46).

DA kliniği, en sık asemptomatik şekilde görülürken, hafif grip benzeri semptomlardan vasküler permeabilite artışı, hemoraji ve şok ile karakterize hastanın ölümüne yol açan ciddi duruma kadar uzanan klinik tablolar görülmektedir (71). DSÖ'nün yaptığı klinik sınıflandırma Şekil 6'da gösterilmektedir (62).



Şekil 6: DENV Enfeksiyonu Klinik Sınıflandırmasıdır (62)

DA, ateşli hastalık olarak tanımlanmıştır. Ateş 5-7 gün arası sürer ve hastaların %50'sinde deri ile ilgili sorunlarla karşılaşmaktadır. Hastalarda ilk 24- 48 saat içinde genellikle yüzde flushing (flushed face) görülür. Hastada ateş düştükten sonra bir gün içinde makülopapuler veya peteşiyel döküntü gözlenir (72). Klinik semptomlar arasında baş ağrısı, ateş, deri döküntüsü, lökositopeni ve kemik ve kas ağrısı görülür. DA'de dayanılmaz kemik ağrıları yüzünden "kemik kıran ateş" olarak da anılmaktadır. 2014 yılındaki bir çalışmada, dang viral yükü ile interferon gamma düzeyleri arasında önemli bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bulantı, ateş, ağrı döküntü, sürekli kusma ve lökopeni arasında da güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir. Viral yükü yüksek olan bu hastalarda sürekli kusma, abdominal ağrı, lökopeni ve sıvı birikimine rastlanılmıştır (73). 2007 yılındaki bir çalışmada DA 'dan etkilenen 12 hastanın akut apandisit taklit ettiği kaydedilmiştir. 12 hastanın hepsinde ciddi gerginlikle beraber sağ iliak fossa ağrısı ve 8 hastada lökopeni olduğu bildirilmiştir (74). Dang enfeksiyonunun daha ciddi formu DKA olarak bilinir (75). DKA'nin en ciddi formu vasküler permeabilite artışı ve şok ile hastanın hayatını etkilemektedir. Subkutan kanama, peteşi ve ekimoz DKA'da en sık karşılaşılan semptomlardır (76). Vasküler permeabilite artışı ve plazma kaçağı DKA/DSS'yi DA'den ayırt etmede karakteristik özelliklerdir. DSS semptomları DKA ile aynıyken, DSS'de aynı zamanda dolaşım kollapsı, hipotansiyon ve şok görülür (77). Orta derecede karaciğer disfonksiyonu vardır. DKA ve DSS görülmesi %5 civarındadır fakat diğer dang serotipleri ile daha önce enfekte olmuş hastalarda insidans artar (78).

Hastalığın atipik formları tam olarak bilinmemekle birlikte, bazen sadece tek bir organ tutulumu ile seyretmektedir. Bu nedenle yeni bir tanımlamayla “genişletilmiş dang sendromu” tanımı eklenmiştir. Atipik formlar arasında plazma kaçağı veya şok bulguları olmadan akut karaciğer yetmezliği ve ensefalopati, kardiyomiyopati, ensefalit görülebilmektedir (62).

2016 yılında Endonezya'da hemoraji, ciddi plazma kaçağı ve karaciğer, akciğer ve böbrek organ yetmezliğine yol açan DA'nin serotipleri hakkında yapılan bir çalışmada, serotip 2 ve 3 DENV enfeksiyonu tespit edilmiş, DENV-3'ün viremisinin DENV-2'ye göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (79).

Hastalığın mortalite oranı %2,5 olup, tedavisiz olgularda bu oran %20'yi geçmektedir. Ölüm genellikle ağır şok tablosu gelişen olgularda görülmektedir. Hastalık çocuklarda daha mortal seyretmektedir (62).

2.2.7 Tanı ve Tedavi

Bir hastada viremi tipik olarak, ateş başlangıcından 2-3 gün önce başlar ve hastalığın 4 ila 7. gününe kadar devam eder. Bu süre içinde virüsün nükleik asit ve dolaşımdaki viral antijenleri tespit edilebilir. Bu yüzden hastalığın erken döneminde, IgM antikorlar oluşmadan önce RT-PCR tercih edilmektedir. Multipleks RT-PCR ve real time RT-PCR ile aynı anda serotip tayini yapılabilmektedir (62,80). ELISA ile IgM ve IgG antikorların saptanması en pratik yöntemdir. IgM antikorlar hastalığın 3-5. gününden itibaren saptanır, yaklaşık 2 hafta içinde hızla yükselir, daha sonra düşerek 2-3 ayda kaybolur. Hastalığın ilk 5 günü içinde yapılan testte IgM negatif bulunması tanıyı dışlamaz. IgG tipi antikorlar ilk haftanın sonunda oluşmaya başlar ve uzun süre serumda kalır. İkincil dang enfeksiyonu sırasında (daha önce dang geçirmiş, farklı bir serotiple ikinci kez enfekte olan kişilerde), antikor titreleri hızla yükselir. IgG tipi antikorlar bile başlangıç aşamasında, yüksek seviyelerde saptanabilir. IgM tipi antikor seviyeleri ikincil enfeksiyon durumlarında anlamlı olarak düşüktür. Bu nedenle, IgM / IgG oranı genel olarak primer-sekonder enfeksiyon arasında ayırt etmek için kullanılır. IgM/IgG oranı >1,2 ise primer, <1,2 ise sekonder enfeksiyon olarak yorumlanmaktadır. Trombositopeni genellikle hastalığın üçüncü ve sekizinci günleri arasında görülmektedir. ELISA ve dot blot yöntemlerle virüsün NS1 proteinini saptayan ticari kitler bulunmaktadır. Bu antijen test hastalığın ilk 6 günü içinde tanı konmasını sağlar. Ayrıca tanıda hemaglütinasyon-inhibisyon, kompleman fiksasyon, nötralizasyon, immüncapture ELISA (MAC-ELISA) testleri de kullanılabilir (62).

DA'nın spesifik tedavisi için onay almış bir ilaç bulunmamaktadır. Bu nedenle sadece destek tedavisi önerilmektedir. Ağır DA ve DKA olgularında sıvı desteği tedavinin en önemli kısmıdır. İyi bir destek tedavi ve bakımla mortalite %20'lerden %1'e düşürülebilmektedir (62,81). K vitamini karaciğer fonksiyonları bozulan ağır olgularda önerilmektedir. Karaciğer fonksiyonlarını bozma riski nedeniyle hastalara analjezik antipiretik, antiemetik ilaçlar ve antibiyotik verilmemelidir (62).

2.2.8 Korunma ve Kontrol

Dang enfeksiyonlarının önlenmesi için iki senaryo vardır: Sivrisinek kontrolü ve sivrisinek ısırıklarından kaçınmak. Vektör kontrolünde yer alan stratejiler arasında; katı atık malzemenin uygun bir şekilde atılması, su depolanması için modern sistemlerin kullanılması, larvaların bulunduğu bölgelere ve sivrisinek üreme alanlarına uygun ve doğru yöntemle insektisit uygulanmasıdır (82). Biyolojik kontrol ayrıca *A. aegypti* kontrolünde önemlidir. Bu yöntemde, Lebetes türünde ufak balıklar sivrisinek larvalarıyla beslenmektedir. *Bacillus thuringiensis israelensis* gibi bazı bakteriler de bu amaç için kullanılır. Bakteri alımından sonra salınan toksin larvaları öldürür (83). Dang enfeksiyonunun önlenmesi için henüz bir aşı mevcut değildir (62).

2.3 BATI NİL VİRÜSÜ

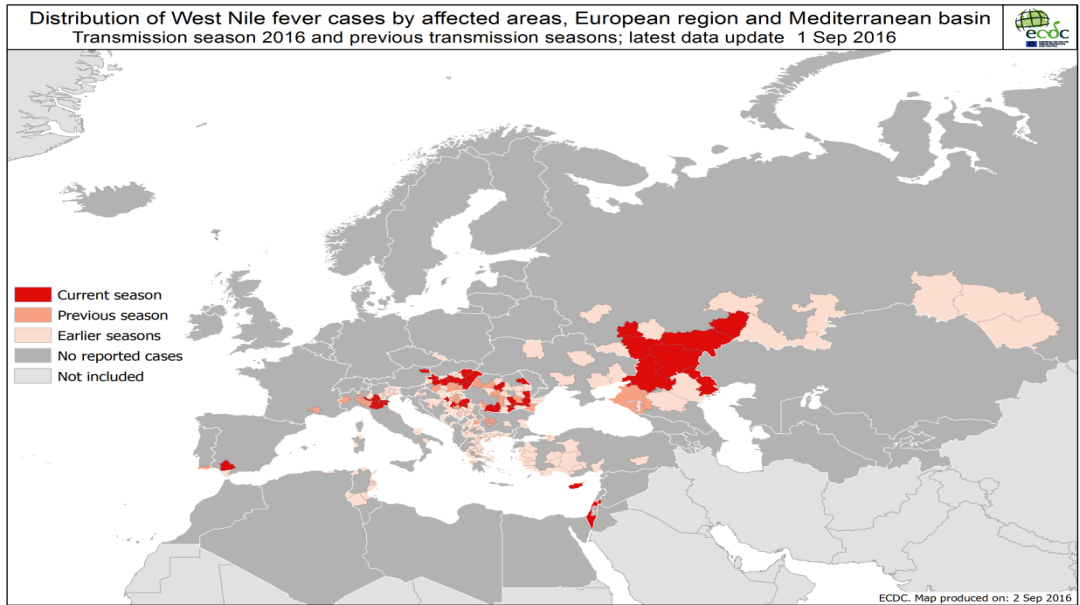
2.3.1 Tarihçe

BNV, ilk kez 1937 yılında Afrika kıtasında, Uganda'nın Batı Nil bölgesinde yüksek ateşi olan kadın hastanın kanından izole edilmiştir (84,85). Virüs 1950'li yılların başında Batı Nil Ateşi (BNA)'nin etiyolojik ajanı olarak kabul edilmiş, aynı yıllarda Akdeniz bölgesinde epidemilere sebep olmuş ve ilk olarak epidemiyolojisi ve ekolojisi detaylı olarak tanımlanmıştır. (86). 1951 yılında kaydedilen ilk epidemide, ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, iştahsızlık, kas ağrısı, kusma ve ciltte döküntü başlıca semptomlar, lenfadenopati, ishal ve boğaz ağrısı daha nadir semptomlar olarak kaydedilmiştir (87,88). Virüsün 1957'de İsrail'deki salgında yaşlı hastalarda nörolojik bulgulara neden olduğu, 1962 yılında Fransa'da, 1974 yılında Güney Afrika'daki salgınlarda menenjit ve ensefalit olgularında görüldüğü bildirilmiştir (89,90). 1990'ların ortalarına kadar BNV sporadik vakalar ile görülmekle birlikte, Cezayir (1994), Romanya (1996), Tunus (1997), İtalya (1998) ve İsrail (1999)'den nörolojik bulguların ön plana çıktığı salgınlar bildirilmiştir (91). BNV'nin batı yarım küreye girişi ilk kez Ağustos 1999'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin New York şehrindeki

salgın ile gerçekleşmiş, 1999 yazı sonu itibariyle 59 hastada meningoensefalit ve flasid paralizi gelişimi rapor edilmiştir (92). Aynı zaman diliminde çok sayıda kuşların ve atların ölümüne ve yedi insanın kaybına neden olmuştur (93). Günümüzde BNV, Antartika hariç tüm dünyada izole edilmekte ve önemi giderek artmaktadır (94).

