

BÖLÜM 11

BATI NİL VİRUSU İNFEKSİYONU

Aysun BENLİ¹

GİRİŞ

Batı Nil virusu infeksiyonu insan, kuş ve memeli hayvanlarda hafif klinik tablodan; menenjit ve ensefalite kadar uzanan geniş spektrumda hastalığa neden olan, mortal seyredabilen viral bir hastalıktır. Etkeni Batı Nil virusudur (BNV). Artropodlarla bulaşan bu virus arbovirus olarak isimlendirilen virus grubunda yer alır (1).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

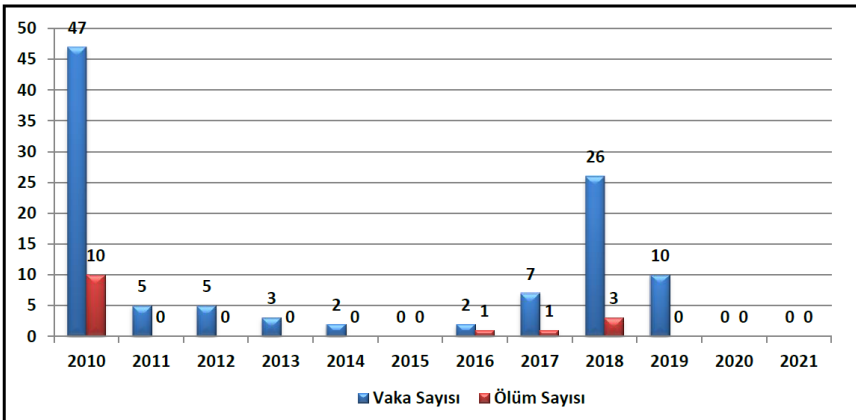
BNV, arbovirus virus grubunun *Flaviviridae* ailesinin *Flavivirus* cinsinde yer alır. 40-60 nm çapında, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virusudur. *Flaviviridae* ailesine ait Japon ensefaliti antijenik kompleksi içinde yer alır (1). BNV izolatlarının filogenetik analizlerle zarf proteinlerindeki aminoasit değişiklikleri ve delesyon yapıp yapmamasına göre farklı genetik kökenlere ayrılır. BNV'nin birinci kökene ait izolatları ciddi insan hastalıklarına sebep olur. BNV'nin ikinci kökenine ait izolatlar ise Güney Afrika ve Madagaskar'da bulunan suşları içermektedir. BNV'nin birinci kökeninde ciddi ve nöroinvazif hastalıklar görülmekle birlikte son çalışmalarda hem bir hem ikinci kökende nöroinvazivite riskine sahip farklı kökenlerin olduğu gösterilmiştir. Son zamanlardaki filogenetik analizlerde genotip 3-9'da bulunmuştur (2).

EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

BNV, 1937'de Uganda'da Batı Nil bölgesinde ateşi olan bir hastadan ilk kez izole edilmiştir (3). Kuşlarda ise ilk kez 1953'te Nil deltasında gösterilmiştir. Virus günümüzde 250'ye yakın kuş türünde gösterilmiştir (4). Çoğunlukla Afrika'da görülür; Avrupa, Orta Asya, Avustralya, Kuzey Amerika'da da endemiktir. Antarktika hariç tüm kıtalarda hayvan ve insan olguları görülmüştür. Hastalık 1999 yılında New York'ta ilk kez salgın yapmış, nöroinvazif hastalıkla ve mortaliteyle

