

## Yeniden önem kazanan arboviral enfeksiyon etkeni: Zika virüs

### An re-emerging arboviral infectious agent: Zika virus

Yavuz UYAR<sup>1</sup>

#### ÖZET

Zika virüs (ZIKV), ilk olarak 1947 yılında Uganda'da bir Rhesus maymunundan izole edilen *Flavivirus* cinsine ait bir arbovirüs (artropod kaynaklı virüs)'tür. Bulaş, çoğunlukla *Culicidae* ailesi ve *Aedes* cinsi (çoğunlukla *Aedes aegypti*) sivrisinekler tarafından olmaktadır. İnsan-dışı primatlar ve muhtemelen kemirgenler rezervuar olarak rol oynamaktadır. Semptomlar (ateş, makulopapüler döküntü, eklem ağrısı ve konjoktivit) sivrisinek ısırığı sonrası genellikle üç ila 12 gün sonra kuluçka döneminden sonra görülür. Asemptomatik vakalar siktir. Son yıllarda, virolojik çalışmalar hastalığın Afrika, Asya ve Pasifik Okyanusya'da tanımlandığını göstermektedir. 2013 yılı sonunda başlayan büyük bir salgında Batı Pasifik adaları etkilenmiştir. 2015 yılında, Brezilya yerel sağlık yetkilileri, ZIKV salgını sırasında aynı anda mikrosefalili doğan bebeklerin sayısında bir artış olduğunu gözlemledi. Ön tanımlar hastaların klinik özellikleri, seyahat yerleri ve tarihleri ile onların aktivitelerine dayanmaktadır. ZIKV laboratuvar tanısı, genellikle serum veya plazmada virüsü, viral nükleik asiti ya da virüs spesifik immünoglobulin M ve nötralize edici antikorları tespit etmek yoluyla gerçekleştirilir. Ne yazık ki, ZIKV enfeksiyonu için belirli bir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. Tedavisi semptomatik olarak yapılmaktadır. Enfeksiyona karşı korunma, sivrisinek ısırmasından korunmaya ve sivrisineklerin salgın bölgelerinde eradike edilmesine dayanır.

**Anahtar Kelimeler:** Arbovirüs, Zika virüs, vektör kaynaklı enfeksiyon, sivrisinek, *Aedes*

#### ABSTRACT

Zika virus (ZIKV), is an arbovirus (arthropod borne virus) belonging to the *Flavivirus* genus that was first isolated from a Rhesus monkey in 1947 in Uganda. The transmission is mostly vectorial by mosquitoes of the *Culicidae* family and of the *Aedes* genus (mostly *Aedes aegypti*). Non-human primates and possibly rodents play a role as reservoir. The symptoms (fever, maculopapular rash, arthralgia and conjunctivitis) appear after an incubation period after the mosquito bite and usually last three to 12 days. Asymptomatic cases are frequent. In recent years, virological studies have allowed identifying the virus in Africa, Asia, and Oceania, in the Pacific. Beginning at the end of 2013, a large outbreak affected the West Pacific islands. In 2015, Brazilian local health authorities also observed an increase in babies born with microcephaly at the same time of an outbreak of ZIKV. Preliminary diagnosis is based on the clinical features of patient, places and travel dates, and activities. Laboratory diagnosis of ZIKV is generally performed by testing serum or plasma to detect virus, viral nucleic acid, or virus-specific immunoglobulin M and neutralizing antibodies. Unfortunately, there is no specific treatment or vaccine for ZIKV infection. The treatment is symptomatic. Prevention against the infection relies on individual protection against mosquito bites and eradication of mosquitoes in outbreak areas.

**Key Words:** Arbovirus, Zika virus, vector-borne infection, mosquito, *Aedes*

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İSTANBUL



İletişim / Corresponding Author : Yavuz UYAR

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Tel : +90 212 414 30 00-23099

E-posta / E-mail : yavuz\_uyar@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 27.02.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 28.02.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.80269

Uyar Y. Yeniden önem kazanan arboviral enfeksiyon etkeni: Zika virüs. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(1): 89-98.