2.3.2 Dünyada ve Ülkemizde Epidemiyoloji

BNV'de seropozitiflik endemik bölgelerde %40'lara ulaşabilmektedir. Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde 1994 ile 2001 yılları arasında çıkan salgınlarda 1474 kişinin hastalandığı belirlenmiştir (94). BNV, Afrika, Orta Doğu, Güney Asya ve Güney Avrupa'da yaygın olarak görülmektedir. Romanya (1996), İsrail (1999) ve Rusya (2000)'da ağır nörolojik hasarla seyreden epidemilere neden olmuştur (95). BNV, daha önce Kuzey Amerika kıtasında hiç görülmezken, ilk olarak 1999 yılında New York'ta görülmüş ve sonrasında Amerika kıtasına hızla yayılmıştır (96). Bu tarihten itibaren BNA vaka sayıları giderek artmıştır. 2001 yılı sonu itibariyle ABD'de MSS tutulumu ile seyreden 142 BNV enfeksiyonu tespit edilmiş, bunlardan 18'i fatal seyretmiştir (96,97). ABD'de 2002 yılında 4156 BNV enfeksiyonu vakasının 284'ü, 2003 yılında ise bildirilen 9122 BNV vakasının 223'ü ölümlerle sonlanmıştır (98). Şekil 7'de Avrupa'da BNA görülen bölgeler vurgulanmıştır (99).



Şekil 7: Avrupa'da BNA Görülen Bölgeler (99)

Türkiye, BNV'nin endemik ve epizodik olarak görüldüğü bir coğrafi bölgesinde bulunmaktadır (100). Ülkemizde arbovirüslerle ilgili ilk serolojik araştırma Heperkan ve Arı tarafından 1964 yılında yapılmış olup, BNV seropozitifliği Adana'da %57, Diyarbakır'da %40,6, İzmir'de %6,4, Erzurum'da %1 bulunmuştur (101). Radda, 1971 yılında İzmir, Ankara ve İstanbul olmak üzere üç bölgede yürüttüğü çalışmada, toplam 800 insan, koyun ve küçük memeli serumunda arbovirüs seropozitiflik oranını, insan-memeli ayrımı yapmaksızın %5 olarak bildirmiştir (102). Meço, 1977 yılında yaptığı çalışmada Güneydoğu Anadolu bölgesinde 937 kişinin serum örneklerinde BNV seropozitifliği Hİ yöntemiyle %42,8 gibi oldukça yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada seropozitifliğin yaşla birlikte arttığı vurgulanmıştır (103). 1980 yılında ise Serter, Ege bölgesi popülasyonunda BNV seropozitifliğini yine Hİ yöntemi ile %29,1 oranında bildirmiştir (57). Özkul, 2006 yılında Türkiye'nin çeşitli bölgelerindeki farklı hayvan türlerinde PRNT yöntemi ile %1-37,7, insanlarda ise %20,4 oranında BNV seropozitifliği rapor etmiştir (104). Ergünay, 2007 yılında Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaptığı çalışmada, 181 sağlıklı kişinin %16'sında IIFT yöntemiyle pozitiflik bulmuş ve bunların %9,5'i PRNT ile doğrulanmıştır (105). Ankara'da Hızal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Gazi Üniversitesi Hastanesine başvuran 2821 sağlıklı kan donöründe BNV seropozitifliği ELISA yöntemi ile %2,4 olarak bildirilmiştir. BNV IgG reaktif tüm örneklerde PCR negatif çıkmış, ancak bu çalışmada PRNT ile doğrulama yapılmamıştır (106). Ergünay, Orta Anadolu bölgesi kan merkezlerine başvuran kan donörlerinde yaptığı çalışmada ise, 2516 kan donörünün 25 (%0,99)'ünde ELISA yöntemi ile BNV IgG seropozitifliği saptanmış ve bunların 14 (%0,56)'ü PRNT yöntemi ile doğrulanmıştır (107). Ankara bölgesinde 2011 yılında, Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde 1200 kan donörünün dahil edildiği çalışmada PRNT ile %0,8 oranında nötralizan antikor tespit edilmiştir (108). Görüldüğü gibi ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda BNV seroprevalansı %0,56-21,5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Ayrıca 2014 yılında yayınlanan, Mersin ilinde 920 kan donöründe Dengue virusünün incelendiği başka bir araştırmada, ELISA ile 160 örnekte pozitiflik izlenmiş, çapraz reaksiyonu ekarte edebilmek için yapılan BNV PRNT'de 137 örnekte BNV nötralizan antikorların varlığı saptanmıştır. Bu çalışmadaki veriler flaviviruslara karşı izlenen seroreaktivitenin en önemli nedeninin BNV enfeksiyonlarına bağlı olduğunu göstermiştir (59). Ülkemizde klinik BNV olgularının bildirildiği ilk resmî açıklama Ağustos 2010 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmıştır. Manisa ilinde ortaya çıkan nedeni belirlenemeyen menenjit benzeri 16 olgunun üçünde BNV enfeksiyonu saptanmıştır. Daha sonra

Sakarya, İzmir, Aydın ve Isparta'dan toplam dört yeni olgu daha BNA olarak tanımlanmış, bu yedi hastadan üçü kaybedilmiştir (108). Yakın komşumuz Yunanistan'da ortaya çıkan bir salgının hemen sonrasında Ege bölgesindeki bu olguların aynı tarihlerde saptanması, vektör ve rezervuar hareketlerinin ülkemizi yakından etkilediğini göstermiştir (109).

Tablo 2: Ülkemizdeki bazı çalışmalarda saptanan BNV seropozitiflikleri

Araştırmacı / kaynak	Yıl	Bölge	Yöntem	Çalışma grubu	Sonuç	Yorum
Heparkan Y (101)	1964	İzmir Erzurum Adana Diyarbakır		İnsan	Pozitif	İleri yaşla seropozitiflik artıyor
Radda A (102)	1971	İzmir Ankara İstanbul		İnsan Koyun küçük memeli	%5	
Meço O (103)	1977	Güneydoğu Anadolu	HI	İnsan	%41,8	İleri yaşla seropozitiflik artıyor
Serter D (57)	1980	Ege Bölgesi	HI N	İnsan	%21,5	HI %29,1 N %21,5
Özkul A (104)	2005	Hatay, Adana, Antalya, Muğla, İzmir, Bursa, Ankara, Gaziantep		İnsan Sığır Köpek At Katır Koyun	%20,4 %4 %37,7 %13,5 %2,5 %1	
Ergünay K (105)	2007	Güneydoğu Anadolu	IIFT PRNA	İnsan	%9,4	IIFT ile %16 PRNA %9,4
Ergünay K (107)	2010	Ankara, Konya, Yozgat, Sivas	ELISA/II FT PRNA	İnsan	%0,56	ELISA/IIFT %0,99 PRNA %0,56
Hızel K (106)	2010	Ankara	ELISA PCR	İnsan Kan donörü	%2,4	IgG pozitif tüm örneklerde PCR negatif
Ayturan S (108)	2011	Ankara	ELISA IIFT PRNA	İnsan Kan donörü	%0,8	ELISA %1,6 IIFT %1,2 PRNA %0,8

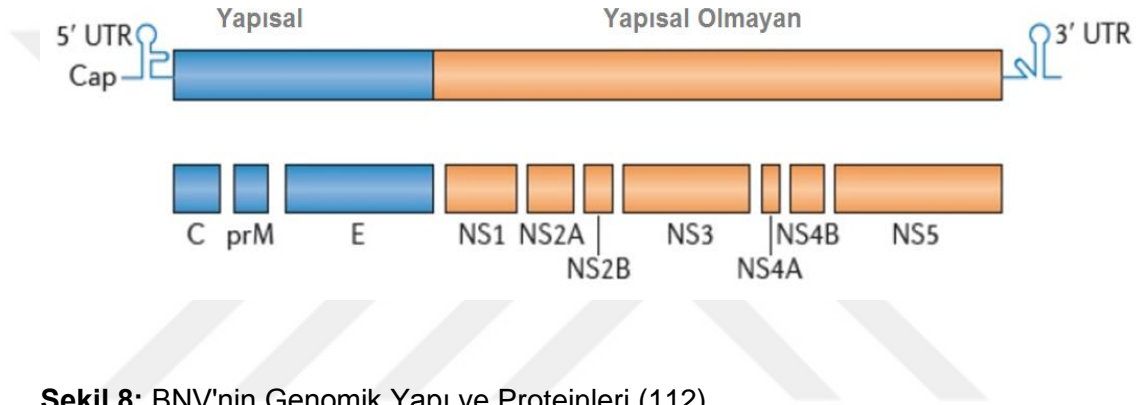
HI: Hemaglütinasyon inhibisyon **PRNT:** Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi

IIFT İndirekt İmmunofloresan Test **ELISA:** Enzyme Linked Immunosorbent Assay

N: Nötralizasyon

2.3.3 Genomik Yapı ve Viroloji

BNV; zarflı, sferik, ikozahedral nükleokapsidli, yaklaşık 50 nm büyüklüğünde viriona sahip, pozitif polariteli tek zincirli RNA virüsüdür (110). RNA genomu 12.000 baz çiftinden oluşur. Viral ve hücrel proteazlar ile tek bir polipeptidin proteolitik ayrışması ile 10 viral protein üretilmektedir. Bunlardan üçü yapısal [kapsid (C), premembran (prM)/membran (M) ve zarf (E)], yedisi viral replikasyonda görevli yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) proteinlerdir. (111).



Şekil 8: BNV'nin Genomik Yapı ve Proteinleri (112)

2.3.4 Sınıflandırma

BNV, *Flaviviridae* ailesine ait Flavivirüs genusunun nörotropik bir üyesi olan arbovirüs (arthropod-borne virus) tür. Flaviviridae ailesi içerisinde BNV'nun yanı sıra sarı humma, Dengue, kene ensefaliti gibi vektör kaynaklı birçok virüs bulunmaktadır. BNV, flavivirüslerin JEV serogrubunun üyesidir. JEV serokompleksi içerisinde ayrıca JEV, Alfuy virüs (ALFV), Cacipacore virüs (CPCV), Koutango virüs (KOUV), St. Louis ensefaliti virüsü (SLEV), Murray Valley ensefaliti virüsü (MVEV), Usutu virüs (USUV), Yaounde virüs (YAOV) ve Kunjin virüs bulunmaktadır (113).

BNV izolatlarının, filogenetik analizler ile zarf ("envelope", E) proteinlerindeki aminoasit değişiklikleri ve delesyonlara göre dünyada farklı dağılım gösteren beş genetik kökene sahip olduğu belirlenmiştir (111,114).

Köken I; Afrika, Orta Asya, Hindistan, Afrika, Avustralya ve Batı yarımküredeki izolatların antijenik olarak farklı gruplarını içermektedir (115). Köken I'e ait BNV izolatları insanda ciddi hastalıklara neden olmaktadır (111). Dünyada görülen BNV vakalarının en çok bulunduğu grup Köken I grup 1a'dır. Bu grupta Afrika, Avrupa,

Orta Doğu, Rusya ve Amerika izolatları yer almaktadır. Köken I grup 1b ise, Avustralya'da izole edilmiş BNV alt tipi olan Kunjin virusun (KUNV) yer aldığı gruptur. Köken I grup 1c'de ise, Hindistan izolatları yer almaktadır (116).

Köken II; Afrika'da Sahra altı (Güney) Afrika ve Madagaskar'dan izole edilen suşları içermektedir (115). Ancak Afrika dışında ilk kez 2004 ve 2005 yıllarında Macaristan'da atmacalarda ve 1968'de Kıbrıs adasında meydana gelen salgında köken II'ye ait BNV izole edilmiştir (116).

Bazı istisnalar olsa da genelde köken I grup 1a insanlarda patojenik suşları içermekte olup, ciddi nörolojik hastalığa sebep olabilmektedir. Buna karşın köken I grup 1b ve köken II BNV suşları genelde orta şiddette, kendini sınırlandıran hastalığa sebep olmaktadır (114). Köken II suşları, köken I'e göre daha az virulan olduğu kabul edilmektedir, ancak son yıllarda Güney Afrika suşlarının ciddi ensefalit olguları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (115).

Köken III, IV ve V'e ait virüsler hakkında bilinenler oldukça azdır (114). Köken III'de Avusturya'daki sivrisineklerden, köken IV'de ise Rusya'daki kene, sivrisinek ve kurbağalardan izole edilen BNV suşları yer almaktadır (116).