¹ Öğr. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, aysunsb@gmail.com

seyreden olgular görülmüştür (5). Dünyanın bu enfeksiyona karşı ilgisi New York salgınından sonra artmıştır. Literatürde bulunan yayınların %90'ından fazlası 1999 yılı ve sonrasına aittir (6). 1999-2020 yıllarında Amerika'da toplam 55 443 olgu görülmüş, bunların 27 857'si nöroinvazif hastalık şeklinde seyretmiş, mortalite oranı da %5 civarında saptanmıştır (7). Ülkemizde görülen ilk olgu 2009 yılında AML tanısıyla kemik iliği transplantasyonu yapılmış ve GVHH gelişmesi nedeniyle verilen immünoşüpresyon sonrası ateş, baş ağrısı ve alt ekstremitelerde ani başlayan güçsüzlük nedeniyle kanda bakılan BNV RNA'nın pozitif saptandığı bir hastadır (8). Türkiye'de ilk olgu kümelenmesi 2010 yılında görülmüş, ardından 47 olguluk bir seri sunulmuştur (9). 2018'de Avrupa'da ve Türkiye'nin komşu ülkelerinde olgu sayılarında ciddi artışlar görülmüştür. 2019 yılında da ülkemizden 10 olgu bildirilmiş ancak COVID-19 pandemisine rastlayan dönem olan 2020-2021 yıllarında bildirilen olgu olmamıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı'nca hazırlanmış, Batı Nil Virusu Enfeksiyonu Rehberi'nde 2010-2021 yıllarında BNV enfeksiyonu olgu ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı sunulmuştur (Şekil 1) (10). 2022 yılı ile ilgili veri yoktur, bu yılda BNV enfeksiyonu olmadığı tahmin edilmektedir. Ancak komşu ülkemiz Yunanistan'da 2022 yaz mevsiminde 123 doğrulanmış olgu 11 ölüm; benzer zamanlarda İtalya'da 301 doğrulanmış olgu, 160 nöroinvazif hastalık ve 13 ölüm görülmüştür (11-12). Avrupa hastalık önleme ve kontrol merkezinin (ECDC) yayınlamış olduğu bir haritada Avrupa'da 2011-2021 yıllarında olgu görülen ülkeler gösterilmiştir, olgular çoğunlukla Avrupa'nın doğusundaki ülkelere yoğunlaşmıştır (13). Salgınların görüldüğü bölgelere bakıldığında sıklıkla kuşların göç ettiği yollar üstünde olduğu saptanmıştır. BNV enfeksiyonunun mevsimsel dağılımına baktığımızda sıklıkla yaz aylarında ve Eylül, Ekim aylarında enfeksiyon insidansında artışlar görülmektedir (14).



Şekil 1 - Türkiye'de BNV enfeksiyonu olgularının ve ölüm sayılarının 2010-2021 yıllarındaki dağılımı

BULAŞMA

Hastalık sıklıkla virusla infekte olan *Culex* cinsi sivrisineklerin sokmasıyla insanlara bulaşır. *Aedes*, *Anopheles* gibi başka viral ve paraziter infeksiyonların vektörü de olan ve ayrıca birçok başka sivrisinek türüyle de bulaşma görülebilir. Ülkemizdeki yaygın vektörler arasında *Culex pipiens* ve *Culex quinquefasciatus* bulunur (15). Kuşlar virus için ana konaktır, virus kuşlarda sitopatik etki yapmadan persiste eder. İnsan ve diğer memeliler ise son-rastlantısal konaktır. İnsanlarda düşük düzeyde viremi olur, insandan insana direkt bulaşma olmaz. Sivrisinekler kuşlardaki viremi dönemi esnasında virusu edinir, sivrisineğin tükürük bezine ulaşır ardından insanları ve atları sokmasıyla bu virus bulaşır. Kan transfüzyonu, organ nakli, doğum veya emzirme sırasında anneden bebeğe bulaşma bildirilmiştir (16-18).

PATOGENEZ

BNV ile infekte sivrisineğin ısırması sonrası virus ısırık bölgesindeki keratinositlerde ve Langerhans hücrelerinde lokal olarak çoğalır. İnfekte sivrisinek tükürüğü konak cevabını modifiye ederek virus replikasyonunu kolaylaştırır. Lökositlerin ısırık bölgesine göçü ve proliferasyonu engellenir; IL-2 ve IFN γ üretimi baskılanarak sitokin yolağı bozulur. İnfekte olan hücreler komşu lenf nodları tarafından drene edilir. İnfekte olan makrofajların lenf nodlarından ve dalaktan diğer organlara göçü esnasında viremi gerçekleşir. BNV suşu ve türü, konağın türü, konağın duyarlılığı, viral tropizm, çevresel faktörler ve varsa koinfeksiyon BNV infeksiyonun formunu ve şiddetini belirleyen faktörlerdir (2). Nöroinvasif hastalık gelişmesinde rol oynayan mekanizmalar da şunlardır: 1) Virus partiküllerinin kan-beyin bariyerinden geçmesi 2) İnfekte makrofajların beyin parankimine göçü 3) Endotel hücrelerinin direkt infekte olması 4) BNV'nin geriye dönük aksonal transportu 5) BNV'nin medulla spinalise göçü 6) BNV'nin medulla spinalisten beyne ya da tam tersi göçü 7) Olfaktör sinir aracılığıyla transnöral geçiş (19-21).