## GİRİŞ

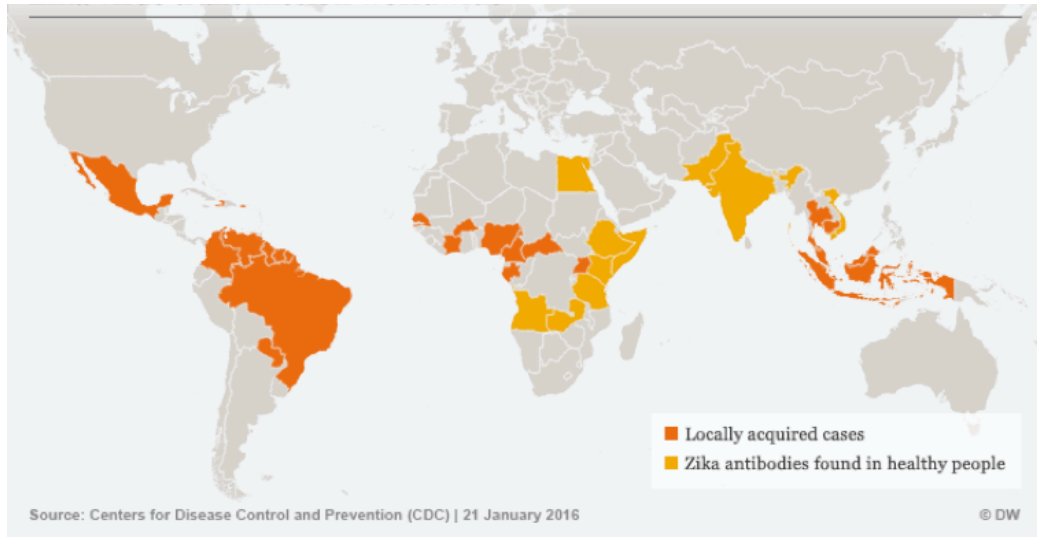
Son aylarda, özellikle Orta ve Güney Amerika'da küresel halk sağlığını tehdit edecek boyutlara ulaşan Zika virus (ZIKV) enfeksiyonu salgını görülmektedir. Yerel bulaşma (lokal transmisyon, autochthonous transmission) yoluyla vakaların daha çok Güney ve Orta Amerika ülkelerinde (Kolombiya, El Salvador, Guatemala ve Meksika vb.) saptandığı bildirilmiştir (1, 2). İlk otoktanöz lokal bulaş vakası ise Surinam'dan bildirilmiştir. Hastadan izole edilen Zika virüs'ün genomundan yapılan moleküler incelemeler ile filogenetik analiz sonucunda bu suşun Asya genotipinde olduğu gösterilmiş ve 2013 yılında Fransız Polinezyası'nda dolaşımında olan suş ile genetik olarak yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). PAHO (the Pan American Health Organization, Pan Amerikan Sağlık Örgütü) Mayıs 2015'de Brezilya'da Zika virüsü ile enfekte vakanın laboratuvar tarafından doğrulandığını bildirdi (3). Zikavirüs enfeksiyonun görüldüğü ülkelerin dünya haritasındaki son dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Zika virüsü ile mikrosefalili doğan bebekler arasında bir ilişki olabileceğine dair yapılan araştırmalar sonucunda, Brezilya Sağlık Bakanlığı yenidoğan bebeklerde mikroosefali görülme oranının

daha önceki yıllara oranla yıllık bazda yaklaşık 20 kat arttığını bildirmiştir (2).

ZIKV, sivrisinek kaynaklı bir enfeksiyon etkenidir. İlk olarak 1947 yılında Uganda'daki Rhesus cinsi maymunlardan izole edilmiştir. ZIKV enfeksiyonu, bazı Afrika ve Asya ülkelerinde grip benzeri belirti ve bulguların hakim olduğu ateş, kas ağrısı, döküntü ve eklem ağrısı ile seyreder. Olgular genellikle sporadik vakalar şeklinde görülmektedir (1). ZIKV enfeksiyonu, 2007 yılında, Mikronezya'da epidemiyeye neden olarak ardından Okyanusya ülkelerine yayılmıştır. Amerika kıtasına ise 2014-2015 yıllarında Paskalya Adası üzerinden yayıldığı hipotezi hakimdir (1, 2). Brezilya'da yaklaşık 440.000-1.300.000 yeni Zika virüs enfeksiyonu vakası olduğu tahmin edilmektedir. Zika virüs, *Aedes aegypti* sivrisineği yoluyla dengue ve chikungunya enfeksiyonları gibi bir yayılma yolunu takip etmektedir (2).

ZIKV epidemileri sonucunda ciddi vakaların görülmesiyle beraber Brezilya ve Kolombiya, gibi bazı ülkelerde kadınların hamile kalmaktan kaçınmaları hatta

Dünya'da Zika virüsün dağılımı



Şekil 1. Aktif Zika virüs enfeksiyonu rapor edilen ülkeler (Kavuniçi renk: Yerel vakaların bildirildiği ülkeler, Sarı renk: Sağlıklı bireylerde ZIKV antikorunu saptanan ülkeler). (<http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>, 21 Ocak 2016 itibarıyla)

daha da önemlisi El Salvador'da 2018 yılı sonuna kadar hamile kalmamaları önerilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Hastalıkları Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından, epidemik bölgeye seyahat edecek vatandaşlarına seyahat öncesi ZIKV enfeksiyonu ve bulaş yolları ile ilgili önerilerde bulunmaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü, virüsün Kanada ve Şili hariç neredeyse tüm Amerika kıtasına yayılacağını öngörmektedir. ZIKV enfeksiyonunun yeni coğrafyalara yeni vektör türleriyle de yayılması olası olarak görülmektedir (4).

Günümüz anlayışına göre; bir ülkede bir salgın görüldüğünde potansiyel olarak artık o andan itibaren dünyada her bölge de risk altında demektir (2). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), CDC, Avrupa Hastalıkları Kontrol Merkezi (ECDC) gibi sağlık örgütleri ve ülkelerin sağlık bakanlıkları, Zika virüsten korunma yolları ve enfekte hastaların tedavileri için çaba harcamaktadırlar. 2016 Haziran ayında Brezilya'da yapılacak olan 2016 Olimpiyat Oyunları nedeniyle, Brezilya'ya farklı ülkelerden gelecek turistlerin de etkisiyle ZIKV salgını küresel risk oluşturma ihtimaline sahip olduğu düşünülebilir (5).