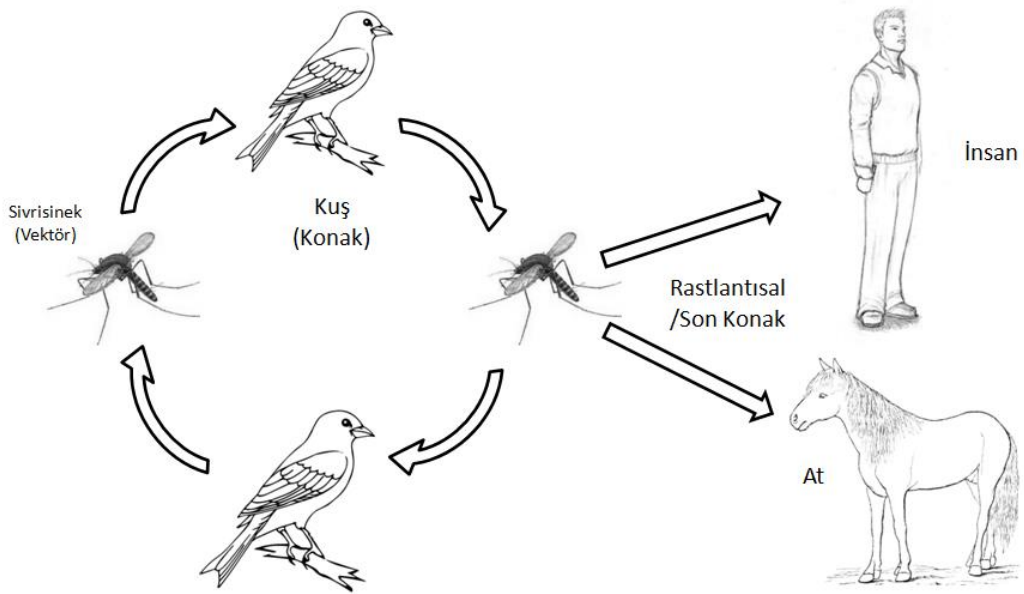
2.3.5 Vektör ve Yaşam Döngüsü

BNV'nin doğada kalışı, 300'den fazla konak kuş türü ile kuşlardan kan emen birçok sinek vektörleri arasında gerçekleşen döngü aracılığı ile olmaktadır. Kuşlar, virüsün doğal şekilde çoğaldığı birincil konaklar olup, yüksek viremi düzeyinin uzun süre devam etmesine rağmen asemptomatiktir (111,114). Kırlangıç, yaban kazları ve kargalar virüsün en sık etkilediği kuşlardır (117). İnsanlar, diğer memeliler ve özellikle atlar viremi miktarının düşük ve kısa süreli seyretmesi ile tesadüfi konaklardır ve taşınma döngüsünü devam ettiremedikleri için son konak olarak kabul edilmektedir (111,115,117). (Şekil 9)

Culex türü sivrisinekler siklusta en önemli vektörlerdir. Ayrıca Anopheles ve Aedes'le de bulaşın olabildiği bilinmektedir. Kuşlar, özellikle göçmen kuşlar virüsün doğal rezervuarıdır ve bu sebeple virüsün herhangi bir bölgeye girişinde önemli rol oynarlar. Enfekte sivrisinekler ile ısırılan kuşlarda yüksek ve uzun süreli viremi meydana gelmektedir. Kuşlardaki bu vireminin 100 günden fazla sürebildiği bildirilmektedir. Ani kuş ölümleri, gelişebilecek insan epidemilerinin göstergesi olabilir (94). Virüsün kış mevsimi boyunca hayatta kalmasındaki muhtemel mekanizmalar; kış uykusundaki dişi sinekler, virüsün dişi sinekten yeni nesil

sineklere vertikal geçişi, ılıman bölgelerde tekrarlayan döngü sonucu sürekli taşınması ve göçmen kuşların kronik enfeksiyonudur (118).

İnsanlara bulaşta esas olarak enfekte sivrisineğin ısırması ile virüsün geçişi söz konusudur. Diğer bulaşma yolları arasında kan transfüzyonu, diyaliz, solid organ transplantasyonu, transplasental geçiş ve anne sütüyle geçiş bulunmaktadır (119).



ekil 9: BNV'nin biyolojik döngüsü

2.3.6 Patogenez ve Klinik Bulgular

Enfeksiyonun patogenezinde konak-vektör ilişkisi çok önemlidir. BNV'nin insan konağa inokülasyonu sonucu ilk replikasyon derideki Langerhans hücrelerinde meydana gelmektedir (120). Langerhans hücrelerinin göçü ve bölgesel lenf nodlarına drene olmasının ardından birkaç günde sona eren düşük düzeyli bir viremi ortaya çıkmaktadır. Bu durumda tipik BNV IgM antikoru oluşmaktadır. Viremi sırasında virüs, karaciğer, dalak, böbrek gibi vücutta birçok organı enfekte etmektedir. Virüsün beyine girişi viremi fazındadır, ancak kan-beyin bariyerini geçerek MSS'e nasıl ulaştığı bilinmemekle birlikte, endotel hücrelerinde sitokinlere bağlı geçirgenlik artışı, olfaktor sinir boyunca aksonal taşınım gibi çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (121). BNV MSS'de beyin, beyin sapı ve medulla

spinalis'teki nöronları enfekte etmekte, dejenerasyon, yapı ve fonksiyon kaybı ile apoptoz görülmektedir (122).

BNV enfeksiyonunun inkübasyon süresi 2-15 gün arasında değişmekle birlikte genel olarak 1-6 gündür (123). Çoğu olgu klinik olarak asemptomatik olup, enfekte kişilerin %20'sinde semptomlar görülmektedir. Semptomatik seyreden kişilerde tipik olarak 3-6 gün süren grip benzeri tablo, ateş, retroorbital ağrı, baş ağrısı, kas ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, mide bulantısı ve kusma görüldüğü bildirilmektedir. Nadiren miyokardit, pankreatit ve fulminan hepatit gelişebilmektedir (124,125). Olguların yaklaşık yarısında, özellikle çocuklarda makülopapüler döküntü görülmektedir (126). Döküntüler daha çok göğüs, sırt ve kollarda görülür, 1 hafta kadar devam eder ve genellikle kaşıntısızdır. Döküntünün görüldüğü olgularda nöroinvaziv hastalığın ve ölümün daha az görüldüğü bildirilmektedir (94). BNV ile enfekte olanların %1 'inde menenjit, ensefalit ve meningoensefalit gibi nöroinvaziv hastalık gelişebilmektedir (114). MSS tutulumu olan hastalarda en sık görülen klinik tablo meningoensefalittir, ancak izole menenjit veya ensefalit de görülebilmektedir (127). Akut safhada diğer menenjit ve ensefalit etkenlerinden ayırıcı tanısı zordur. Ensefalit gelişmeyen hastalarda günler ya da aylar içinde tam iyileşme görülürken, Batı Nil ensefaliti ya da menenjiti gelişen ve hayatta kalan hastalarda ise sekel olarak motor defisit görülebilmektedir (94).

2.3.7 Tanı ve Tedavi

Tanıda öncelikle BNV enfeksiyonundan şüphelenerek, bu hastalığın akla getirilmesi önemlidir. Tanıda altın standart virüs izolasyonudur. Yüksek viremi görülen vektörler ve kuşlar dışında virüs izolasyon çalışmaları genellikle olumlu sonuç vermemekte, bu nedenle rutinde kullanılmamaktadır. Postmortem beyin dokusunda immunhistokimyasal boyama yöntemleri ile virüs antijeni gösterilebilmektedir. BOS'tan virüs izolasyonu son derece güçtür (94).

Serolojik yöntemler, BNV tanısında en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Serolojik testlerle özgül antikorların varlığı tespit edilmektedir (128). BNV antikorlarını tesbit etmek için ELISA, IIFT, plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) gibi yöntemler kullanılmaktadır. PRNT yöntemi, virüsün hücre kültürlerinde oluşturduğu sitopatik etkinin önlenmesi esasına dayalıdır ve antikor özgüllüğünün belirlenmesinde kullanılan bir doğrulama testidir. Artropod kaynaklı flavivirüsler için en spesifik testtir. Bu yöntemle ELISA yöntemi ve IIFT testindeki yalancı pozitiflikler ayırt edilmektedir. Diğer flavivirüslerle çapraz reaksiyonu da ayırt etmeye yardımcıdır. RT-PCR

yöntemi, insanlardaki BNV enfeksiyonunda tanı ve tarama amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (94).

Batı Nil virüsü enfeksiyonunun bilinen standart bir tedavisi yoktur. Bu nedenle semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmaktadır (94,95).

2.3.8 Korunma ve Kontrol

BNV, dış ortama dayanıklı değildir, alkol ve çamaşır suyu gibi dezenfektanlara oldukça duyarlıdır. Virüs, vektör (sinek) ve rezervuar (göçmen kuşları ve diğer yabani kuşlar) hareketliliği belirlenerek, sivrisineklerle mücadele ve kuşların kontrolü büyük önem taşımaktadır (129,130).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 11.05.2015 tarihinde 12/02 karar numarası ile yazılı onay alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na uygun şekilde yürütüldü (131,132).

3.2 Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamıza alınacak kişi sayısını saptamak için; evren hacmi ve araştırdığımız hastalık (olay) sıklığının bilindiğinde uygulanan formül olan $n = N \cdot t^2 \cdot p \cdot q / y^2 (N-1) + t^2$ (N: evren hacmi n: örneklem hacmi p: görülme sıklığı/olasılığı q: 1-p=görülme sıklığı t: istenilen yanılma düzeyinde iki yönlü hipozete göre t tablo değeri (1.96) y: öngörülen yanılma +/- sapma) formülü kullanıldı (133). Kırıkkale il nüfusu 2014 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) güncel verilerine göre 271092 olarak alınarak örneklem hacmi 500 olarak bulundu (134).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) adrese dayalı nüfus kayıt sistemi (ADNKS) veri tabanından 2014 Kırıkkale il/ilçe ve belde/köy nüfusuna ulaşıldı. Rastgele örnekleme yönteminden orantılı tabakalı örnekleme yöntemiyle 500 örneklem Şekil 10'daki gibi alınması planlandı ($n_1 = N_1/N \times 500$) . Temmuz- Kasım 2015 tarihleri arasında sahaya çıkılarak kişilere rastgele olarak ulaşıldı. Çalışmayı kabul edenlerden yazılı onamları alındıktan sonra anket formunun doldurulmasının ardından kan örneği alındı.

TÜRKİYE İSTATİSTİK KURUMU
ADRESE DAYALI NÜFUS KAYIT SİSTEMİ (ADNKS) VERİ TABANI

İlçelere göre il/ilçe merkezi ve belde/köy nüfusu - 2014

Kırıkkale	İl/ilçe merkezi			Belde/Köy			Toplam			n1
	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	
Merkez	189.044	94.006	95.038	7.993	4.228	3.765	197.037	98.234	98.803	364
Bahşili	5.523	2.731	2.792	1.387	694	693	6.910	3.425	3.485	13
Balışeyh	2.087	1.074	1.013	4.013	2.056	1.957	6.100	3.130	2.970	11
Çelebi	913	463	450	1.405	698	707	2.318	1.161	1.157	4
Delice	2.298	1.228	1.070	6.616	3.209	3.407	8.914	4.437	4.477	16
Karakeçili	3.817	1.932	1.885	260	127	133	4.077	2.059	2.018	7
Keskin	9.911	4.778	5.133	7.903	4.024	3.879	17.814	8.802	9.012	33
Sulakyurt	2.545	1.446	1.099	4.544	2.197	2.347	7.089	3.643	3.446	13
Yahşihan	17.966	9.451	8.515	2.867	1.455	1.412	20.833	10.906	9.927	39
Toplam	234.104	117.109	116.995	36.988	18.688	18.300	271.092	135.797	135.295	500

n1: Örneklem Sayısı, N:Kırıkkale toplam nüfusu, N1:İl/ilçe merkezi ve belde/köy nüfusu

Şekil 10: Örneklem Sayısı (134)

3.3 Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması

Kişilerden alınan toplam 500 kan örneği araştırmaya dahil edildi. Kan örnekleri 10 dakika 4000x g'de santrifüj edilerek (Nüve NF1200R, Türkiye) serumlar elde edildi. Bu serum örnekleri alikotlanıp, steril pipet uçları kullanılarak 500'er µl'lik miktarlarda steril eppendorf tüplerine aktarıldı ve çalışma gününe kadar -80°C'de (Nüve DF 490, Türkiye) saklandı.