KLİNİK

BNV infeksiyonun inkübasyon süresi 3-14 gündür. Hastalığın klinik belirti ve bulguları arasında ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, bulantı-kusma, ishal, fotofobi, fonofobi, deri döküntüsü, lenfadenomegali, tremor, myokloni, parkinsonizm, serebellar ataksi, akut gevşek paralizi, uyku hali ve koma görülür. Virusa maruz kaldıktan sonra hastaların %80'inde asemptomatik infeksiyon gelişirken, semptomatik infeksiyon %20'sinde gelişmektedir. Semptomatik

infeksiyon gelişen insanların %10'unda (tüm olguların %1-2'sinde) nöroinvazif hastalık gelişirken, %90'ında Batı Nil ateşi dediğimiz ateşli hastalık gelişir (10).

Nöroinvazif tutulumda menenjit sıklığı %30, ensefalit %65 ve akut gevşek paralizi/poliomyelittir %5-30'dur. BNV merkezi sinir sisteminde granülositer menenjit, lenfoplazmositer-histiyositer perivasküler tutulum, lenfoplazmositer meningoensefalomyelit yapar (22). Nöroinvazif hastalık yüksek mortalite göstergesidir. Risk faktörleri arasında yaşın ileri olması, erkek cinsiyet, malignite, transplantasyon, genetik faktörler (CCR5 eksikliği), diyabet, hipertansiyon, alkol kullanımı ve böbrek yetmezliği vardır (23-26).

TANI

BNV infeksiyonlarının tanısında klasik kültür yöntemi kullanılmaz, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılır. Özgül tanıda BNV'ye özgü RNA sekanslarının kullanıldığı PCR testi yardımcı olur (27). Erken dönemde serum, BOS ve idrarda (0-7.günde) pozitiflik oranı yüksektir. Hastalığın viremi dönemi kısa olduğundan sıklıkla serum ve BOS'ta antikor tayiniyle tanı konmaktadır. BNV infeksiyonunun serolojik tanısında ELISA ve IFA yöntemiyle antikor yanıtı saptanır. Serumda ara değer veya pozitif sonuçlanan örneklerde 7-10 gün sonra ikinci örnek gönderilir. IgM pozitifliği bir yıl sürebilir (28,29). BNV sıklıkla Flavivirus ailesindeki diğer viruslarla antijenik benzerlik gösterebileceğinden çapraz reaksiyon verme olasılığı ve yanlış pozitiflik görülme riski vardır. Bu riskin ekarte edilmesi için plak redüksiyon nötralizasyon testi kullanılır. En uygun ve kolay tanı yöntemi; BNV infeksiyonu başladıktan sonraki ilk 2 haftada alınan kan veya ilk haftada alınan BOS örneklerinde IgM antikor yanıtının gösterilmesidir (30).

Laboratuvar incelemelerinde genelde kan sayımı normaldir, hafif lökositoz görülebilir. Menenjiti olanlarda ateş, baş ağrısı, meninks irritasyon bulguları görülürken; BOS'da lenfosit hakimiyeti vardır, hastaların 1/3'ünde BOS'da nötrofil hakimiyeti de görülebilir. Ensefalit tablosunda ateş, baş ağrısı ve bilinç değişikliği görülür. Kranial görüntülemelerde beyin parankim tutulumu izlenir, normal olmayan EEG bulguları vardır. Sıklıkla kranial MR'ların %50-70'inde anormal bulgular vardır. Talamus, bazal gangliyonlar ve beyin sapı tutulumu izlenir. Akut gevşek paralizide medulla spinalis ön boynuz motor nöron hasarı görülür. Duyunun korunup reflekslerin azaldığı asimetric paralizi vardır. MR görüntülemesinde medulla spinalis ön boynuzda T2 sekanslarda sinyal artışı vardır (31).

Olgu tanımı ve sınıflaması

Olgu tanımında klinik bulgular, epidemiyolojik özellikler ve laboratuvar ölçütleri kullanılır.