## 1. VİRÜS YAPISI VE MİKROBİYOLOJİSİ

ZIKV, esasen bir arbovirüs (arthropod - borne virus, eklem bacaklı kaynaklı virüs) enfeksiyonudur. Zika adını Uganda'nın Kampala bölgesine yakın bir ormanlık alandan almaktadır. ZIKV, ilk olarak 1947 yılında Uganda'da sarıhumma virüsünün silvatik döngüsünün sürveyansı yapılırken Rhesus cinsi maymundan izole edilmiştir (6). İnsanlardan ise ilk izolasyon, daha sonraki yıllarda sırasıyla yine Uganda ve ardından Tanzanya'dan bildirilmiştir (7).

ZIKV'nin virolojik sınıflandırmasına baktığımızda, Flaviviridae ailesinde yer almaktadır. Tek zincirli bir RNA virüsüdür. Güney Afrika'da izole edilen Spondweni virüs ile genetik yakınlık göstermektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda, genomik dizi analizi ile birçok alt klade (sub-clade) olduğu bildirilmektedir. Asıl olarak Asya ve Afrika'da iki farklı "major lineage" varlığından söz edilmektedir (1).

## 2. BULAŞ VE VEKTÖR ÖZELLİĞİ

### 2.1. Bulaş Yolları

ZIKV için *Culicidae* ailesi ve *Aedes* cinsi sivrisinekler bulaşında en sık görülen vektörlerdir. *Aedes* cinsi içinde en sık *Aedes aegypti* görülmele birlikte *Aedes polynesiensis* ve *Aedes albopictus* da rapor edilmektedir. 2007 yılında yapılan bir araştırma sonucunda ZIKV epidemisi sırasında Mikronezya'nın Yap Adası'nda, *Aedes hensilli*'nin vektör olma özelliği tanımlanmıştır. Virüs, genellikle hematofagositoz yapma özelliğindeki artropodların insanlardan kan emme işlemi sırasında bulaşmaktadır (1). Zika virüsün bulaştırmada ana rol oynayan *Aedes aegyptii* türü sivrisinek Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Zika virüsün bulaştırmada rol oynayan *Aedes aegyptii* türü sivrisinek

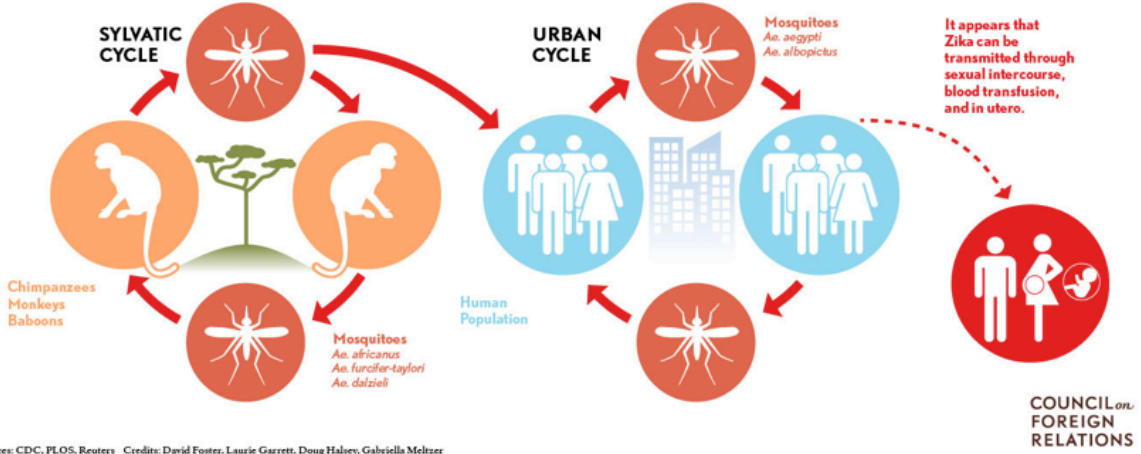
#### 2.1.1. Sivrisinek Isırmasıyla Bulaş

ZIKV, insanlara yukarıda da bahsedildiği üzere genellikle enfekte *Aedes* cinsi sivrisineklerin ısırması yoluyla bulaşmaktadır. Bu sivrisinekler, bilindiği üzere aynı zamanda Dengue ve Chikungunya virüslerinin de yayılmasından sorumludur (1-4). Bu üç enfeksiyon hemen hemen aynı coğrafyalarda görülmektedir.

Bu sivrisinekler, çoğalma dönemlerinde yumurtalarını içinde su artıkları bulunan kovalar, kaseler, hayvan yemekleri, saksı ve vazo gibi su yakınlarına bırakırlar. Sivrisinekler insanların olduğu iç ve dış mekanlarda yaşayabilmektedir. *Aedes* cinsi sivrisinekler, agresif sokucular olarak da bilinmektedir. Gündüz ve gece sokucu özellikleri devam eder (3).

## İnsan Topluluğuna Zika Virüs Nasıl Girer ?

The virus originates with nonhuman primates in tropical rainforests but can infect humans. Warm, urban environments with standing pools of water attract mosquitoes, and can lead to the virus's spread.