3.4 Kan Örneklerinde CHIKV Araştırılması

3.4.1 CHIKV Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Saptanması

Serum örneklerinde CHIKV IgG varlığı, virusla enfekte hücre lizatının substrat olarak kullanıldığı ticari bir ELISA kiti (Anti-Chikungunya Virus ELISA IgG, Euroimmun, Almanya) ile araştırıldı. Üretici firma CHIKV IgG ELISA testinin duyarlılığını %95,4, özgüllüğünü ise %98,6 olarak vermektedir.

Araştırmada, CHIKV IgG ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 kuyucuklu mikropaklar kullanılarak, aşağıdaki şekilde uygulandı (Şekil 11).

1. Serum örnekleri kit içerisinde hazır olarak bulunan tampon solüsyonu ile 1:101 oranında dilüe edilerek çalışıldı.
2. Mikropak kuyucuklarına sırasıyla; kalibratör, kontroller ve dilüe edilmiş serum örneklerinden otomatik pipet yardımıyla 100'er µl eklendi. Üretici tarafından, semikantitatif değerlendirme yapılmasına olanak sağlayan farklı CHIKV antikor konsantrasyonlarında üç adet kalibratör [Kalibratör 1 (200 RU/ml), Kalibratör 2 (20

RU/ml), Kalibratör 3 (2 RU/ml)]'den Kalibratör 2 ve testin kalite kontrolünün sağlanması için pozitif ve negatif kontroller sağlandı.

3. Mikroplakların üzeri koruyucu folyo ile kapatıldı ve 60 dakika 37°C sıcaklığında etüvde inkübe edildi.

4. Yıkama tampon solüsyonu (10X konsantrasyonda), 9 birim distile suya 1 birim olacak şekilde eklenerek sulandırıldı ve kullanıma hazır hale getirildi.

5. İnkübasyon sonunda mikroplak kuyucukları, yıkama tampon solüsyonuyla 3'er kez otomatik sistemde (ELX50, Bio-Tek, U.S.A) yıkandı.

6. Tüm kuyucukların üzerine 100'er µl peroksidaz (POD) enzimi ile işaretli anti-insan IgG solüsyonu (konjugat) eklendi ve mikroplağın üzeri koruyucu folyo ile kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

7. İnkübasyon sonunda mikroplak kuyucukları, yıkama tampon solüsyonuyla 3'er kez otomatik sistemde yıkandı.

8. Tüm kuyucuklara 100'er µl kromojen-substrat solüsyonu [tetra-methylbenzidine (TMB)/H₂O₂] eklendi.

9. Mikroplak gün ışığı ile temas etmeyecek şekilde 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi ve daha sonra her bir kuyucuğa 100'er µl durdurma (stop) solüsyonu [0.5 M sülfürik asit (0.5 M H₂SO₄)] eklenerek reaksiyon durduruldu.

10. Reaksiyonun sonlandırılmasından 10 dakika içinde, kuyucuklardaki renk değişiminin absorbans değerleri, referans dalga boyu 620-650 nm olmak üzere 450 nm'de spektrofotometrik olarak okutuldu.

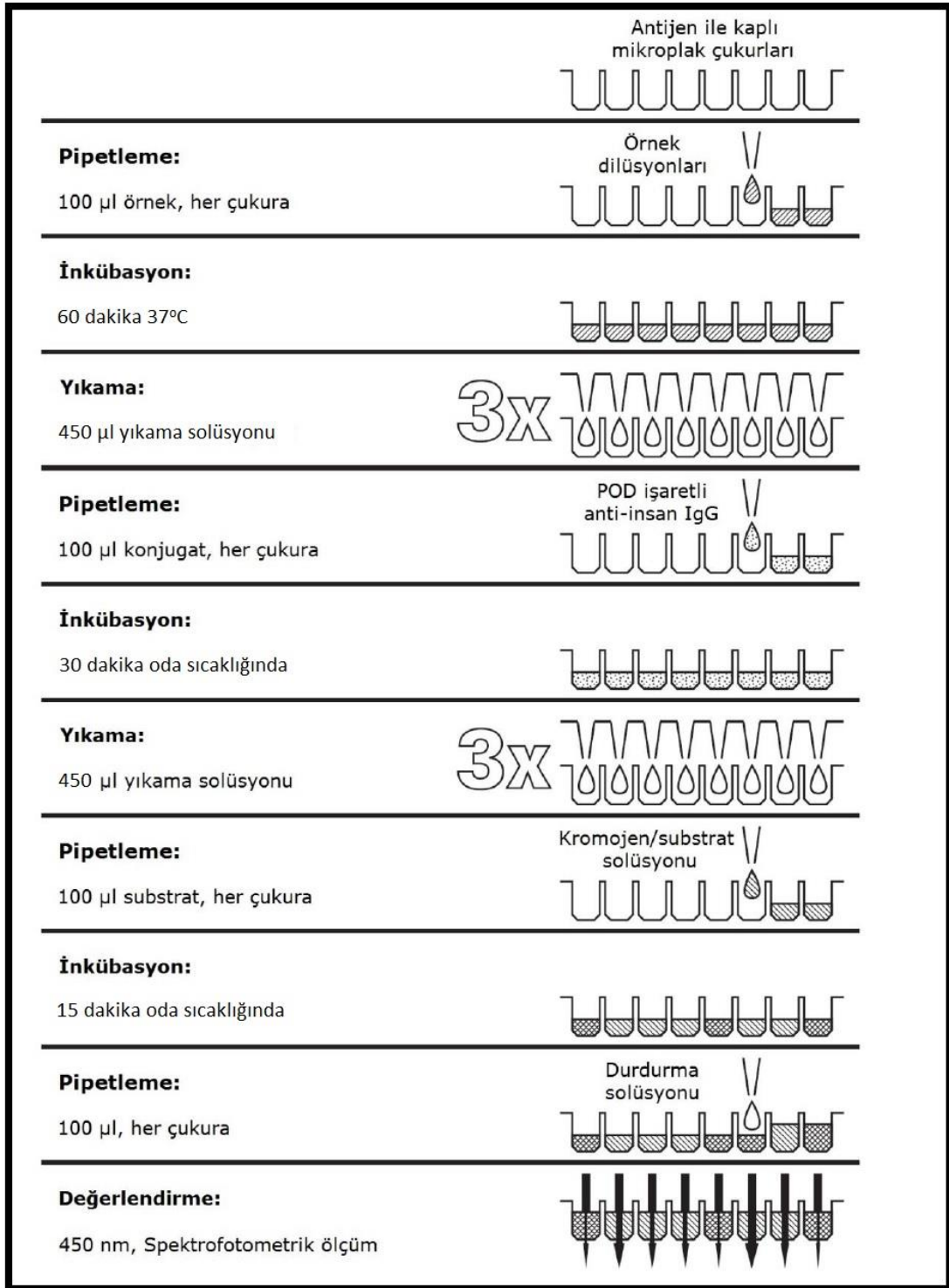
11. Değerlendirmede, kontrol, serum örnekleri ve kalibratör 2 absorbans değerleri (optik dansite, OD) kullanılarak bilgisayar destekli (Quant MQX200, Bio-Tek, U.S.A) oran elde edildi.

$$\text{Oran} = \frac{\text{Kontrol veya serum örneklerin optik dansitesi}}{\text{Kalibratör 2'nin optik dansitesi}}$$

Oran < 0.8: Negatif,

Oran ≥0.8 ile <1.1: Şüpheli Pozitif ("borderline"),

Oran ≥1.1: Pozitif olarak kabul edildi.



Şekil 11: ELISA Yönteminin Uygulanması

(<http://www.euroimmun.com/fileadmin/template/images/pdf/Cat2010EN.pdf> 'den uyarlanmıştır)

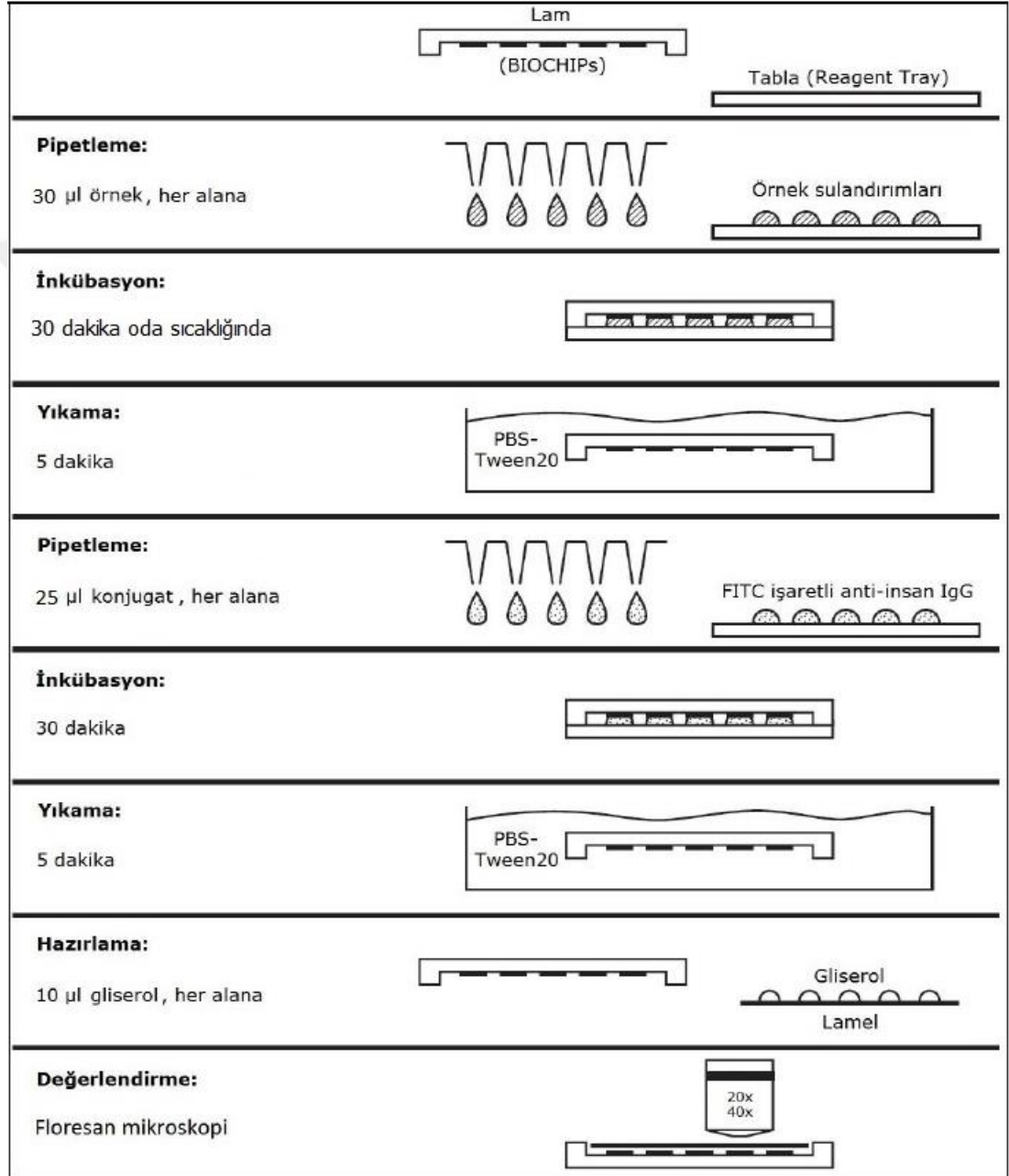
3.4.2 CHIKV Antikorlarının IIFT Yöntemi ile Saptanması

Serum örnekleri IgG tipi antikorlar açısından IIFT yöntemi ile araştırıldı. Bu yöntem, virusla enfekte hücrelerin substrat olarak kullanıldığı ticari bir kit (Anti-Chikungunya Virus IIFT, Euroimmun, Almanya) ile gerçekleştirildi. Üretici firma CHIKV IgG IIFT testinin duyarlılığını %96,7, özgüllüğünü ise %100 olarak vermektedir.