KLİNİK

- Ateşle birlikte başka nedenle açıklanamayan
- Ensefalit
- Menenjit
- Akut gevşek paralizi
- Myelit
- Akut santral veya periferik nörolojik disfonksiyon



EPİDEMIYOLOJİ

- İnsandan insana bulaşma
 - Vertikal bulaşma
 - Kan transfüzyonu
 - Transplantasyon
 - Anne sütünden bulaşma
- Hayvandan insana bulaşma
 - Endemik bölgeye seyahat veya burada sivrisinek ısırma öyküsü



LABORATUVAR

- Destekleyici laboratuvar ölçütleri
 - Serumda BNV IgM veya idrarda BNV nükleik asidinin saptanması
- Doğrulayıcı laboratuvar ölçütleri
 - Kanda veya BOS'ta BNV izolasyonu veya nükleik asidinin saptanması
 - BOS'ta BNV IgM saptanması
 - Serumda BNV IgM ve IgG tespiti ve IgM ve IgG'nin nötralizasyonla doğrulanması

T.C. Sağlık Bakanlığı'nca hazırlanmış, Batı Nil Virusu İnfeksiyonu Rehberi'nin önerilerine göre olgu sınıflaması aşağıdaki gibi yapılır (10);

- Şüpheli olgu: Tanımlanmamıştır
- Olası Olgu:
 - Klinik özellikler taşıyan ayrıca epidemiyolojik ölçütlerden en az birini taşıyan olgu
 - Klinik özellikler taşıyan ayrıca destekleyici laboratuvar ölçütlerinden en az birini taşıyan olgu
- Kesin Olgu:
 - Doğrulayıcı laboratuvar ölçütlerinin en az birini taşıyan olası olgu
 - Klinik özellikler taşıyan ve doğrulayıcı laboratuvar ölçütlerinden en az birini taşıyan olgu

TEDAVİ

Tedavide kullanımı önerilen spesifik bir antiviral yoktur. Destek tedavisi uygulanacak tedavinin omurgasını oluşturur. Olgu yönetiminde intravenöz sıvı uygulanması, sıvı elektrolit eksikliklerinin düzeltilmesi, solunumsal destek, serebral ödemin takibi, nöbet geçirmesi açısından hastanın takibi ve gerekirse tedavi, duyu kaybının eşlik ettiği veya etmediği motor güçsüzlük açısından günlük nörolojik muayene ve sekonder infeksiyonların önlenmesi vardır. IVIG (yüksek titrede BNV antikorlu içeren), IFN-alfa, kortikosteroid, monoklonal antikor (MGAWN1) gibi deneysel ancak başarısı kanıtlanmamış tedaviler vardır. Kortikosteroidlerin

BNV infeksiyonu patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek etki gösterebileceği düşünülmektedir. Kortikosteroidler yüksek dozda uygulandığında BNV infeksiyonunun nörolojik komplikasyonlarında düzleme görüldüğü bildirilen olgular vardır (32-35). Ancak randomize olmayan bir çalışmada nöroinvazif hastalığı olan hastalarda prednizon ile tedavi edilen olgularla edilmeyenler karşılaştırıldığında klinik düzleme açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (36). Humoral eksikliği olan BNV nöroinvazif hastalığı olan hastalarda intravenöz immünoglobulin (IVIg) uygulamasının teorik bir faydası vardır (37). Hayvan modellerinde interferon-alfanın BNV infeksiyonuna karşı in-vitro etkili olduğu gösterilmiştir (38). İlk 72 saat içinde interferon-alfa-2b tedavisi verilen BNV infeksiyonlu iki hastada nörolojik düzleme görülmüşken (39), hepatit C nedeniyle interferon-alfa-2b ve ribavirin tedavisi almakta olan iki hastada sivrisinek ısırması sonrasında BNV infeksiyonu gelişmiştir (40). Bu nedenle interferon tedavisinin BNV infeksiyonunda kullanımı henüz netlik kazanmamıştır.