Sources: CDC, PLOS, Reuters Credits: David Foster, Laurie Garrett, Doug Halsey, Gabriella Melzer

**Şekil 3.** Zika virüsün döngüsü ve insanlara bulaş yolları. Solda vahşi orman döngüsü (silvatic döngü), sağda ise kentsel döngü görülmektedir. (Kaynak: <http://www.cfr.org/public-health-threats-and-pandemics/zika-virus/p37527>)

Sivrisinekler, genellikle beslenmek amacıyla bir insandan kan emerken eğer kişi enfekte ise virüsü alırlar ve enfekte olurlar. Dah sonra diğer insanlara da virüsü yayabilirler (1, 3, 4). Zika virüsün doğal döngüsü ve insanlara bulaş yolları Şekil 3'te verilmiştir.

### 2.1.2. Anneden Bebeğe Geçiş

Doğuma yakın dönemde ZIKV ile enfekte anneden bebeğine virüs geçebilir, fakat bu oldukça nadirdir. Aslında, tüm gebelik süresince ZIKV anneden fetüse geçebilir (3).

Annenin bebeğini emzirmesi yoluyla ZIKV'ün yenidoğanlara geçtiğine dair henüz bir kanıt ya da rapor yoktur. Emzirmenin yararlarından dolayı, endemik bölgelerde olsa annelere emzirmeye devam etmeleri önerilmektedir (3).

### 2.1.3. Enfekte Kan veya Cinsel Temas ile Geçiş

Kan transfüzyonu yoluyla ZIKV'ün donörlerden insanlara geçebildiği bildirilmektedir (1-4). Aktif ZIKV enfeksiyonunun olduğu viremik dönemde bu mümkündür.

Zika virüsün cinsel yolla bir erkekten partnerine geçtiğine dair bildirimler mevcuttur. Ancak, henüz

Zika virüsün semende ne kadar süre canlı kaldığı bilinmemektedir (3).

### 2.2. Rezervuar

Virüsün rezervuarı henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalar ile insan-dışı primatların rezervuar olabileceği bildirmektedirler. Anti- ZIKV antikorlarının bazı büyük memelilerde (orangutan, zebra, filler vb.) ve Pakistan'da kemirgenlerde bulunması kanıt olarak gösterilebilir (8, 9).

## 3. COĞRAFİK YAYILIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

### 3.1. Vakaların Görüldüğü Ülkeler

Virolojik çalışmalar ile Zika virüsün Afrika (Senegal, Uganda, Nijerya, Fildişi Sahili, Gabon, Tanzanya, Mısır, Orta Afrika Cumhuriyeti ve Sierra Leone.) ve Asya (Kamboçya, Hindistan, Endonezya, Malezya, Pakistan, Filipinler, Singapur, Tayland ve Vietnam) kıtasında bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, son dönemlerde Okyanusya (Mikronezya, Polonezya, Yeni Kaledonya ve Cook Adaları)'dan da vakalar görülmektedir (8-11).

1952'de yapılan bir araştırmada Uganda'da ZIKV prevalansı %6,1 olarak bulunmuştur. Daha sonra, 1971 ve 1975 yıllarında Nijerya'da virüsün izole edildiği görülmektedir. Yine Nijerya'da 1979 yılında semptomatik 130 hastaya ait serumların %52'sinde ZIKV'e özgül nötralizan antikolar saptanmıştır (9). 1977 ve 1978 yıllarında Endonezya'nın Java adasında ateş şikayetiyle hastaneye başvuran 219 hastada yapılan inceleme sonucunda ZIKV prevalansı %7,1 olarak bulunmuştur (13). Daha sonraki yıllarda ZIKV bildirimleri çok dikkati çekmemektedir. Ancak 2000'li yıllara geldiğinde enfeksiyon yeniden bildirilmeye başlanmıştır. Örneđin, 2007 ve 2013 yıllarında Tayland, Kamboçya ve Endonezya'dan sporadik vaka bildirimleri yapılmıştır (1, 14). 2007 yılında Mikronezya'nın Yap Adası'nda çalışmada 49 konfirme ve 59 olası şüpheli vaka tanımlanmıştır Bu hastalarda döküntü, ateş, eklem ağrısı ve konjiktivit ana belirtiler olarak saptanmıştır . Mikronezya'da enfeksiyonun yayılımından sorumlu ana vektörün *A. hensilii* olduğu rapor edilmiştir (15) 2007 yılında Gabon'da Chikungunya ve Dengue virüs geniş bir salgın oluşturmuştur. Ardından 2010 yılın da aynı virüsler ile yeni salgınlar bildirilmiştir. Her iki salgında toplanan serum örnekleri ve sivrisinek türlerinde ZIKV araştırılmış ve 2007 yılına ait 5 serum öreñgi ve iki *A. albopictus* sivrisinek havuzunda moleküler yöntemler ile ZIKV varlığı gösterilmiştir. Gabon'da meydana gelen salgının ana olarak *A. albopictus* yoluyla meydana geldiği gösterilmiştir. Filogenetik inceleme sonucunda, Gabon'da gösterilen Zika virüsün Afrika kökenli olduğu anlaşılmıştır (16).

2013 yılında Fransız Polonezyası'nda ZIKV epidemisi görülmüş ve ZIKV genomu saptanan iki olgudan yapılan filogenetik analiz sonucunda Asya genotipi olduğu gösterilmiştir. 2013 yılındaki salgın tanımlanmış en büyük epidemisi niteliğindedir (17). Bu pideminin ardından, Fransız Polonezyası kaynaklı impote ZIKV vakaları (Japonya, Paskalya Adaları ve Fransa) da bildirilmiştir (1).

### 3.2. Avrupa Kıtasında Zika Virüsün Durumu

Avrupa Hastalıkların Kontrolü Merkezi (ECDC) tarafından 4 şubat 2016 tarihi itibarıyla Avrupa

Birliği bölgesinden otoktanöz ZIKV enfeksiyonunu bildirilmediği rapor edilmiştir. 2015 ve 2016'nın ilk aylarında bazı Avrupa ülkeleri tarafından endemik bölgelere ziyaret eden turistlerden impote vakaların olduğu görülmektedir (18).

### 3.3. Brezilya'da ZIKV Nasıl Yayıldı?

Brezilya'dan 2015 yılının başında, Dengue ve Chikungunya enfeksiyonları bildirilmeye başlamıştır (19). Dengue epidemisi Brezilya'da başta Sao Paulo (637.029 doğrulan vaka) ve Minas Gerais (166.360 doğrulan vaka) ve Goias (121.501 doğrulan vaka)'da görülmüştür. Diğer eyaletlerden de toplamda 370.000 Dengue vakası bildirilmiştir. Konfirme Chikungunya vakaları ise başta Bahia (7820), Amapa olmak üzere Amapa (1070) ve Federal Bölge (194)'den bildirilmiştir. ZIKV enfeksiyonu, klinik olarak Dengue ile aynı belirtilere sahip olup Dengue virus enfeksiyonu bölgesinde koenfeksiyon şeklinde görülebilir. Klinik, korunma ve tedavisi benzer olduğundan resmi olarak Zika virüsün daha bu bölgelerden daha az bildirildiği ön görülmektedir (20).

Çoğunlukla kabul edilen hipoteze göre, Brezilya'da düzenlenen 2014 Dünya Kupası Futbol şampiyonası'na Afrika'dan gelen asemptomatik hasta turistler yoluyla hastalığın yayıldığı kabul görmektedir. 2013 yılı Haziran ayı ile futbol maçlarının oynadığı 2014 yılı Haziran ayı dönemi karşılaştırıldığında ZIKV enfeksiyonunu oranının %132 arttığı görülmüştür. Dolaşımda olan ZIKV suşu Bahia'da izole edilmiş ve Asya genotipi izole edilmiştir (21). 2014 Dünya Kupası için gelen turistlerin dağılımına bakıldığında Asyalı turistlerin çok yoğun olduğu görülmektedir. Aynı dönemde Paskalya Adası'ndan izole edilen suşun da filogenetik olarak Asya genotipinde olduğu saptanmıştır (22). 2014 Dünya Kupası Futbol maçları nedeniyle, Brezilyalıların da eyaletten eyalete seyahati söz konusudur. Ülkede artan iç ve dış turist hareketleri nedeniyle Zika virüs enfeksiyonu eyaletten eyalete yayılmıştır. 2016 Olimpiyat Oyunları'nın da Brezilya'nın Rio de Janerio kentinde yapılacak olması Zika virüsün yayılımıyla ilgili yeni senaryoları akla getirmektedir.

Mayıs 2015'den bu güne kadar Brezilya Sağlık Bakanlığı'nca ülkenin bazı eyaletlerinde ZIKV otoktanöz enfeksiyonları görüldüğü bildirilmektedir. Eş zamanlı olarak bölgede Dengue, Chikungunya ve ZIKV enfeksiyonları benzer klinik belirtilerle görülebilmektedir. Guilherme ve ark., Rio de Janeiro'da HIV ile enfekte bir hastada konfirme edilmiş otoktanöz ZIKV enfeksiyonu vaka sunumu olarak bildirilmiştir. ZIKV'ün filogenetik analizi sonucunda hasta serumunda Asya tipi saptanmıştır (23).

#### 4. KLİNİK

##### 4.1. Genel Klinik Durum

GSemptomlar, enfekte bir sivrisinek ısırmasından bir kaç gün sonra 3- 12 günlük bir kuluçka döneminden sonra meydana gelmektedir. Enfekte hastaların beşte biri semptomatik olarak seyretmektedir. ZIKV enfeksiyonunun klinik tablosu, Dengue virüsü enfeksiyonuna benzemektedir (4). Hastalarda klinik bulgular olarak ateş, makulopapüler döküntüler, eklem ağrısı ve konjunktivit görülmektedir. Diğer yaygın görülen belirtiler arasında kas ağrısı ve baş ağrısı da yer almaktadır. Klinik, genellikle bir kaç günden bir haftaya kadar sürmektedir. Ağır seyreden hastalık durumlarında hastaneye yatış gerekebilir. ZIKV enfeksiyonunda vaka-ölüm oranı oldukça düşüktür. ZIKV enfeksiyonu şüpheli olgulardan Guillain-Barre sendromu da bildirilmiştir (1, 3).

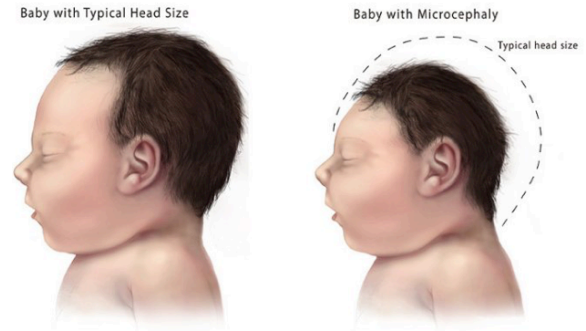
Özet olarak, aslında klinik belirti ve bulgular diğer Arbovirüs (chikungunya, dengue) enfeksiyonları ile benzerdir. Bu nedenle tanı koymada güçlükler yaşanmaktadır (1). Hatta çoğu kez Dengue ateşi birbirine benzediğinden dolayı Brezilya'da ZIKV enfeksiyonu önemslenmemekte ve Dengue şeklinde bildirimler yapılabilmektedir (20).

##### 4.2. Gebelerde Zika Virüs Enfeksiyonu ve Konjenital Anomaliler (Mikrosefali)

Gebe kadınlar, hamileliğin herhangi bir döneminde ZIKV ile enfekte olabilirler. Gebelerdeki ZIKV enfeksiyonu insidansı tam olarak bilinmemektedir (24).

Gebelikte Zika virüsün maternal-fetal yoldan geçtiği dokümanite edilmiştir. ZIKV RNA'sının "fetal kayıp: düşük" ürünlerindeki patolojik spesmenlerde tespit edilmesine rağmen kaç fetal kaybın ZIKV enfeksiyonu yoluyla meydana geldiği henüz bilinmemektedir. Mikrosefali ile doğmuş yenidoğanlarda yapılan virolojik incelemeler ile ZIKV varlığı konfirme edilmiştir (25). Brezilya'da meydana gelen ZIKV salgınında, artmış oranda mikrosefalili bebek doğumu rapor edilmiştir ECDC'nin hazırladığı rapora göre; Brezilya'da mikrosefalili doğan bebeklerin sayısı 2010 yılında 153, 2011 yılında 139, 2012 yılında 175, 2013 yılında 167, 2014 yılında 147 iken 28 Kasım itibarıyla 2015 yılında 1248 olgu olarak rapor edilmiştir. Mikrosefali olgularının özellikle Pernambuco (n=646) ve Paraíba (n=248) eyaletlerinde çok yüksek olduğu gözlenmiştir (25).

ZIKV ve mikrosefaliyle ilişkili çalışmalar devam etmektedir. Diğer enfeksiyonlar ile ilişkisi, beslenme ve çevresel faktörler de araştırılmaktadır. Bu konuda daha fazla ve ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (23). Zika virüsün bebeklerde oluşturduğu mikrosefali tablosu Şekil 4'de verilmiştir.



**Şekil 4.** Zika virüsün bebeklerde oluşturduğu mikrosefali. Soldaki şekilde normal kafa ölçülerine sahip bir bebek, Sağdaki şekilde mikrosefali oluşmuş bir bebeğin temsili şekli görülmektedir.

(Kaynak: <https://www.linkedin.com/pulse/new-research-make-you-much-happier-dr-travis-bradberry>)

##### 4.3. Tanı ve Bildirimi

Ateş, döküntü, eklem ağrısı ve konjunktivit gibi tipik klinik benzerlikleri nedeniyle, Zika virüsün ayırıcı tanısında oldukça geniş bir enfeksiyon etkeni bulunmaktadır. Başta Dengue virüs olmak üzere;

sıtma, riketsia, grup A streptokok, rubella, kızamık, ve parvovirus, enterovirus, adenovirus ve alfavirus enfeksiyonları (Chikungunya, Mayaro, Ross River, Barmah Forest, O'nyong-nyong ve Sindbis virüsleri) ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken etkenlerdir (3).

Hastalığın erken tanısında, hastalığın klinik görünümüne ilave olarak yapılan seyahatin tarihi ve yeri ile kırsal ve ormanlık alanlara yapılan aktivitelerin varlığı yardımcı olmaktadır. ZIKV için laboratuvar tanıda serum veya plazmada viral nükleik asit (ZIKV RNA) ve virüse özgül immunoglobulinler (anti-ZIKV IgG ve IgM) ile nötralizan antikorlar araştırılmaktadır (1, 3).

ZIKV enfeksiyonu, görüldüğü ülkelerde klinik şüpheli yada laboratuvar tarafından konfirme vakalar olarak bağlı oldukları Sağlık Bakanlığının yerel birimlerine bildiri zorunlu hastalıklardır. Ülkemizde de Arbovirus enfeksiyonları bildiri zorunlu hastalıklar listesinde yer almaktadır.

## 5. LABORATUVAR TANI

### 5.1. Hücre Kültürü

Virüs izolasyonu, semptomların oluşmasından sonraki beş gün sonra hastadan alınan kan örneklerinde oldukça başarılıdır ve referans yöntem olarak kullanılır (3). Virüs izolasyonu için süt emen albino İsviçre farelerinin beyni kullanılmaktadır (9). Ayrıca Vero ve C6/36 hücre serilerinin de kullanıldığı çalışmalar bulunmakta ancak viral titrelerin düşük olması nedeniyle başarılı sonuçlar alınamadığı bildirilmektedir (16). Bu nedenle virüsün gösterilmesinde günümüzde daha çok moleküler yöntemler tercih edilmektedir.

### 5.2. Moleküler Yöntemler

ZIKV enfeksiyonunun tanısında hastalardan alınan kan örneklerinde viral RNA genomunun gösterilmesi sıklıkla kullanılan tanı yöntemidir. Reverz Transkriptaz - Polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi semptomların oluşmasından beş gün sonra hastadan alınan kan örneklerinden virüsün gösterilmesinde oldukça başarılıdır (4). ZIKV genomu, Hastalığın

başlangıcından sonraki ilk hafta RT-PZR yöntemiyle serumda tespit edilebilir. Ayrıca moleküler yöntem, Flavivirüs enfeksiyonlarındaki serolojik çapraz reaktif antikorların ayırımında yardımcıdır. Doğrudan enfeksiyon etkenini gösterebilmektedir (3).

Kombine edilmiş "Pan flavirüs" (Flavivirüs ailesinden enfeksiyon etkeni olan ve en sık görülen virüslere özgül) amplifikasyon yöntemi alternatif diğer bir yöntem olarak kullanılabilir. İnsanlardaki "viremik dönem" çok kısadır ve genellikle hastalığın başlangıcından sonraki üç ile beş gün arası görülmektedir. ZIKV'ün idrar yoluyla atılması daha uzun sürebilir (4). Bu nedenle diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi (kızamık, kabakulak, sitomegalovirus, vb.) seruma alternatif olarak idrar numunesi de kullanılmaktadır.

ZIKVRT-PZR testi hamile bayandan alınan amniyon mayiinden de çalışılabilir. Ancak yeterli çalışmalar olmadığından konjenital enfeksiyonlar için testin duyarlılığı ve özgüllüğü henüz tam olarak bilinmemektedir. Amniyosentezin %0,1 olasılık da olsa gebeliğin 24. haftasından önce yapıldığında komplikasyon olarak gebelik kayıpla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, erken gestasyonel yaş döneminde (14. haftanın altında) amniyosentez önerilmemektedir. Bu durumda risk ve fayda oranı tartışılarak karar verilmelidir (24).

Maternal veya fetal ZIKV enfeksiyonu ile doğan bebek için CDC şu testlerin yapılmasını önermektedir (26):

- Plasenta ve ya umbilikal korddan histopatolojik örneklem yapılarak plasental doku için frozen ve umbilikal kord dokusundan ZIKV RNA varlığının araştırılması,
- Kord serumundan ZIKV IgM ve Dengue virüs IgM bakılması ve nötralizan antikorların araştırılması.

CDC, ZIKV ile enfekte yenidoğanlar için oluşturduğu rehberde, ZIKV endemik bir bölgeye ziyaret yapmış ZIKV hastalığı semptomları olan gebenin fetal kayıpla sonuçlanması veya fetal mikrosefali ile doğmuş bir bebek varlığı durumunda; fetal dokudan (umbilikal kord ve plasenta) ZIKV RT-PCR testi ve immünohistokimyasal boyanma yapılmasını önermektedir (26).

### 5.3. Serolojik Yöntemler

Virüse özgül IgM (anti-ZIKV IgM) ve nötralizan antikorlar tipik olarak hastalığın ilk haftasının sonunda gelişmeye başlamaktadır. Serolojik testler, benzer ve ilişkili diğer Flavivirüsler (Dengue ve Sanhumma virüsleri gibi) ile sıklıkla çapraz reaksiyon verebildiklerinden etkenin tanısı zordur. Saptanan antikorların plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile virüse özgül antikorlar olup olmadığı test edilmelidir (3).

Serolojik tanıda, ELISA ve immün floresan antikor (IFA) yöntemleri oldukça yaygın kullanılan yöntemlerdir. Atlanta'daki CDC Laboratuvarları, 2007 yılında Yap Adası'ndaki epidemiy sırasında spesifik anti-Zika IgM antikorlarını saptayan ELISA yöntemini geliştirmişlerdir (15).

Enfeksiyonun erken döneminde, Zika virüse özgül IgM ve IgG antikorları düşük seviyede olabilir. Bu nedenle tanıyı koymak oldukça güçleşmektedir (11). Antikorların PRNT ile konfirme edilmesi gerekmektedir. Ayrıca antikor miktarındaki dört katlık titre artışı da tanıda önemlidir (1). ZIKV özgül antikorlarını saptamaya yönelik son dönemde geliştirilen ticari kitler (Euroimmun IFA IgG ve IgM -Almanya, MyBio Source ELISA Ig ve IgM - ABD, Biocan Diagnostics ELISA IgG ve IgM- Kanada gibi) de bulunmaktadır.

## 6. TEDAVİ

Zika virüs enfeksiyonu için özgül bir antiviral ve tedavi şekli yoktur. Tedavi daha çok semptomları gidermeye yönelik olarak asitaminofen ve antihistaminik ilaçların kullanımı şeklindedir. Zika virüs enfeksiyonundan korunmak için henüz geliştirilmiş ve onay almış bir aşı bulunmamaktadır (1, 3, 4).

## 7. KORUNMA YOLLARI

Korunma ZIKV taşıma ihtimali yüksek özellikle *Aedes* cinsi sivrisineklerden seyahat esnasında gün boyu korunma şeklindedir. Bu amaçla, seyahatlerde sivrisinekleri kovucu repellent solusyonlar kullanılmalıdır. Ayrıca sulak alanlardaki sivrisineklerin yumurtalarının sayısının insektisidler yoluyla azaltılması

da etkili bir yöntemdir. Deltametrin, aerosol şeklinde kullanılabilen etkili bir insektisiddir (3, 4).

Sivrisinekler yoluyla yayılan Zika virüsün endemik olarak görüldüğü bölgelere ziyaret edilmeden önce ve ziyaret sırasında CDC tarafından aşağıdaki uyarılar yapılmaktadır (3):

- Uzun kollu üst kıyafetler ve uzun pantolonlar giyilmeli.
- Konaklama yapılan yerlerde pencere ve kapılardan sivrisinek girişi önlenmeli (pencerelerde ve kapılarda sivrisineklik, tül perdeler vb).
- Eğer açık alanda uyunacaksa cibnlikler kullanılmalı.
- Sağlık ve çevre kuruluşları tarafından önerilen repellent solusyonlar kullanılmalıdır.
- Yine CDC tarafından çocuklar ve bebekler için de bazı önlemler ve uyarılar yapılmıştır (3):

Eğer çocuklar iki yaşın altında ise sivrisinek kovucu repellentlerin kullanılması önerilmemektedir. Bu durumda çocuklara ve bebeklere kollarını ve bacaklarını tam olarak örtecek şekilde kıyafetler giydirilmelidir. Ayrıca bebek arabaları ve yataklarının üzeri tül ve benzeri sivrisineklerin geçişini engelleyecek bariyerler ile örtülmelidir. Sivrisinek kovucu repellentlerin iki yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılması önerilmektedir. Ebeveynler kendi elleri ile çocukların el, kol, bacak ve yüz bölgesine repellentleri sürebilirler.

ZIKV enfeksiyonu tanısı almış bir birey, hastalığın ilk haftası boyunca kanında virüs bulunacağından sivrisinekler tarafında sokulmaya karşı önlemler alınmalıdır. Çünkü hasta bireyden kan emen sivrisinekler virüsü sağlıklı bir bireye yine kan emerken bulaştırabilmektedir.

Sonuç olarak, Zika virus enfeksiyonu yeniden ortaya çıkmış ve önem kazanmış bir etkidir. ZIKV, mikrosefali ile ilişkilendirilerek sağlık camiasında ve medyada daha da önemli hale gelmiştir ve güncelliğini korumaktadır. 2016 Yaz Olimpiyatlarının da Brezilya'da yapılacak olması nedeniyle ZIKV enfeksiyonunun yıl boyunca yine gündemde kalacağı aşikardır.



## KAYNAKLAR

1. Loos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*, 2014; 44(7): 302-7.
2. Editorial. Zika virus: a new global threat for 2016. *Lancet*, 2016 Jan 9; 387(10014): 96.
3. CDC. Zika virus. <http://www.cdc.gov/zika/index.html> (Erişim: 22.02.2016).
4. Higgs S. Zika virus: Emergence and emergency. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2016; 16(2): 75-6.
5. Salvador FS, Fujita DM. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. *Travel Med Infect Dis*, 2015 Nov 14. pii: S1477-8939(15): 173-8.
6. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1952; 46(5): 509-20.
7. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1952; 46: 521-34.
8. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1983; 77(4): 442-5.
9. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)*, 1979; 83(2): 213-9.
10. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*, 2014 6; 8(2): e2681.
11. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(9): 1347-50.
12. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)*, 1979; 83(2): 213-9.
13. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1981; 75(3): 389-93.
14. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*, 2013; 89(3): 516-7.
15. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*, 2009 11; 360(24): 2536-43.
16. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*, 2014 Feb 6; 8(2): e2681.
17. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6):1085-6.
18. ECDC Eurosurveillance editorial team. Resources and latest news about Zika virus disease. *Euro Surveill*, 2016; 21(5): pii=30128. (Erişim: 22.02.2016).
19. Ministe'rio da Sau'de, Secretaria de Vigilancia em Sau'de. Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya ate a Semana Epidemiolo'gica 30, 2015. *Bol Epidemiolo'gico* 2015; 46(24)., <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/setembro/03/2015-029-SE-30.pdf>. (Erişim: 22.02.2016).
20. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daure's M, John M, Grangeon JP, et al. Co-infection with zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*, 2015; 21(2): 381e2.
21. Zanoluca C, de Melo VC, Mosimann AL, dos Santos GI, dos Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2015; 110(4): 569e72.
22. PAHO. Epidemiological Alert: zika virus infection. May 7, 2015. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=Zdoc\\_download&ItemidZ&gidZ30075&langZpt](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=Zdoc_download&ItemidZ&gidZ30075&langZpt). (Erişim: 22.02.2016).

23. Calvet GA, Filippis AM, Mendonça MC, Sequeira PC, Siqueira AM, Veloso VG, et al. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol.* 2016; 74: 1-3.
24. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant women during a Zika virus outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 2016 22; 65(2): 30-3.
25. CDC. CDC health advisory: recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean and Mexico. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>. (Erişim: 22.02.2016).
26. ECDC. Rapid risk assessment. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>. (Erişim: 22.02.2016).