Araştırmada, CHIKV IgG IIFT testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda firma tarafından temin edilen 10 gözlü özel tablalar ("Reagent tray") ve CHIKV ile enfekte hücrelerin kaplandığı 10 gözlü özel lamalar ("Biochip slide") kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulandı (Şekil 12).

1. Serum örnekleri, kit içinde hazır olarak bulunan tampon solüsyonu (TS) ile belirli oranlarda dilüe edilerek çalışıldı. IgG için serum örnekleri 1:10 oranında TS ile dilüe edildi.
2. Tablalar üzerindeki her bir alana sırasıyla; pozitif kontrol, negatif kontrol ve dilüe edilmiş serumlar otomatik pipet yardımıyla 30'ar µl damlatıldı. Hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edildi.
3. Özel 10 gözlü lamalar, serum örneklerine tamamen temas edecek şekilde tablalar üzerine yerleştirildi ve 30 dakika oda sıcaklığında ışıktan korunarak inkübe edildi.
4. Yıkama işleminde kullanılmak üzere PBS-T ("Phosphate-buffered saline" + Tween-20) solüsyonu hazırlandı. Bunun için kit içinde toz halinde bulunan PBS paketinin tamamı 1 L distile su içinde çözüldü ve yine kit içinde bulunan 2 ml Tween-20 eklenerek karıştırıldı.
5. İnkübasyon sonunda lamalar, tablalar üzerinden alındı ve üzerlerinden hızlıca basınç uygulamadan PBS-T solüsyonu geçirilerek yıkandı. Daha sonra içerisinde PBS-T solüsyonu olan küvet içine yerleştirilerek en az beş dakika bekletildi.
6. Temiz bir tabla üzerindeki her bir göze konjugat solüsyonundan ("Fluorescein " ile işaretli anti-insan IgG) 25'er µl otomatik pipet yardımıyla damlatıldı.
7. Yıkama işlemi tamamlanmış lamalar, fazla sıvılarından arındırılarak konjugat ile tamamen temas edecek şekilde tablalar üzerine yerleştirildi. Işıktan korunarak, 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
8. Yıkama işlemi yukarıdaki şekilde (Madde 5) tekrarlandı.
9. Lamellerin üzerine, her alana birer damla (maksimum 10 µl) olmak üzere kit içinde bulunan gliserolden damlatıldı. Daha sonra yıkama işlemi tamamlanmış ve fazla sıvılarından arındırılmış lamalar, bu lamellerin üzerine kapatıldı ve incelemeye hazır hale getirildi.

10. Değerlendirme, floresan mikroskopta (EUROStar II, Euroimmun, Almanya) 20X ve 40X büyütmede, CHIKV ile enfekte hücrelerin sitoplazmasında özgül antijen-antikor birleşmesini ifade eden parlak yeşil renkli floresans veren küçük granüler yapıların görülmesiyle yapıldı. Örneklerde saptanan floresansın şiddeti; pozitif ve negatif kontrollerle karşılaştırılarak zayıf (+), orta (++) veya güçlü (+++) pozitif şeklinde yorumlandı.



Şekil 12: IIFT Yönteminin Uygulanması

(<http://www.euroimmun.com/fileadmin/template/images/pdf/Cat2010EN.pdf> 'den uyarlanmıştır)

3.5 Kan Örneklerinde DENV Araştırılması

3.5.1 DENV Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Saptanması

Serum örneklerinde DENV IgG varlığı, virusla enfekte hücre lizatının substrat olarak kullanıldığı ticari bir ELISA kiti (Anti-Dengue Virus ELISA IgG, Euroimmun, Almanya) ile araştırıldı. Üretici firma DENV IgG ELISA testinin duyarlılığını ve özgüllüğünü %100 olarak vermektedir.

Araştırmada, DENV IgG ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 kuyucuklu mikropaklar kullanılarak, 3.4.1.'de olduğu şekilde uygulandı. Bu uygulamadaki tek fark, 3.4.1.'in 3. bendindeki inkübasyon süresi ve sıcaklığı, 30 dakika oda sıcaklığında olacak şekilde değiştirilmesi idi.

3.6 Kan Örneklerinde BNV Araştırılması

3.6.1 BNV Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Saptanması

Serum örneklerinde BNV IgG varlığı, virusla enfekte hücre lizatının substrat olarak kullanıldığı ticari bir ELISA kiti (Anti-West Nile Virus ELISA IgG, Euroimmun, Almanya) ile araştırıldı. Üretici firma BNV IgG ELISA testinin duyarlılığını %99,5 ve özgüllüğünü %96,9 olarak vermektedir.

Araştırmada, BNV IgG ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 kuyucuklu mikropaklar kullanılarak, 3.4.1.'de ve Şekil 11'de olacak şekilde uygulandı.

3.6.2 BNV Antikorlarının IIFT Yöntemi ile Saptanması

ELISA yöntemi ile BNV IgG antikorları pozitif/şüpheli pozitif bulunan örneklerin doğrulanması; duyarlılık ve özgüllüğü ELISA yöntemine göre görece olarak daha yüksek olan IIFT ile yapıldı (135). Bu yöntem, virusla enfekte hücrelerin substrat olarak kullanıldığı ticari bir kit (Anti-West Nile Virus IIFT, Euroimmun, Almanya) ile gerçekleştirildi. Üretici firma BNV IgG IIFT testinin duyarlılığını %100, özgüllüğünü ise %98 olarak vermektedir.

Araştırmada, BNV IgG IIFT testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda firma tarafından temin edilen 10 gözlü özel tablalar ("Reagent tray") ve WNV ile enfekte hücrelerin kaplandığı 10 gözlü özel lamalar ("Biochip slide") kullanılarak 3.4.2.'de ve Şekil 12'de olacak şekilde uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 500 gönüllü kişinin %37'si (n=187) erkek, %63'ü (n=313) kadın ve toplamda %12'si (n=62) 18 yaş altında idi. Örneklem grubunun demografik verileri Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 3: Örneklem Grubunun Demografik Verileri

Değişkenler	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	313	63
Erkek	187	37
Yaş ortalaması		
Kadın	38,6±17,6	
Erkek	39,6±19,5	
Yerleşim		
Kent	364	73
Kırsal	136	27
Yurt Dışı Seyahat		
Var	8	1,6
Yok	492	98,4
Yaş grupları		
18 yaş altı	62	12,4
18-30 yaş	117	23,4
31-50	181	36,2
51-64	84	16,8
65 yaş ve üstü	56	11,2
Meslek		
Öğrenci	91	18,2
Ev Hanımı	208	41,6
Çiftçi / Hayvancılık	11	2,2
Emekli	39	7,8
Devlet memuru /İşçi	43	8,6
Sağlık Çalışanı	64	12,8
Diğer (serbest çalışan, kamyon şoförü,)	39	7,8
5 yaş ve altı	5	1
Yaşadığı yerde ırmak/göl olması		
Var	12	2,4
Yok	488	97,6

CHIKV IgG tipi antikorları ELISA yöntemiyle iki kişide pozitif bulunurken, dört kişide şüpheli pozitiflik tespit edildi. Pozitif bulunan kişiler Keskin ilçesinde yaşayan 79 yaşında ev hanımı kadın ve Balıseyh ilçesinde yaşayan 55 yaşında çiftçi erkek idi. Her iki kişide de yurt dışı seyahat öyküsü bulunmamaktaydı. BNV IgG antikorları ELISA yöntemiyle 2 kişide pozitiflik tespit edildi. Bunlar merkezde yaşayan 62 yaşında ev hanımı kadın ve yine merkezde yaşayan 3 yaşında erkek idi. DENV IgG ELISA yöntemi ile pozitif ve şüpheli pozitif örnek saptanmadı. Ancak IIFT ile yapılan doğrulama çalışmasında CHIKV IgG ve BNV IgG tipi antikorları negatif bulundu.

5. TARTIŞMA

Vektör kaynaklı viral enfeksiyonlar, ateş ve kanamalarla seyredebilir ya da menenjit/meningoensefalit şeklinde klinik bulgular verebilir. Bu sebeple endemik bölgelerde yaşayan veya buralara seyahat eden kişilerde önemli bir sağlık sorunu olarak izlenmektedir. Bu enfeksiyonların etkilediği bölgelerin, küresel ısınma, ticaret ağlarının genişlemesi, hızlı ve yaygın seyahat imkanlarının artışı gibi çeşitli sebeplerle genişleyeceği de düşünülmelidir. Vektör kaynaklı viral enfeksiyonların nerdeyse hiçbirisinin özgül bir antiviral tedavisi bulunmamaktadır. Bu yüzden ilgili virüslerin epidemiyolojisi ve yayılımının netleştirilmesi, hem enfeksiyonların ortaya çıkabileceği bölgelerin önceden tahmin edilebilmesi, hem de vektör kontrolü ya da aşılama gibi önleyici tedbirlerin zamanında alınabilmesi açısından önem taşımaktadır (136).

Ülkemiz birçok vektör kaynaklı viral hastalık için endemik kabul edilen coğrafyada yer alması; ayrıca adı geçen bu virüslerle insan maruziyetine işaret eden veriler bulunmasına rağmen, iyi tanımlanmış olgular nadir olarak bildirilmektedir (137). Ülkemizde arbovirüslerle ilgili çalışmalar henüz göreceli olarak sınırlı sayıda olmasına karşın, flavivirüsler arasında özellikle BNV'nin aktivitesine işaret eden güçlü veriler bulunmaktadır (104-107). Ancak, özellikle endemik olduğu ülkelerde önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen ve tüm dünyada en yaygın arbovirüs enfeksiyonlarından birisi olan DA, ek olarak da CA'nın ülkemizdeki aktivitesi konusundaki bilgilerimiz çok kısıtlıdır (57). Çalışmamız, incelenen örnek sayı ve dağılımı, tarama bölgesinin tüm ili kapsayacak nitelikte olması açısından özellik taşımaktadır.

2007 yazında Kuzeydoğu İtalya'da meydana gelen CHIKV salgın sonrasında seroprevalans oranı %10,2 olarak bulunmuştur (18). Amerika'da CHIKV enfeksiyonunun ilk vakası 2013 yılı sonunda Saint Martin'de tespit edildikten 7 ay

sonra ELISA yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada seroprevalans oranı %16,9 olarak bulunmuştur. Tablo 3'de belirtildiği gibi diğer araştırmalarda bildirilen seroprevalans oranları %10,2 ve %75 arasında değişmektedir. İtalya'da 2007 salgını dışında, Temmuz 2014 Saint Martin'de gözlenen seroprevalans kaydedilen en düşük olanıdır (19). Ülkemizden de 2010 Aralık ayında Hindistan'dan dönen bir görevlide, 2013 yılında da Tayland'dan turistik seyahatten dönen bir çiftte olmak üzere üç ithal vaka bildirim söz konusudur (17). Ülkemizde değişik arbovirüsler konusunda çalışmalar yapılmış olmasına karşın, bu çalışma insanlarda CHIKV maruziyetine dair yapılan ilk seroprevalans çalışmasıdır. Çalışmamızda, CHIKV IgG tipi antikoru ELISA ile 500 örneğin 2 (%0,4)'sinde pozitiflik, 4 (%0,8)'ünde şüpheli pozitiflik elde edildi. Ancak IIFT ile yapılan doğrulama çalışmasında, bu örneklerin tamamında CHIKV IgG tipi antikoru negatif olarak bulundu. Avrupa ve ABD'de yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslandığında bu oranların salgın sonrası veya salgın esnasında yapılması nedeniyle çalışmamızdan yüksek olduğu görülebilir.