PROGNOZ

BNV kaynaklı nöroinvazif hastalık gelişen hastalarda olumsuz sonuçlar görülebilir. İleri yaş bu sonucun en önemli belirleyicisidir (41). Solid organ nakli yapılanlar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda da hastalık daha şiddetli görülür (42,43). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009'dan 2018'e kadar BNV nöroinvazif hastalığı olan 6744 hastayı inceleyen bir çalışmada, vaka ölüm oranı menenjitte yatan hastalarda %2, ensefalitle yatan hastalarda %14 ve akut gevşek paraliziyile yatan hastalarda %13'tü (44). Ensefalitli hastaların ortalama yaşı, akut gevşek paralizi veya menenjitli hastalardan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 66, 60 ve 52). Mortaliteye ileri yaşla ilişkilidir (50 yaş altı hastalarda % 2, 70 yaş üstü hastalarda %21). Çok uluslu bir çalışmada ise ileri yaş ve koma halinin gelişmesi mortaliteyle ilişkili bağımsız öngörücüler olarak belirlenmiştir (45). BNV infeksiyonunun uzun dönem etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda ilk bir yılda kas güçsüzlüğü, konsantrasyon kaybı, konfüzyon, sersemlik gibi belirtilerin görülmeye devam ettiği, olguların yaklaşık 1/3'ünde tam düzleme olduğu ve bunların genelde daha genç hastalar olduğu belirtilmiştir (46).

KORUNMA VE KONTROL

BNV infeksiyonundan korunmanın en etkili yöntemi mümkünse sivrisineklerle temas etmemektir. Vektörle mücadele çalışmaları arasında; çevre yönetimi ve kaynak azaltma, biyolojik kontrol (Gambusia balığı, Bacillus bakteri toksinleri), sivrisinek larva mücadelesi, ergin sivrisinek mücadelesi ve repellent kullanımı gibi

bireysel önlemler vardır (10,47-50). Ayrıca transfüzyon öncesi kan ürünlerinin BNV açısından taranması bulaşma riskini tamamen elimine etmese de büyük ölçüde azaltmaktadır (51). Son iki dekad içinde BNV enfeksiyonundan korunmaya yönelik aşilar geliştirilmiş ancak insanlar için henüz lisanslı bir ürün ortaya konamamıştır. Bunun nedenleri arasında çalışmaların planlanmasındaki zorluklar ve maliyet-etkinlik sorunları vardır. Ancak 2003 yılında atlar için üretilen aşının %94 etkin, %96 güvenli olduğu ortaya konulmuştur. Atlar için kullanımda olan iki aşı 'West Nile-INNOVATORTM vaccine' ve 'RECOMBITEK® Equine West Nile Virus Vaccine' dir (52,53).

KAYNAKLAR

1. Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, et al. Flaviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, Usutu Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick_borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease; Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, 2020:2013-2039.
2. Habarugira, G, Suen WW, Hobson-Peters J, et al. West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and "One Health" Implications. *Pathogens*. 2020;9(7):589. doi:10.3390/pathogens9070589
3. Petersen, LR, Marfin AA, Gubler DJ. West Nile virus. *JAMA*. 2003;290:524-528. doi: 10.1001/jama.290.4.524.
4. CDC. *Species of dead birds in which West Nile virus has been detected, United States, 1999-2016* (28.01.2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/birdspecies1999-2016.pdf> adresinden ulaşılmıştır)
5. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *New England Journal of Medicine*. 2021;344(24):1807-1814. doi:10.1056/NEJM200106143442401.
6. National Library of Medicine. *West Nile virus* (02.02.2023 tarihinde <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=west+nile+virus&filter=years.1999-2023&sort=date> adresinden ulaşılmıştır.)
7. CDC. *Final Cumulative Maps & Data for 1999-2021* (28.01.2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cumMapsData.html#one> adresinden ulaşılmıştır.)
8. Ergunay K, Whitehouse CA, Ozkul A. Current status of human arboviral diseases in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Diseases*. 2011;11(6):731-741. doi: 10.1089/vbz.2010.0162.
9. Kalaycıoğlu H, Korukluoğlu G, Ozkul A, et al. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Euro Surveillance*. 2012;17(21):20182.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Batı Nil Virüsü Enfeksiyonu Vaka Yönetim Rehberi*. (15.01.2023 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/14_Batnilvirusu/6-Rehberler/BATI_NIL_VIRUSU_ENFEKSIYONU_VAKA_YONETIM_REHBERI.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
11. Greek Reporter. *Greece confirms 123 cases and 11 deaths related to the West Nile Virus*. (29.01.2023 tarihinde <https://greekreporter.com/2022/08/30/greece-11-deaths-west-nile-virus/> adresinden ulaşılmıştır.)
12. News Medical Life Sciences. *The ongoing 2022 West Nile virus transmission season in Italy*. (29.01.2023 tarihinde <https://www.news-medical.net/news/20220912/The-ongoing-2022-West-Nile-virus-transmission-season-in-Italy.aspx#:~:text=In%202022%2C%20the%20first%20WVN,2%20co%2Dcirculating%20simultaneously> adresinden ulaşılmıştır.)
13. ECDC. *Distribution of human West Nile virus infections in NUTS 3 or GAUL 1 regions in the EU/EEA and neighbouring countries during 2011-2021*. (29.01.2023 tarihinde <https://www.ecdc.europa.eu/en/our-work/2022/08/2022-west-nile-virus-infections-in-eu-eea-and-neighbouring-countries> adresinden ulaşılmıştır.)

europa.eu/sites/default/files/images/20211112_WNF_HumanCurrentAndPastSeason_0.png adresinden ulaşılmıştır.)

14. World Health Organization. *West Nile Virus*. (30.01.2023 tarihinde <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus> adresinden ulaşılmıştır.)
15. Ergunay K, Gunay F, Kasap OE, et al. Serological, Molecular and Entomological Surveillance Demonstrates Widespread Circulation of West Nile Virus in Turkey. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(7):e3028. doi: 10.1371/journal.pntd.0003028.
16. Gimenez-richarte A, Salazar MIO, Gimenez-Richarte MO, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2022;16(10):e0010843. doi: 10.1371/journal.pntd.0010843.
17. Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, et al. Donor derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97:881–889. doi: 10.1097/TP.0000000000000024
18. Desgraupes S, Hubert M, Gessain A, et al. Mother-to-Child Transmission of Arboviruses during Breastfeeding: From Epidemiology to Cellular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(7):1312. doi: 10.3390/v13071312.
19. Suen, W, Prow N, Hall R, et al. Mechanism of West Nile virus neuroinvasion: A critical appraisal. *Viruses*. 2014;6:2796–2825. doi: 10.3390/v6072796
20. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, et al. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:8562805. doi: 10.1155/2016/8562805.
21. Dropuli' c, B, Masters CL. Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system: An in vitro study using mouse brain endothelium. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;161:685–691. doi: 10.1093/infdis/161.4.685.
22. Palmieri C, Franca M, Uzal F, et al. Pathology and immunohistochemical findings of West Nile virus infection in psittaci formes. *Veterinary Pathology*. 2011;48(5):975–984. doi: 10.1177/0300985810391112.
23. Visentin A, Nasillo V, Marchetti M, et al. Clinical Characteristics and Outcome of West Nile Virus Infection in Patients with Lymphoid Neoplasms: An Italian Multicentre Study. *Hemasphere*. 2020; 4(3):e395. doi: 10.1097/HS9.0000000000000395.
24. Patel H, Sander B, Nelder MP. Long-term sequelae of West Nile virus-related illness: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(8):951-959. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00134-6.
25. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA*. 2013;310(3):308-315. doi: 10.1001/jama.2013.8042
26. Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, et al. Prediction of unfavorable outcomes in West Nile virus neuroinvasive infection – Result of a multinational ID-IRI study. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 122:104213. doi: 10.1016/j.jcv.2019.104213.
27. Patrinos GP, Danielson PB, Ansoorge WJ. Molecular Diagnostics: Past, Present, and Future. Patrinos, GP. ed. In *Molecular Diagnostics*. 3rd ed. Academic Press: Boston, MA, USA, 2017;1–11.
28. Tardei G, Ruta S, Chitu V, et al. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38:2232–2239. doi: 10.1128/JCM.38.6.2232-2239.2000.
29. Roehrig JT, Nash D, Maldin B, et al. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin m antibody in confirmed west nile virus encephalitis cases. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9:376–379. doi: 10.3201/eid0903.020531.
30. Ergünay K, Aydoğan S, Menemenlioğlu D. Ankara Bölgesinde Nedeni Bilinmeyen Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Batı Nil Virüsünün Araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2010;44:255-262.
31. Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, et al. West Nile virus neuroinvasive disease. *Annals of Neurology*. 2006;60:286-300 doi: 10.1002/ana.20959.
32. Pyrgos V, Younus F. High-dose steroids in the management of acute flaccid paralysis due to West Nile virus infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2004;36:509-512. doi: 10.1080/00365540410020659.
33. Zaltzman R, Klein C, Gordon CR. Opsoclonus myoclonus ataxia associated with West Nile virus infection: A dramatic presentation with benign prognosis? *Journal of Neurological Sciences*.