Bugün yaklaşık 2,5 milyar insan ya da dünya nüfusunun %40'ı, DENV bulaşma riskinin olduğu bölgelerde yaşamaktadır. Amerika, Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik en ciddi etkilenen bölgelerdir (50). 2007 yılında Kenya'da yapılan çalışmada ELISA yöntemiyle seropozitiflik araştırılmış ve %12,5 olarak bulunmuştur (51). Rio de Janeiro Brezilya'da, 2008 yılındaki salgında seroprevalans salgın öncesi %61, salgın sırasında %67,8 olarak bulunmuştur (53). Arbovirüsler için endemik bir bölge olan Fransız Polinezyasında Temmuz 2011 ve Ekim 2013 tarihleri arasında yapılan çalışmada DENV'nin dört serotiplerinin her birine karşı ELISA yöntemi ile IgG varlığı test edilmiş ve %80,3 seropozitiflik bulunmuştur (54). 2015 yılında Güney Hindistan'da Chennai'de ELISA IgG yöntemi kullanılarak CHIKV ve DENV seroprevalansı çalışması gerçekleştirilmiş ve oranlar DENV için %93, CHIKV için %44 ve her iki hastalık için ise %41 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Güneydoğu Asya ve Amerika'da bilinen hiperendemik bölgelerden tahmin edilenden daha yüksektir (55). Ülkemizde DENV ile ilgili çalışmaların 1980 yılında başladığı görülmektedir. Serter'in 1980 tarihli çalışmasında, DENV seroprevalansı HI yöntemi ile %12,6 olarak bulunmuş, en sık karşılaşılan serotipin DENV-1 olduğu (%53,3) gözlenmiştir (57). 2009 yılında Orta/Kuzey Anadolu bölgesinde kan donörlerinde DENV IgG antikoru açısından, ELISA ve IIFT yöntemleri ile seropozitiflik araştırılmış, anti-DENV IgG antikoru, örneklerin %0,9'unda gösterilmiştir. IgG pozitif serumların %14,3'ünde IIFT pozitif olarak saptanmış ve DENV-2'ye karşı belirgin reaktivite izlenmiştir (58). Mersin ilinde Ağustos 2010-Nisan 2011 tarihleri

arasında sağlıklı kan donörlerinden alınan serum örnekleri DENV antikoru ELISA yöntemiyle taranmış, %0,9'unda DENV IgM, %16,6'sında ise DENV IgG seropozitifliği tespit edilmiştir. Bir örnekte eşzamanlı IgM ve IgG pozitifliği izlenmiştir (59). Ülkemizden bildirilen ithal vaka ise, 2012 yılında Dubai'den Hindistan'a göç etmiş İsviçre vatandaşıdır (60). Çalışmamızda ELISA metoduyla pozitif örnek tespit edilmedi.

BNV'de seropozitiflik endemik bölgelerde %40'larda ulaşabilmektedir (94). BNV; Afrika, Orta Doğu, Güney Asya ve Güney Avrupa'da yaygın olarak görülmektedir. Romanya (1996), İsrail (1999) ve Rusya (2000)'da ağır nörolojik hasarla seyreden epidemilere neden olmuştur (95). BNV, Amerika'da ilk olarak 1999 yılında New York'ta görülmüş ve sonrasında Amerika kıtasına hızla yayılmıştır (11).

Türkiye, BNV'nin endemik ve epizodik olarak görüldüğü bir coğrafi bölgesinde bulunmaktadır (100). Ülkemizde arbovirüslerle ilgili ilk serolojik araştırma Heparcan ve Arı tarafından 1964 yılında yapılmış olup, BNV seropozitifliği Adana'da %57, Diyarbakır'da %40,6, İzmir'de %6,4, Erzurum'da %1 bulunmuştur (101). Radda üç bölgede yürüttüğü çalışmasında arbovirüs seropozitiflik oranını, insan-memeli ayrımı yapmaksızın %5 olarak bildirmiştir (102). Meço, 1977 yılında Güneydoğu Anadolu bölgesinde BNV seropozitifliğini Hİ yöntemiyle %42,8 gibi oldukça yüksek bulmuştur (103). 1980 yılında Serter, Ege bölgesinde BNV seropozitifliğini Hİ yöntemi ile %29,1 oranında bildirmiştir (57). 2006 yılında Özkul Türkiye'nin çeşitli bölgelerindeki farklı hayvan türlerinde PRNT yöntemi ile %1-37,7, insanlarda ise %20,4 oranında BNV seropozitifliği rapor etmiştir (104). Ergünay 2007 yılında Güneydoğu Anadolu bölgesinde IIFT yöntemiyle %16 oranında pozitiflik bulmuş ve bunların %9,5'ini PRNT ile doğrulamıştır (105). Ankara'da Hızel sağlıklı kan donöründe BNV seropozitifliğini ELISA yöntemi ile %2,4 olarak bildirmiştir (106). Ergünay Orta Anadolu bölgesinde kan donörlerinde yaptığı çalışmada ise %0,99'unda ELISA yöntemi ile BNV IgG seropozitifliği saptamış ve bunların %0,56'sı PRNT yöntemi ile doğrulanmıştır (107). Ankara'da 2011 yılında kan donörlerinde yapılan çalışmada PRNT ile %0,8 oranında nötralizan antikor tespit edilmiştir (108). Görüldüğü gibi ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda BNV seroprevalansı %0,56-21,5 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Ayrıca 2014 yılında yayınlanan, Mersin ilinde kan donörlerinde DENV'nin incelendiği başka bir çalışmada, ELISA ile 160 örnekte pozitiflik izlenmiş, çapraz reaksiyonu ekarte edebilmek için yapılan BNV PRNT'de 137 örnekte BNV nötralizan antikorların varlığı saptanmıştır. Bu çalışmadaki veriler flaviviruslara karşı izlenen seroreaktivitenin en önemli nedeninin

BNV enfeksiyonlarına bağılı olduğunu göstermiştir (59). Ülkemizde klinik BNV olgularının bildirildiğı ilk resmî açıklama Ağustos 2010 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmıştır. Manisa ilinde ortaya çıkan nedeni belirlenemeyen menenjit benzeri 16 olgunun üçünde BNV enfeksiyonu saptanmıştır. Daha sonra Sakarya, İzmir, Aydın ve Isparta'dan toplam dört yeni olgu daha BNA olarak tanımlanmış, bu yedi hastadan üçü kaybedilmiştir (108). Yakın komşumuz Yunanistan'da ortaya çıkan bir salgının hemen sonrasında Ege bölgesindeki bu olguların aynı tarihlerde saptanması, vektör ve rezervuar hareketlerinin ülkemizi yakından etkilediğini göstermiştir (109). Çalışmamızda, ELISA metoduyla 500 örneğin 2 (%0,4)'sinde pozitiflik elde edildi. Ancak IIFT ile yapılan doğrulamada pozitiflik bulunamadı.

Kullanılan ticari kitin ELISA CHIKV IgG spesivitesi %98,6 ve sensitivitesi %95,4 olarak belirtilmiştir. IIFT CHIKV IgG spesivitesi %100 ve sensitivitesi %96,7'dir. DENV için ELISA IgG C %100'dür. BNV ELISA IgG spesivitesi %96,9 ve sensitivitesi %99,5'dir. IIFT BNV IgG spesivitesi %98 ve sensitivitesi %100'dür.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte Türkiye'de 56 sivrisinek türünün varlığı bilinmektedir (138). Ankara Gölbaşı ilçesinde Mogan gölü çevresinde yapılan çalışmada dokuz sivrisinek türünden en fazla örneklenen türün *Culex pipiens* olduğu görülmüştür (139). Kayseri'nin Felahiye ilçesinde yapılan başka bir araştırmada toplanan örnekler arasında en yaygın türün sırasıyla *C. pipiens* ve *Aedes vexans* olduğu saptanmıştır (140). Antalya'da 2004 tarihli başka bir araştırmada kent içerisinde hemen hemen tüm üreme alanlarında *C. pipiens*'in baskın tür olduğu saptanmıştır (141). Kent ekosistemlerinde kirli sulardan dolayı bu tür, dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın olarak bulunmaktadır (142-144). Görüldüğü üzere *C. pipiens*'e yurdumuzun her iklim bölgesinde rastlandığı bildirilmektedir (142,145). Kırıkkale komşuluğunda veya yakın illerdeki bu az sayıdaki çalışmada, vektör olabilecek sivrisinekler olmasına rağmen, Kırıkkale ilinde böyle bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Kırıkkale ilinde BNV seroprevalans araştırmasında hiçbir pozitifliğin tespit edilmemiş olması memnuniyet verici olsa da Ankara ilinde var olan en fazla örneklenen tür olan *C. pipiens*'in BNV taşınmasında rol alabileceği düşünüldüğünden dikkat edilmesi ve göz önünde bulundurulması önemlidir (Ankara kan donörlerinde yapılan iki çalışmada BNV seroprevalans %0,8 ve %2,4 bulunmuştur). Manisa ilinde Ekim 2008-Ekim 2009 arasında yapılan çalışmada *C. pipiens* ile *Culex martini*'nin baskın türler olduğu tespit edilmiştir. Çalışma süresi boyunca Manisa'nın birçok bölgesinde *C. pipiens*'e bol miktarda rastlanmıştır (146).

Bu çalışmadan yaklaşık iki yıl sonra Ağustos 2010 tarihinde Manisa ilinde ülkemizdeki ilk klinik BNV vaka bildiriminin olması dikkat çekicidir. CHIKV ve DENV vektörleri olan *Aedes* cinsi sivrisinekle ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Trakya yöresinde 2013 tarihli bir çalışmada Edirne'nin İpsala ilçesinde *A. albopictus*'un Türkiye'de varlığı ilk kez kayıt altına alınmıştır (147). Kırıkkale ilinde Kızılırmak havzası sivrisinekler için doğal bir yaşam alanı oluşturmasına rağmen bu konuda yapılmış bir çalışma olmaması bu alana eğilim gerekliliğini ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemiz coğrafi konumu ve iklim koşulları nedeniyle arbovirüslerin yerleşmesi açısından uygun koşullara sahiptir. *A. albopictus*'un Avrupa'nın güney ve güneydoğusunda endemik olması ve güney komşularımızda da bulunması nedeniyle *A. albopictus*'un Türkiye'ye de yerleşmesi büyük olasılık taşımaktadır. Vektörlerle bulaşan enfeksiyonların yayılışında duyarlı konak ve vektör ilişkisi en önemli faktörlerdendir. Etkenlerin vektörlerde taranması, bölgede vektörlerin belirlenmesi ve prevalans çalışmaları, olgular ortaya çıkmadan önce hazırlık çalışmalarına yön verecektir.

Çalışma sonuçlarının, arbovirüsler için farkındalığı sağlayarak, acil servislere ve polikliniklere özellikle ateş, eklem ağrısı şikayeti ile başvuran veya menenjit/meningoensefalit tablosu gelişen hastalarda mutlaka ayırıcı tanıda değerlendirilmesini sağlayacağı, tanı konulan hastalarda erken tedavi ile ölümcül olabilecek komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayacağı ve ileride yapılacak seroepidemiolojik çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral Research*. 2010; 85(2): 328-345.
- 2- Krishna MR, Reddy MK, Reddy SR. Chikungunya outbreaks in Andhra Pradesh, South India. *Current Science*. 2006; 91(5): 570-571.
- 3- Robinson MC. An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika Territory, in 1952-53. 1. Clinical Features. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1955; 49: 28–32.
- 4- Jupp PG, McIntosh BM. Chikungunya virus disease. In: Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology vol. II*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988: 137-157.
- 5- Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich TP, et al. Persistent chronic inflammation and infection by chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol*. 2010; 184: 5914-5927.
- 6- Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirus. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 319–327.
- 7- Simon F, Javelle E, Oliver M, Lepare-Goffart I, Marimoutou C. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis*. 2011; 13: 218–228.
- 8- Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: reemergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol*. 2007; 88: 2363–2377.
- 9- Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, Lassalle C, Thiria J, Rachou E, de Valk H, Ilef D, Ledrans M, Quatresous I, Quenel P, Pierre VA major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005–2006. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77: 727–731.
- 10- Khabbaz R, Bell BP, Schuchat A, Ostroff SM, Moseley R, Levitt A, et al. Emerging and Reemerging Infectious Disease Threats. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, et al. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015: 172.
- 11- Burt F, Chen W, Mahalingam S. Chikungunya virus and arthritic disease. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(9): 789-790.
- 12- Petitdemange C, Wauquier N, Vieillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Volume 135, Issue 4, 2015: 846–855.
- 13- Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012; 379(9816): 662-671.