- 2017;376:38-41. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.057.
34. Karagianni P, Alexopoulos H, Sourdi A, et al. West Nile Virus infection triggering autoimmune encephalitis: Pathophysiological and therapeutic implications. *Clinical Immunology*. 2019; 207:97-99. doi: 10.1016/j.clim.2019.07.007.
 35. Leis AA, Sinclair DJ. Lazarus Effect of High Dose Corticosteroids in a Patient With West Nile Virus Encephalitis: A Coincidence or a Clue? *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2019;6:81. doi: 10.3389/fmed.2019.00081.
 36. Murray KO, Baraniuk S, Resnick M, et al. Clinical investigation of hospitalized human cases of West Nile virus infection in Houston, Texas, 2002-2004. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*. 2008; 8:167-174. doi: 10.1089/vbz.2007.0109.
 37. Planitzer CB, Modrof J, Kreil TR. West Nile virus neutralization by US plasma-derived immunoglobulin products. *Journal of Infectious Diseases*. 2007;196:435-440 doi: 10.1086/519392.
 38. Morrey JD, Day CW, Julander JG, et al. Effect of interferon-alpha and interferon-inducers on West Nile virus in mouse and hamster animal models. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2004;15:101-109. doi: 10.1177/095632020401500202.
 39. Kalil AC, Devetten MP, Singh S, et al. Use of interferon-alpha in patients with West Nile encephalitis: report of 2 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40:764-766. doi: 10.1086/427945.
 40. Hrnicek MJ, Mailliard ME. Acute west nile virus in two patients receiving interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*. 2004; 99:957. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40130.x.
 41. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137:173-179. doi: 10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00009.
 42. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11:1021-1027. doi: 10.3201/eid1107.040991
 43. Soto RA, McDonald E, Annambhotla P, et al. West Nile Virus Transmission by Solid Organ Transplantation and Considerations for Organ Donor Screening Practices, United States. *Emerging Infectious Diseases* .2022;28:403-406. doi: 10.3201/eid2802.211697.
 44. McDonald E, Mathis S, Martin SW, et al. Surveillance for West Nile virus disease – United States, 2009-2018. *American Journal of Transplantation*. 2021;21:1959-1974. doi: 10.1111/ajt.16595.
 45. Popescu CP, Florescu SA, Hasbun R, et al. Prediction of unfavorable outcomes in West Nile virus neuroinvasive infection – Result of amultinational ID-IRI study. *Journal of Clinical Virology*. 2020;122:104213. doi: 10.1016/j.jcv.2019.104213.
 46. Klee AL, Maidin B, Edwin B, et al. Long-term prognosis for clinical West Nile virus infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10:1405-1411. doi: 10.3201/eid1008.030879.
 47. Capobianchi M, Sambri V, Castilletti C, et al. Retrospective screening of solid organ donors in Italy, 2009, reveals unpredicted circulation of West Nile virus. *EuroSurveillance*. 2010;15:19648. doi: 10.2807/ese.15.34.19648-en.
 48. Dambach P, Louis VR, Kaiser A, et al. Efficacy of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* against malaria mosquitoes in northwestern Burkina Faso. *Parasites Vectors*. 2014;7:371. doi: 10.1186/1756-3305-7-371.
 49. Ben-Dov E. *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* and its dipteran-specific toxins. *Toxins (Basel)*. 2014;6:1222-1243. doi: 10.3390/toxins6041222.
 50. Weston DP, Amweg EL, Mekebre A, et al. Aquatic effects of aerial spraying for mosquito control over an urban area. *Environmental Science and Technology*. 2006;40:5817–5822. doi: 10.1021/es0601540.
 51. Petersen LR. Epidemiology of West Nile Virus in the United States: Implications for Arbovirology and Public Health. *Journal of Medical Entomology*. 2019;56:1456-1462. doi: 10.1093/jme/tjz085.
 52. Ulbert S. West Nile virus vaccines – current situation and future directions. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2019;15:2337-2342. doi: 10.1080/21645515.2019.1621149.
 53. Ng T, Hathaway D, Jennings N, et al. Equine vaccine for West Nile virus. *Development in biologicals*. 2003;114:221-227.