- 14- Markoff L. Alphaviruses. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1866-1874.
- 15- Coffey LL, Failloux AB, Weaver SC. Chikungunya virus-vector interactions. *Viruses*. 2014; 6(11): 4628-4663.
- 16- Grandadam M, Caro V, Plumet S, Thiberge JM, Souares Y, Falilloux AB, Tolou HJ, Budelot M, Cosserat D, Leparç-Goffart I, Desprès P. Chikungunya virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 910–913.
- 17- Yağcı Çağlayık D. Chikungunya ve Rift Vadisi Ateşi. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*. 2015; 8(3): 39-46
- 18- Moro ML, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G, Massimiliani E, Mattivi A, Grilli E, Finarelli AC, Spataro N, Pierro AM, Seyler T, Macini P, Chikungunya Study Group, 2010. Chikungunya virus in north-eastern Italy: a seroprevalence survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82: 508–511.
- 19- Gay N, Rousset D, Huc P, Matheus S, Ledrans M, Rosine J, Cassadou S, Noël H. Seroprevalence of Asian Lineage Chikungunya Virus Infection on Saint Martin Island, 7 Months after the 2013 Emergence. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; 94(2), 393–396.
- 20- Eugene J. Kucharz, Ilona Cebula-Byrska. Chikungunya fever. *European Journal of Internal Medicine*. 2012; 23: 325–329.
- 21- <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/>
- 22- Schmaljohn AL, McClain D. Alphaviruses (Togoviridae) and flaviviruses (Flaviviridae). In: Baron S, editor. *Medical microbiology*. 4th ed. Galveston: university of Texas Medical Branch; 1996. [Chapter 54].
- 23- Simizu B, Yamamoto K, Hashimoto K, Ogata T. Structural proteins of Chikungunya virus. *J Virol*. 1984; 54: 254–258.
- 24- Us AD, Ergünay K. *Viral Zoonozlar*. Ergünay K, Us D, editörler. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012: 393-426.
- 25- Figueiredo ML, Figueiredo LT. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(6): 677-683.
- 26- <http://virologytidbits.blogspot.com.tr/2014/08/chickungunya-virus-and-ndp52-deadly.html>
- 27- Chevillon C, Briant L, Renaud F, Devaux C. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. *Trends Microbiol*. 2008; 16: 80–88.

- 28- de Lamballerie X, Leroy E, Charrel RN, Tsetsarkin K, Higgs S, Gould EA. Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virology*. 2008; 5: 33. 1-4
- 29- Kielan M. An alphavirus puzzle solved. *Nature*. 2010; 468: 645–646.
- 30- Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, et al. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD218. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 62: 681–685.
- 31- Jaffar-Bandjee MC, Ramful D, Gauere BA, Hoarau JJ, Krejbich-Trotot P, Robin S, Ribera A, Selambarom J, Gasque P. Emergence and clinical insights into the pathology of Chikungunya virus infection. *Exp Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8: 897–996.
- 32- Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P, Hance P, Kraemer P, Ali Mohamed A, de Lamballerie X, Charrel R, Tolou H. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returning from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 123–137.
- 33- Borgherini G, Poubreau P, Staikovskiy F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, Wengling C, Michault A, Paganin F. Outbreak of Chikungunya on Réunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1401–1407.
- 34- Hochedez P, Jaureguiberry S, Debruyne M, Bossi P, Hausfater P, Brucker G, Bricaire F, Caumes E. Chikungunya infection in travelers. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 1565–1567.
- 35- Riyaz N, Riyaz A, Rahima N, Abdul Latheef EN, Anitha PM, Aravindan KP. Cutaneous manifestations of chikungunya during a recent epidemic in Calicut, North Kerala, South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76: 671-676.
- 36- Seetharam KA, Sridevi K. Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *J Dermatol*. 2011; 38: 1033–1034.
- 37- Economopoulou A, Dominguez M, Helynek B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, Germonneau P, Quatresous I. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009; 137: 534–541.

- 38- Simon F, Paule P, Oliver M. Chikungunya virus-induced myopericarditis: towards an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med.* 2008; 78: 212–213.
- 39- Brighton SW, Simson IW. A destructive arthropathy following Chikungunya virus arthritis-a possible association. *Clin Rheumatol.* 1984; 3: 253–258.
- 40- Nadir AG, Biswas J, Bhende M. A case of bilateral Chikungunya neuroretinitis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection.* 2012; 2(1): 39-40.
- 41- Simon F, Javelle E, Oliver M, Leparç-Goffart I, Marimouton C. Chikungunya viral infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2011; 13: 218–228.
- 42- Lanciotti RS, Tsai TF. Arboviruses. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology.* 10th ed. Washington DC: ASM Press, 2011:1488-1897.
- 43- Malvy D, Ezzedine K, Mamani-Matsuda M, Autran B, Tolou H, Receveur MC, Pistone T, Rambert J, Moynet D, Mossalayi D. Destructive arthritis in a patient with persistent specific IgM antibodies. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 200.
- 44- Murhekar MV, Manickam P, Kumar RM, Ganesakumar SR, Ramachandran V, Ramakrishnan R, Kumaraswami V. Treatment practices and laboratory investigations during Chikungunya outbreaks in South India. *Indian J Med Res.* 2011; 133: 546–547.
- 45- Rush AB. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. *Medical Enquiries Observations.* 1789: 104–117.
- 46- Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*, 6th edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013: 756-758.
- 47- Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. *Annu Rev Microbiol.* 2008; 62: 71–92.
- 48- Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, Moyes CL, Farlow AW, Scott TW, Hay SI. et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: e1760.
- 49- http://gamapserver.who.int/maplibrary/files/maps/global_denguetransmission_ithriskmap.png
- 50- World Health Organization. Dengue and severe dengue. Erişim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- 51- Ochieng C, Ahenda P, Vittor AY, Nyoka R, Gikunju S, Wachira C, Waiboci L, Umuro M, Kim AA, Nderitu L, Juma B, Montgomery JM, Breiman RF,

- Fields B. Seroprevalence of Infections with Dengue, Rift Valley Fever and Chikungunya Viruses in Kenya, 2007. *PLoS One*. 2015; 10(7): 15: e0132645.
- 52- Nunes PC, Sampaio SA, da Costa NR, de Mendonça MC, Lima Mda R, Araujo SE, dos Santos FB, Simões JB, Gonçalves Bde S, Nogueira RM, de Filippis AM. Dengue severity associated with age and a new lineage of dengue virus-type 2 during an outbreak in Rio De Janeiro, Brazil. *Journal of Medical Virology*. 2016; 88: 1130–1136.
- 53- Honório NA, Nogueira RM, Codeço CT, Carvalho MS, Cruz OG, Magalhães Mde A, de Araújo JM, de Araújo ES, Gomes MQ, Pinheiro LS, da Silva Pinel C, Lourenço-de-Oliveira R. Spatial evaluation and modeling of Dengue seroprevalence and vector density in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3(11): 10. e545.
- 54- Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, Desprès P, Cao-Lormeau VM, Musso D. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011-2013. *Int.J Infect Dis*. 2015; 41: 11-12.
- 55- Rodríguez-Barraquer I, Solomon SS, Kuganatham P, Srikrishnan AK, Vasudevan CK, Iqbal SH, Balakrishnan P, Solomon S, Mehta SH, Cummings DA. The Hidden Burden of Dengue and Chikungunya in Chennai, India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 16; 9(7): e0003906.
- 56- Jelinek T. Trends in the epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe. *Euro Surveill*. 2009; 14(25): 25. pii: 19250.
- 57- Serter D. Present status of arbovirus seroepidemiology in the Aegean region of Turkey. In: Vesenjak-Hirjan J, Caliserh C, et al. *Arboviruses in the Mediterranean Countries*. Suppl 9, Stuttgart Gustav Fisher Verlas, Germany, 1980: 155-161.
- 58- Ergunay K, Saygan MB, Aydoğan S, Litzba N, Niedrig M, Pınar A, Us D. Investigation of dengue virus and yellow fever virus seropositivities in blood donors from Central/Northern Anatolia, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2010; 44(3): 415-424.
- 59- Tezcan S, Kizildamar S, Ulger M, Aslan G, Tiftik N, Ozkul A, Emekdaş G, Niedrig M, Ergünay K. Flavivirus seroepidemiology in blood donors in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2014; 48(4): 606-617.
- 60- Uyar Y, Aktaş E, Yağci Çağlayık D, Ergönül Ö, Yüce A. Yurt dışı kaynaklı bir dang ateşi olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2013; 47(1): 173-180.

- 61- Idrees S, A Ashfaq U. RNAi: Antiviral therapy against dengue virus. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013; 3(3): 232-236.
- 62- WHO. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2011. Revised and expanded edition WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978-92- 9022-387-0
- 63- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, Hunsperger E, Kroeger A, Margolis HS, Martínez E, Nathan MB, Pelegriño JL, Simmons C, Yoksan S, Peeling RW. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 8(12 Suppl): S7-16.
- 64- Jain B, Chaturvedi UC, Jain A. Role of intracellular events in the pathogenesis of dengue; an overview. *Microb Pathog.* 2014; 69-70: 45-52.
- 65- Simmons CP, McPherson K, Van VinhChau N, Hoai TamDT, Young P, Mackenzie J, Wills B. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine.* 2015; 33: 7061-7068.
- 66- Whitehorn J, Simmons CP. The Pathogenesis of Dengue. *Vaccine.* 2011; 29: 7221-7228.
- 67- Salazar MI, del Angel RM, Lanz-Mendoza H, Ludert JE, Pando- Robles V. 2014. The role of cell proteins in dengue virus infection. *J Proteomics.* 2011; 111: 6-15.
- 68- Wan S, Lin C, Yeh T, Liu C, Liu H, Wang S, Ling P, Anderson R, Lei HY, Lin YS. Autoimmunity in Dengue Pathogenesis. *J Formosan Med Assoc.* 2013; 112: 3-11.
- 69- Povo'a TF, Alves AB, Oliviera CAB, Nuovo GJ, Chagas VLA, Paes MV. The Pathology of Severe Dengue in Multiple Organs of Human Fatal Cases: Histopathology, Ultrastructure and Virus Replication. *PLOS One.* 2014; 9: 1-16.
- 70- Rathi CKR, Arora BMM, Sahai CK, Tripathi CS, Singh SP, Raman DK, Anand KB. Autopsy findings in fatal dengue haemorrhagic fever - 06 Cases. *Med J Armed Forces India.* 2013; 69: 254-259.
- 71- Ashley EA. Dengue fever. *Trends Anaesth Crit Care.* 2011; 1: 39-41.
- 72- Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: clinical features and pathogenesis *J Infect Chemother.* 2007; 13: 125-33.
- 73- Pal T, Dutta SK, Manda S, Saha B, Tripathi A. Differential clinical symptoms among acute phase Indian patients revealed significant association with

- dengue viral load and serum IFN-gamma level. *J Clin Virol.* 2014; 61: 365-370.
- 74- Premaratna R, Bailey MS, Rtnasena BGN, de Silva HJ. Dengue fever mimicking acute appendicitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101: 683-685.
- 75- Jardim DL, Tsukumo DM, Angerami RN, Carvalho Filho MA, Saad MJ. Autoimmune features caused by dengue fever: A case report. *Braz J Infec Dis.* 2012; 16: 92-95.
- 76- Rigau-Pérez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 1998; 352: 971-977.
- 77- Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 906-19.
- 78- Pooja C, Amrita Y, Viney C. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pacific J Trop Med.* 2014; 169-78.
- 79- Lardo S, Utami Y, Yohan B, Terigan S, SantosoWD, Nainggolan L, et al. Concurrent infections of Dengue virus serotypes 2 and 3 in patient with severe dengue from Jakarta, Indonesia. *Asian Pacific J Trop Med.* 2016; 9: 134-40.
- 80- Tsai TF, Vaughn DW, Solomon T. Flaviviruses (Yellow Fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. New York: Chuchill Livingstone, 2005: 1926-950.
- 81- Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, Tran V, Nguyen T, Nguyen V, Kasia Stepniewska, Nicholas J, Jeremy J. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353(9): 877-889.
- 82- Kumar K, Singh PK, Tomar J, Baijal S. Dengue: epidemiology, prevention and pressing need for vaccine development. *Asian Pacific J Trop Med.* 2010; 3: 997-1000.
- 83- WHO. *Managing Regional Public Goods for Health; Communitybased Dengue Vector Control* 2013; RPT125191-2.
- 84- Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1940; 20: 471–492.

- 85- Bondre VP, Jadi RS, Mishra AC, Yergolkar PN, Arankalle VA. West Nile virus isolates from India: evidence for a distinct genetic lineage. *J Gen Virol.* 2007; 88(Pt 3): 875-84.
- 86- Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2001; 951: 117-126.
- 87- Bernkopf H, Levine S, Nerson R. Isolation of West Nile virus in Israel. *The Journal of infectious Diseases.* 1953; 93(3): 207-218.
- 88- Taylor RM, Work TH, Hurlbut HS, Rizk F. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1956; 5(4): 579-620.
- 89- Panthier R. Epidemiologie du virus West Nile: etude d'un foyer en Camargue. I. Introduction. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualites.* 1968; 114: 519-520.
- 90- McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos I. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (Culex) univittatus* Theobald as vector. *South African Journal of Science.* 1976; 72: 295-300.
- 91- Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever-a reemerging mosquito- borne viral disease in Europe. *Emerging Infectious Diseases Journal.* 1999; 5: 643-650.
- 92- Giladi M, Metzkor-Cotter E, Martin D A. West Nile encephalitis in Israel, 1999: the New York connection. *Emerging Infectious Diseases Journal.* 2001; 7: 659-661.
- 93- Knipe DM, Howley PM. *Fields virology*, 6th edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013.: 760-762.
- 94- Tosun S. Batı Nil virüs enfeksiyonu, *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics.* 2015; 8(3): 47-58.
- 95- Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Annals of Internal Medicine.* 2002; 137(3): 173-179.
- 96- West Nile Virus activity-United States, August. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51: 764-766.
- 97- Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile Virus. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(9): 519-529.
- 98- <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&control.htm>
- 99- http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/pages/index.aspx.
Situation update, 2 September 2016. (Erişim tarihi 6 Eylül 2016)
- 100- Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950 2000. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 951: 117-126.

- 101- Heperkan Y, Arı A. Türkiye’de Arbovirüsleri Üzerinde Bir Araştırma. Türk Hij Tec Der. 1964; XXIV: 113-118.
- 102- Radda A. Antibodies Against Group A and B Arboviruses in Domestic Animals from Turkey. Ege Üniv Tıp Fak Mecmuası. 1971; 10: 227.
- 103- Meco O. West Nile arbovirus antibodies with hemagglutination inhibition (HI) in residents of southeast Anatolia. Mikrobiyol Bul. 1977; 11(1): 3-17.
- 104- Ozkul A, Yildirim Y, Pinar D, Akcalı A, Yılmaz V, Colak D. Serological evidence of West Nile Virus (WNV) in mammalian species in Turkey. Epidemiology and Infection. 2006; 134(4): 826-29.
- 105- Ergunay K, Ozer N, Us D, Ozkul A, Simsek F, Kaynas S, Ustacelebi S. Seroprevalence of West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in southeastern Turkey: first evidence for tick-borne encephalitis virus infections. Vector borne and zoonotic diseases. 2007; 7(2): 157-161.
- 106- Hızal K, Yenicesu I, Erdal B, Yesilyurt E, Fidan I, Kalkancı A, Günter Dilsiz IA. Investigation of West Nile virus seroprevalence in healthy blood donors. Mikrobiyol Bul. 2010; 44(3): 425-430.
- 107- Ergunay K, Saygan MB, Aydoğan S, Menemenlioğlu D, Turan HM, Ozkul A, Us D. West Nile virus seroprevalence in blood donors from Central Anatolia, Turkey. Vector Borne and Zoonotic Diseases. 2010; 10(8): 771-775.
- 108- Ayturan S, Aydoğan S, Ergunay K, Özcebe OI, Us D. [Investigation of West Nile virus seroprevalence in Hacettepe University Hospital blood donors and confirmation of the positive results by plaque reduction neutralization test]. Mikrobiyoloji Bülteni. 2011; 45(1): 113-24.
- 109- Papa A, Danis K, Baka A, Dougas G, Lytras T, Theocharopoulos G, Chrysagis D, Vassiliadou E, Kamaria F, Liona A, Mellou K, Saroglou G, Panagiotopoulos T. Ongoing outbreak of West Nile virus infections in humans in Greece, July-August 2010. Euro Surveill. 2010; 15(34): pii:19644.
- 110- Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. Annual Review of Microbiology. 1990; 44: 649–688.
- 111- Gyure KA. West Nile virus infections. J Neuropathol Exp Neurol 2009; 68(10): 1053-1060.
- 112- Beck C, Jimenez-Clavero MA, Leblond A, Durand B, Nowotny N, Leparc-Goffart I, Zientara S, Jourdain E, Lecollinet S. Flaviviruses in Europe: Complex Circulation Patterns and Their Consequences for the Diagnosis and Control of West Nile Disease. Int. J. Environ. Res. Public Health 2013; 10, 6049-6083;

- 113- Scherret JH, Mackenzie JS, Hall RA, Deubel V, Gould E. A. Phylogeny and molecular epidemiology of West Nile and Kunjin Viruses. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2002; 267: 373-390.
- 114- Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clin Lab Med*. 2010; 30(1): 47-65.
- 115- Murray KO, Mertens E, Despres P. West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Veterinary Research*. 2010; 41(6): 67.
- 116- May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of West Nile virus: from the cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *Journal of virology*. 2011; 85(6): 2964-2974.
- 117- Mackenzie SJ, Gubler DJ, Petersen RL. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nature Medicine*. 2004; 10(12): 98-109.
- 118- Reisen W, Brault AC. West Nile virus in North America: perspectives on epidemiology and intervention. *Pest Manag Sci*. 2007; 63(7): 641-646.
- 119- Garcia MN, Hasbun R, Murray KO. Persistence of West Nile virus. *Microbes Infect*. 2015; 17(2): 163-8.
- 120- Byrne SN, Halliday GM, Johnston LJ, King NJ. Interleukin-1beta but not tumor necrosis factor is involved in West Nile virus-induced Langerhans cell migration from the skin in C57BL/6 mice. *The Journal of investigative dermatology*. 2001; 117(3): 702-709.
- 121- Hunsperger EA, Roehrig JT. Temporal analyses of the neuropathogenesis of a West Nile virus infection in mice. *Journal of neurovirology*. 2006;12(2): 129-139.
- 122- Hayes EB, Gubler DJ. West Nile virus: Epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States. *Annual Review of Medicine*. 2006; 57: 181-194.
- 123- Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, Huang A, Rosenberg A, Greenberg A, Sherman M, Wong S, Layton M. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *The New England journal of medicine*. 2001; 344(24): 1807-1814.
- 124- Sampathkumar P. West Nile virus: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clinic proceedings*. 2003; 78(9): 1137-43; quiz 44.

- 125- Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology, and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerging infectious Diseases*. 2005; 11(8): 1174-1179.
- 126- Hollidge BS, González-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence and pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010; 5(3): 428-42.
- 127- Sejvar JJ, Leis AA, Stokic DS, Van Gerpen JA, Marfin AA, Webb R, Haddad MB, Tierney BC, Slavinski SA, Polk JL, Dostrow V, Winkelmann M, Petersen LR. Acute flaccid paralysis and West Nile virus infection. *Emerging infectious Diseases*. 2003; 9(7): 788-793.
- 128- Hayes EB, Sejvar JJ, Zaki SR, Lanciotti RS, Bode AV, Campbell GL. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile Virus disease. *Emerging Infectious Diseases Journal*. 2005; 11: 1174-1179.
- 129- Patricia A. Devine PA. West Nile Virus infection. *Infect Dis Upd*. 2003; 10: 191-195.
- 130- Petersen LR, Roehrig JT. West Nile virus: A reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7: 611.
- 131- WMA, Declaration Of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, in 59th WMA General Assembly, W.M. Association, Editor. October 2008: Seoul.
- 132- T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu. 1995, T.C. Sağlık Bakanlığı: Ankara.
- 133- Akdur R. İstatistik Formüller. Sağlık Bilimlerinde Araştırma ve Tez Yapma Rehberi Ek-2. Ankara; 1996: 19.
- 134- <http://rapory.tuik.gov.tr/05-05-2015-10:38:55-76750588713567682411048801763.html>
- 135- Shi PY, Wong SJ. Serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3(6): 733-741.
- 136- Gubler DJ. Human arbovirus infections worldwide. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 951: 13-24.
- 137- Ergunay K, Whitehouse CA, Ozkul A. Current status of human arboviral diseases in Turkey. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*. 2011; 11(6): 731-741.
- 138- Oter K, Tuzer E. İstanbul'da Sivrisinek Türlerinin (Diptera: Culicidae) Kompozisyonu. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg*. 2014; 40(2): 249-259.

- 139- Aldemir A, Boşgelmez A. Population dynamics of adults and immature stages of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Gölbaşı district, Ankara. Turkish Journal of Zoology. 2006; 30: 9-17.
- 140- Bişkin Z, İnci A, Yıldırım A, Düzlü Ö. Kayseri'nin felahiye yöresinde yaygınlık gösteren Sivrisinek (*diptera: culicidae*) türleri. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal Of Health Sciences). 2010; 19(2): 133-139.
- 141- Çetin H, Yanıkoğlu A. Antalya kentinde bulunan Sivrisinek (Diptera: Culicidae) türleri, üreme alanları ve baskın tür *Culex pipiens* L.'in bazı özellikleri. Türk. Entomol Derg. 2004; 28(4): 283-294.
- 142- Merdivenci A. Türkiye Sivrisinekleri (Yurdumuzda varlığı bilinen sivrisineklerin biyomorfolojisi, biyo-ekolojisi, yayılışı ve sağlık önemleri.) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fak, Yay. Rek. No.3215, Tas Matbaası, İstanbul, 1984: 340.
- 143- Boşgelmez A, Çakmakçı L, Alten SB, Ayaş Z, Işık K, Sümbül H, Kuytul A, Kocal AŞ, Kaynaş S, Temimhan M, Şimşek FM. Sivrisineklere Karşı Entegre Mücadele, T. C. Turizm Bakanlığı, Yatırımlar Genel Müdürlüğü, Alt Yapı Daire Başkanlığı. No: 1994-1, 1-759.
- 144- Alten B, Bellini R, Çağlar SS, Şimşek FM, Kaynaş S. Species composition and seasonal dynamics of mosquitoes in the Belek region of Turkey. J Vector Ecol. 2000; 25(2): 146-154.
- 145- Aldemir A, Bedir H, Demirci B, Alten B. Biting activity of mosquito species (Diptera: Culicidae) in the Turkey-Armenia border area, Ararat Valley, Turkey. J Med Entomol. 2010; 47: 22-27.
- 146- Muslu H, Kurt Ö, Özbilgin A. Manisa İl ve İlçelerinde Saptanan Sivrisinek (Diptera: Culicidae) Türlerinin Yaşam Alanları ve Mevsimsel Değişikliklere Göre Değerlendirilmesi. Türkiye Parazit Derg. 2011; 35: 100-104.
- 147- Oter K, Gunay F, Tuzer E, Linton YM, Bellini R, Alten B. First record of *Stegomyia albopicta* in Turkey determined by active ovitrap surveillance and DNA barcoding. Vector Borne and Zoonotic Diseases. 2013; 13(10): 753-761.

8. EK: ANKET FORMU

ANKET FORMU

Kırıkkale İlinde Chikungunya Virus, Dengue Virus ve Batı Nil Virus Seroprevalansının Araştırılması

ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ:

1. Hastanın adı soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
4. Meslek:
5. İkamet Adresi:
6. Sivrisinek/kene temas öyküsü:
7. Son 1 yıl içinde seyahat öyküsü (nereye-ne kadar süreli):
8. Son1 yıl içinde yüksek ateş, kas ağrısı ve eklem ağrısı şikâyeti:
9. Genel durumu-ilave hastalık:
10. İletişim: