



DERLEME/REVIEW

Gebelikte Zika virus enfeksiyonları: salgınlar ve olgu yönetimi

Zika virus infections in pregnancy: epidemics and case management

Fatih Şahiner¹, Ali Korhan Sığ¹, Ümit Savaşçı², Kemal Tekin¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ²Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü, Ankara, Türkiye.

Cukurova Medical Journal 2016;41(1):143-151.

Abstract

Zika virus is an RNA virus belonging to the Flaviviridae family, and is primarily transmitted by Aedes mosquitoes. Only a small number of cases had been described until 2007 when the first major Zika virus outbreak occurred on Yap Island, Micronesia. Approximately 80% of people infected with Zika virus do not exhibit any symptoms. Symptomatic infections are generally moderate and characterized by acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, or conjunctivitis. The virus has recently attracted a broad interest due to the emerging cases of microcephaly that are possibly associated with mothers infected by the Zika virus during pregnancy, and the regional increases in the incidence of Guillain-Barre syndrome during the epidemic periods. Although the relationship between Zika virus infection and these abnormalities is not obviously understood yet, Zika virus testing is recommended for infants with microcephaly or intracranial calcifications whose mothers were potentially infected with the Zika virus during pregnancy. Every day, new reports are being published about the outbreaks associated with this virus; nevertheless, no new cases of this virus have been reported in Turkey. Despite this, we cannot currently exclude the possibility of the encounter with the virus because of the presence of Aedes mosquitoes, which are responsible for the spread of the virus, are prevalent in Turkey, and an increasing number of travel-related cases are being reported from different countries. In the light of the current knowledge on this virus, this review aims to discuss the course of Zika virus infections in detail, especially congenital infection, and presenting current information about the case management and preventive measures.

Key words: Zika virus, Pregnancy, epidemic, microcephaly

Öz

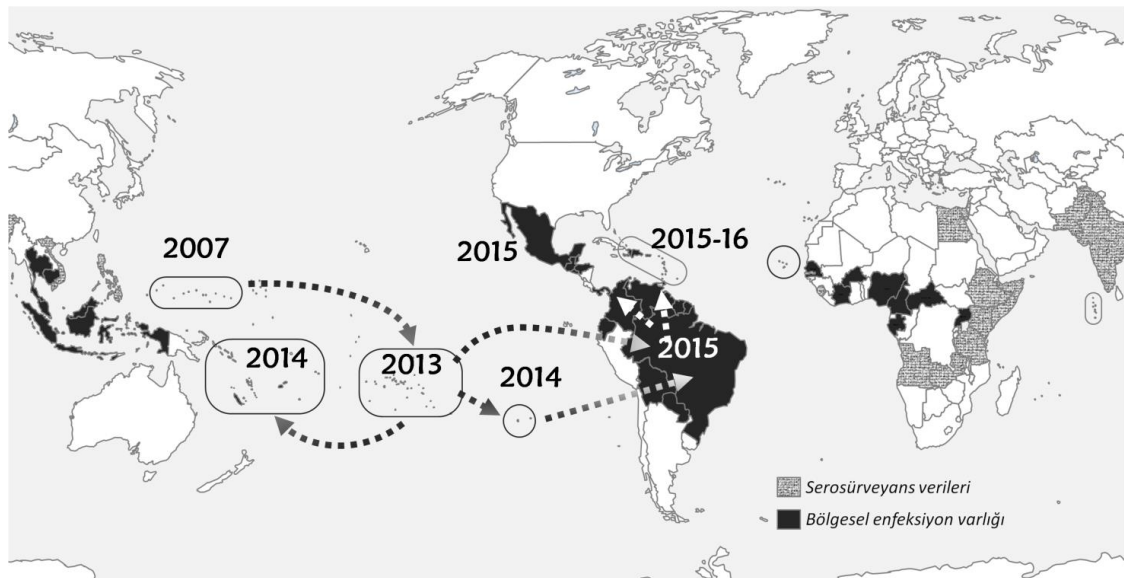
Zika virus başlıca Aedes cinsi sivrisinekler ile bulaşan ve Flaviviridae ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür. Yap adasında (Mikronezya) 2007 yılında ortaya çıkan ilk major Zika virus salgınına kadar çok az sayıda enfeksiyon olgusu bildirilmiştir. Zika virus ile enfekte kişilerin %80'inde hastalık asemptomatiktir. Semptomatik enfeksiyon ise genellikle hafiftir ve akut başlangıçlı ateş, makülopapüler döküntü, artralji veya nonpürülan konjunktivit ile karakterizedir. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar ile olası ilişkili mikrosefali olguları ve salgın dönemlerinde Guillain-Barre sendromu görülme sıklığındaki bölgesel artışlar nedeniyle Zika virus son zamanlarda geniş bir ilgi görmüştür. Zika virus ile bu hastalık ve anomaliler arasındaki ilişki henüz açık bir şekilde bilinmiyor olsa da, gebeliği sırasında potansiyel olarak Zika virus ile enfekte olan bir annenin bebeğinde mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlar varsa, bebeğin Zika virus enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu virüsün neden olduğu salgınlar ile ilgili her geçen gün yeni raporlar yayımlanmakta iken, henüz Türkiye'den bildirilmiş bir vaka bulunmamaktadır. Ancak, virüsün yayılımından sorumlu sivrisineklerin (Aedes cinsi) Türkiye'de de bulunması ve farklı ülkelerde seyahatle ilişkili olgu bildirimlerinin son yıllarda artması nedenleriyle, bu virüs ile karşılaşma olasılığımızın bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu derleme güncel bilgiler ışığında başta konjenital enfeksiyonlar olmak üzere Zika virus enfeksiyonlarının seyri ayrıntılı olarak ele almayı ve vaka yönetimi ve koruyucu önlemlerle ilgili güncel bilgileri sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Zika virus, gebelik, salgın, mikrosefali

GİRİŞ

Uganda'da sarı humma sürveys çalışması yapan araştırmacılar tarafından 1947 yılında tanımlanan Zika virus, yakın zamana kadar Afrika ve Asya'daki tropikal bölgelere sınırlı bir enfeksiyon etkeni olarak biliniyordu¹⁻³. Mikronezya'nın Yap Adası'nda 2007 yılında ortaya çıkan ilk büyük salgına kadar, Zika virusun etken olduğu çok az sayıda olgu bildirilmiştir⁴. İlk salgından yaklaşık 6 yıl sonra (2013 yılı Ekim ayında), Fransız Polinezyası'nda ikinci büyük Zika virus salgını ortaya çıkmış ve bu salgında yaklaşık 29.000 kişi (~toplam nüfusun %10'u) muhtemel Zika virus enfeksiyonu nedeniyle tıbbi tedavi ve bakım almıştır⁵. Pasifikteki adalar boyunca yayılmaya devam eden virüs 2014 yılı içinde Cook Adaları, Yeni Kaledonya ve Paskalya Adası'nı da kapsayacak şekilde yeni bölgelere ulaşmıştır⁴.

Zika virus enfeksiyonu, 2015 yılı Mayıs ve Kasım aylarında Güney ve Orta Amerika'da ortaya çıkan salgınlar ile kıtasal ve küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir (Şekil-1)⁶. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) en son 5 Şubat 2016 tarihinde güncellediği resmi internet sayfalarındaki bilgilere göre, Zika virus salgını çoğunluğu Güney ve Orta Amerika'da olmak üzere 30'dan fazla farklı ülke veya bölgede aktif olarak devam etmektedir⁷⁻⁹. Son olarak, DSÖ 2016 yılı Şubat ayında Zika virus salgınlarının uluslararası önem kazanan acil bir halk sağlığı durumu olduğunu duyurmuştur⁹.



Şekil 1. Zika virus'un küresel yayılımı⁷⁻¹⁰

ENFEKSİYON ETKENİ

Flaviviridae ailesi içinde sınıflandırılan Zika virus, ikozahedral kapsitli, zarflı bir RNA virüsü olup, ismini sarı humma sürveysi sırasında tesadüfen keşfedildiği ilk yer olan Uganda'daki bir ormandan almıştır^{1,3,11}. Zika virus, Dengue virus ve Chikungunya virus gibi diğer flaviviruslar ile bazı benzer özelliklere sahiptir. Örneğin, serolojik tanı testleri bu üç virus arasında çapraz reaktivite gösterebilmekte ve bu durum tanısal güçlükler neden olmaktadır^{5,6}. Zika virusu bulaştırabilen

sivrisinekler ayrıca Dengue virus ve Chikungunya virus yayılmasından da sorumludurlar. Bunun dışında her ne kadar Dengue virus ve Chikungunya virus daha ağır hastalık tabloları oluşturabiliyorlarsa da, bu virüslerin neden oldukları hastalık tabloları Zika virus enfeksiyonları ile benzer özellikler göstermektedir^{3,5}.

ENFEKSİYON TABLOLARI

Zika virus enfeksiyonlarının önemli bir bölümü subklinik seyirlidir, ancak bazı hastalarda diğer

arboviral enfeksiyonlara benzer klinik semptomlar görülebilir³. Zika virus hastalığı için kuluçka süresi (maruz kalma ile semptomların görülmesi arasındaki zaman) bilinmemektedir, bununla beraber semptomlar genellikle enfekte sivrisinek tarafından ısırıldıktan 3 ile 12 gün sonra başlar⁵. Enfeksiyonun spesifik bir tedavisi yoktur ve akut semptomlar tipik olarak 4-7 gün içinde düzelir¹².

Semptomatik hastalık Zika virus enfeksiyonu geçiren kişilerin yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar¹³. Hastalık semptomları genellikle hafiftir ve akut başlangıçlı hafif ateş, makülopapüler döküntü, artralji ve

nonpürülan konjunktivit ile karakterizedir^{5,13}. Diğer yaygın belirtiler ekstremitelerde ödem, retroorbital ağrı, baş dönmesi, miyalji ve baş ağrısıdır^{5,12}. 2015 yılına kadar Zika virus enfeksiyonuna atfedilen bir ölüm rapor edilmemiştir^{3,4}. Brezilya Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 yılında mikrosefalili bir yenidoğanın ölümü de dahil olmak üzere üç ölüm Zika virus enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş, ancak CDC flavivirusların mikrosefaliye neden olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmadığını bildirmiştir¹⁰. Bu ilişkileri tanımlamak için yapılan çalışmalar devam etmektedir⁸.

Tablo 1. Semptomatik Zika virus enfeksiyonlarında görülen belirtiler^{5,8,12}.

Düşük dereceli ateş (37,8-38,5°C arasında)
Özellikle el ve ayakların küçük eklemlerinde olmak üzere, artralji ve eklem ödemi
Miyalji
Baş ağrısı, retrooküler ağrı
Nonpürülan konjunktivit (hiperemik gözler)
Deride makülopapüler döküntü (genellikle yüzden aşağıya doğru ilerleyerek bacaklara yayılır ve sıklıkla kaşıntılıdır)
Enfeksiyon sonrası asteni (kuvvetsizlik) sık görülen bir belirtidir
Daha nadir görülen belirtiler; sindirim sorunları (karın ağrısı, ishal, kabızlık), mukoza ülserasyonları (aft) ve kaşıntıdır.

Guillain-Barre sendromu

Guillain-Barre sendromu (GBS) nadir görülen, kişinin bağışıklık sisteminin sinir hücrelerine zarar vermesi ile oluşan bir otoimmün bir hastalıktır ve bazen kas zayıflığı veya paraliziye neden olabilir¹⁴. Bu belirtiler birkaç hafta veya birkaç ay sürebilmektedir. Çoğu kişi GBS'den tam olarak kurtulurken, bazı insanlarda kalıcı hasar meydana gelebilir ve nadir olgularda ölüm görülebilir. Fransız Polinezyası'ndaki Zika virus salgınından sonra, bölgede otoimmün ve nörolojik hastalıklarda 20 kata varan artış gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁵. Bu salgında, yaklaşık 268.000 kişiden oluşan bir popülasyonda, toplam 74 hastada otoimmün ve nörolojik hastalık tespit edilmiş ve 74 hastanın 42'sinde GBS varlığı tanımlanmıştır⁵. Bahsedilen çalışmada, Zika virus enfeksiyonu ve GBS sıklığındaki artış arasında eş zamanlı olmaları dışında kanıtlanmış herhangi bir bağ bulunamamıştır. Bu durumun ortaya çıkmasında Dengue virus serotip 1 ve 3'ün eşzamanlı dolaşımının da rol oynayabileceği belirtilmiştir^{5,12}.

Zika virus enfeksiyonlarının seyrine ve etkilerine dair mevcut bilgilerin GBS ve Zika virus enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek düzeyde olmaması ve olası ilişkinin toplum sağlığı için önemli bir risk oluşturması, araştırmacıların konuya ilgisini

arttırmıştır. CDC Zika virus enfeksiyonu ve GBS arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için Brezilya'da 2016 yılının Ocak ayı sonlarında başlayacak şekilde bir çalışma planlanmıştır⁸.

Mikrosefali

Konjenital mikrosefali hamilelik sırasında oluşan genetik koşullar (kromozomal anormallikleri gibi) veya annenin alkol, civa ya da radyasyon gibi etkenlere maruziyeti ile oluşabilmektedir¹⁶. Mikrosefali ile ilişkili olduğu bilinen enfeksiyon etkenleri sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus (HSV), rubella virus, lenfositik koriyomenenjit virusu (LCMV), Treponema pallidum ve Toksoplazma gondii'dir. Bu nedenlere bağlı ciddi mikrosefalisi olan bebeklerde mental retardasyon, işitme kaybı, görme kaybı ve kasılma nöbetleri gibi bir dizi nörolojik sekel rapor edilmiştir^{8,17}. Bu sorunlar, genellikle ömür boyu sürerken, hafiften şiddetliye kadar değişen aralıkta olabilir veya bazı durumlarda hayatı tehdit edici boyutta olabilir⁸. Konjenital Zika virus enfeksiyonu olan bebeklerde ise prognoz bilinmemektedir.

Zika virus enfeksiyonları Brezilya'da mikrosefalili birkaç bebekte teyit edilmiştir^{17,18}. Brezilya'da Zika virus salgınının devam ettiği dönemde, mikrosefali insidansında 20 katlık belirgin bir artış gözlenmiş ve

bu yeni durum büyük endişelere yol açmıştır². Bazı kamu sağlığı yetkilileri bu artışa gebelikteki Zika virus enfeksiyonlarının neden olduğu iddia etmiştir. Zika virus enfeksiyonunun mikrosefaliye sebep olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir². Konjenital mikrosefalinin başlangıç (baseline) prevalansını belirlemek, eksik bildirim ve mikrosefaliyi tanımlamak için kullanılan klinik kriterlerin tutarsızlığı nedeniyle zordur. Brezilya'da konjenital mikrosefali için popülasyon tabanlı tahminler farklılık gösterse de, şu anda rapor edilen mikrosefali bebelerin sayısı beklenenden daha fazladır^{2,8}. Bu nedenle, gebeliği sırasında potansiyel olarak Zika virus ile enfekte olduğu düşünülen bir annenin bebeği, mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlar ile doğduğunda Zika virus enfeksiyonu açısından test edilmelidir¹³.

2015 yılında Brezilya'da Zika virus salgını sırasında doğmuş mikrosefali 35 bebeğin ele alındığı bir çalışmanın sonuçlarına göre bu bebeklerde saptanan beyin anormallikleri şu şekildedir; intrakraniyal kalsifikasyonlar, ventrikülomegali ve nöronal migrasyon bozuklukları (lizensefali ve pakigiri). Diğer anomaliler konjenital kontraktürler ve ayak deformitesini (clubfoot) içerir^{16,17}. Önemli bir nokta, ne bu bebeklerde, ne de annelerinde laboratuvar onaylı Zika virus enfeksiyonu tespit edilmemiştir. Ancak, annelerin çoğunda (~%75) Zika virus enfeksiyonu ile uyumlu semptomlar bildirilmiştir. Olası Zika virus enfeksiyonu olan bazı bebeklerde ise anormal göz bulguları bildirilmiştir¹⁸.

BULAŞMA

Zika virus öncelikli olarak Aedes cinsi enfekte sivrisineklerin ısırması ile bulaşır¹³. Virüs ile enfekte olan ve viremik dönemde bulunan kişiden beslenen sivrisinekler enfekte olurlar ve enfekte sivrisineklerin sokması yoluyla virüs diğer insanlara yayılır. Ayrıca hamilelik sırasında ya da doğuma yakın günlerde hamile anneden bebeğine de bulaşabilir^{19,20}. Bununla beraber, gebelik sırasında ya da doğum sırasında anneden bebeğe Zika virus bulaşının ne sıklıkta olduğuna dair henüz yeterli bir veri bulunmamaktadır. Anne sütünde Zika virus RNA'sının varlığı tespit edilmiş olmasına rağmen²⁰, emzirme yoluyla Zika virus bulaşması bugüne kadar belgelenememiştir. Enfekte kan ya da cinsel temas yoluyla bulaş da muhtemel olup; bugüne kadar kan transfüzyonu yoluyla virüsün olası bulaşına dair ve cinsel temas yoluyla virüsün olası yayılımına dair sadece birer olgu rapor edilmiştir^{21,22}.

TANI YÖNTEMLERİ VE İZLEM ALGORİTMALARI

Sağlık personeli, Zika virus enfeksiyonu için pozitif ya da şüpheli bir test bulgusu olan bebekleri resmi sağlık departmanlarına bildirmeli ve bebeği olası uzun dönem sekelleri için değerlendirmelidir¹³. Zika virus enfeksiyonu birçok ülkede bildirimi zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır¹².

Mikrosefali tanımı: Standart büyüme çizelgelerine (örneğin, Fenton, Olsen, CDC veya DSO'nün büyüme eğrileri) dayalı olarak doğumda oksipitofrontal çevresinin; cinsiyet, yaş ve gebelik yaşı için üçüncü persentilden daha az olması²³.

Yenidoğanda Zika virus enfeksiyonu tanısı: 1) Herhangi bir yenidoğan numunesinde veya amniyon sıvısı ve plasentanın test edilmesi sırasında Zika virus RNA'sı veya antijeninin tespit edilmesi. 2) İnfantın serum veya beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde Zika virus IgM antikorlarının saptanması ve bu pozitifliğin nötralize edici antikorların varlığı ile konfirme edilmesi (nötralize edici antikorlar Zika virus için Dengue virus'a göre ≥ 4 kat daha yüksek olmalıdır, eğer Zika virus için doğrulayıcı nötralize edici antikorların titresi Dengue virus'a göre < 4 kat ise test şüpheli veya belirsiz olarak tanımlanır)¹³.

Annede Zika virus enfeksiyonu tanısı: Gebeliği sırasında Zika virus vakalarının rapor edildiği bir ülkeye seyahat ettikten sonra 2 hafta içinde ateş, döküntü, eklem ağrısı, ya da kırmızı göz gibi Zika virus ile uyumlu klinik belirtilerden iki veya daha fazlası rapor edilen bir anne Zika virus enfeksiyonu için test edilmelidir^{11,13}.

Zika virus enfeksiyonu tanısında test seçimi:

1. Semptomların başlangıcından itibaren 7 günden daha az bir süre içinde toplanan serum örnekleri varsa real-time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile Zika virus varlığı araştırılır. Test sonucu pozitif ise virüs varlığı doğrulanmış olur. Test sonucu negatif ise ve semptomların başlamasından itibaren dört gün veya daha uzun bir süre geçmiş ise serolojik testler yapılmalıdır. İlk olarak moleküler testlerin tercih edilmesinin sebebi serolojik testlerde yaygın olarak çapraz reaktivite görülmesidir.
2. Semptomların başlamasından itibaren dört gün veya daha uzun bir süre geçmiş ise serolojik testler ile Zika virus IgM varlığı araştırılır: Test sonucu pozitif ise muhtemel Zika virus enfeksiyonu var demektir (Dengue virus-Zika

virus sirkülasyonunun görüldüğü bölgelerde çapraz pozitiflik yaygın olarak görülebileceği için, pozitif IgM testi Zika virus ve Dengue virus için spesifik antikorların kullanıldığı PRNT testi ile doğrulanmalıdır. Benzer şekilde o coğrafik bölgede ya da seyahat bölgesinde bulunabilen diğer herhangi bir flavivirus da test edilmelidir)¹¹.

Zika virus testleri için önerilen algoritmalar

Aşağıdaki algoritmalar anne ve yenidoğanların belirli özelliklere, risklere veya bulgu ve semptomlara sahip olma durumlarına göre oluşturulmuş ve test edilecek kişiler başlıca 4 ana grup altında tanımlanmıştır.

GRUP-1: Anneleri hamilelik sırasında potansiyel olarak Zika virus ile enfekte olmuş ve prenatal dönemde veya doğumda mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyon tespit edilen bebekler için öneriler¹³.

Gebeliği sırasında Zika virus bulaşmasının devam ettiği bir alana seyahat eden ya da böyle bir yerde ikamet eden anneden doğan veya Zika virus enfeksiyonu için pozitif veya kesin test sonuçları olan annelerden doğan; ve aynı zamanda prenatal dönemde veya doğum sırasında saptanmış mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonu olan infantlar için aşağıdaki testler tavsiye edilmektedir [GRUP-1 öneriler].

1. Zika virus RT-PCR testi ve Zika virus ve Dengue virus için serolojik testler (IgM ve nötralizan antikorları için) yapılmalıdır. Başlangıç testleri, bebeklerin göbek kordonundan toplanan veya (eğer varsa) doğum sonrası ilk iki gün içinde doğrudan infantlardan alınan serum ve plazma örneklerinde çalışılmalıdır.
2. Eğer diğer çalışmalar için alınmış BOS örnekleri varsa, Zika virus RNA, Zika virus ve Dengue virus IgM ve nötralizan antikorları için test edilebilir; ancak, sadece Zika virus testi için BOS örneği toplanmamalıdır.
3. Plasenta ve göbek kordonunun Zika virus immünohistokimyasal boyama yöntemiyle histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve fikse edilmiş ve dondurulmuş dokularda Zika virus RT-PCR yapılması da dikkate alınmalıdır.
4. Anne gebelik sırasında test edilmemiş ise annenin serumunda da Zika virus ve Dengue virus IgM ve nötralizan antikorları araştırılmalıdır.

Test sonuçlarına göre; mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonları olan, fakat Zika virus için tüm testleri negatif olan infantlarda sağlık hizmeti sunucuları tarafından diğer etyolojik nedenlerin (genetik veya teratojenik) değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir. Mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonları olan ve Zika virus için pozitif veya şüpheli test sonucu olan infantlar ise rapor edilmeli ve uzun dönem sekeller açısından takip edilmelidir. Buna ek olarak, test sonucu pozitif infantlar için ileri klinik değerlendirmeler ve laboratuvar testleri de tavsiye edilmektedir. Mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyon gözlenen bebekler için ek değerlendirmeler:

1. Bir klinik genetik uzmanı veya dismorfolojist ile konsülte edilmelidir.
2. Uygun görüntüleme yönteminin (örneğin, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalogram) seçimi ve ek değerlendirmeleri belirlemek için bir pediatrik nörologdan görüş alınmalıdır.
3. Sifiliz, toksoplazma, rubella, CMV enfeksiyonu, LCMV enfeksiyonu, ve HSV enfeksiyonları gibi diğer konjenital enfeksiyonların ayırıcı tanısı için gerekli testler yapılmalı ve pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanından görüş alınması düşünülmelidir.
4. Tam kan analizleri, trombosit sayımı ve alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve bilirubin değerleri de dahil olmak üzere karaciğer fonksiyon ve enzim testleri yapılmalıdır.
5. Klinik muayene ve görüntüleme çalışmaları ile belirlenen ve genetik ve diğer teratojenik nedenlere dayanan ek konjenital anomaliler göz önünde bulundurulmalı ve değerlendirilmelidir.

GRUP-2: Olası konjenital Zika virus enfeksiyonu olan tüm bebekler için tavsiye edilen klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri¹³.

1. Oksipitofrontal çevre, boy ve ağırlık dikkatlice ölçülmeli ve gebelik yaşının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere kapsamlı fizik muayene yapılmalıdır.
2. Nörolojik anormallikler, dismorfik özellikler, splenomegali, hepatomegali ve döküntü veya diğer cilt lezyonlarının varlığı değerlendirilmeli ve dokümanite edilmelidir.
3. Kraniyal ultrasonografi önerilir, ancak üçüncü trimesterde yapılan prenatal ultrasonografide beyin gelişimi ile ilgili hiçbir anormallik

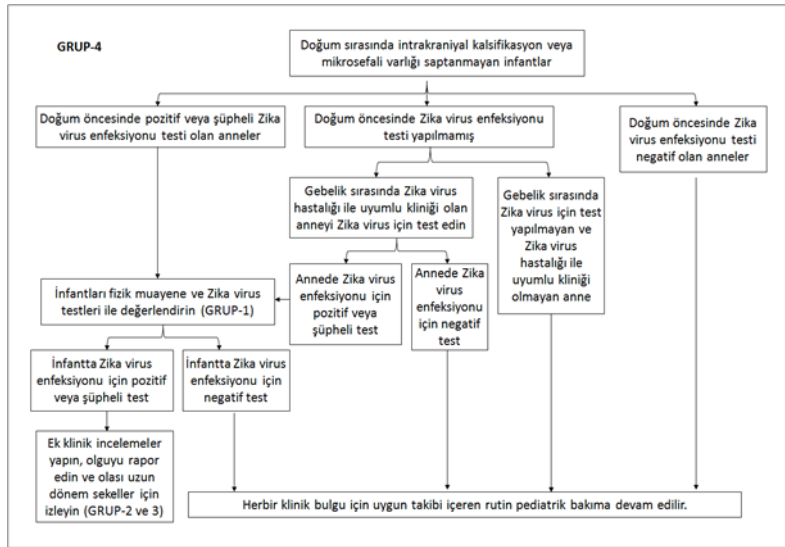
- bulunmadığı biliniyorsa kraniyal ultrasonografi yapılmasına gerek yoktur.
- Hastaneden taburcu olmadan önce ya da doğumdan sonraki 1 ay içerisinde; uyarılmış otoakustik emisyon testi veya işitsel beyin sapı cevabı testi ile işitme fonksiyonu değerlendirilmelidir. Anormal ilk işitme taraması olan infantlar daha ileri değerlendirmeler için bir odyoloğa sevk edilmelidir.
 - Hastaneden taburcu olmadan önce ya da doğumdan sonraki 1 ay içerisinde; retina incelenmesi de dahil olmak üzere oftalmolojik değerlendirme yapılmalı, ilk göz değerlendirmelerinde anormallik saptanan infantlar daha ileri değerlendirmeler için bir pediatrik göz uzmanına sevk edilmelidir.
 - Bebeğin klinik tablosuna özgü diğer değerlendirmeler yapılmalıdır.

GRUP-3: Olası konjenital Zika virus enfeksiyonu olan bebekler için önerilen uzun süreli izlem¹³.

- Olgu resmi sağlık departmanlarına rapor edilmeli ve Zika virus enfeksiyonları ile ilgili

- verilerin sürekli ve hızlı biçimde güncellendiği dikkate alınarak ulusal ve uluslararası resmi sağlık kuruluşları tarafından yayımlanan ek rehberler takip edilmelidir.
- CMV gibi diğer enfeksiyonlarda tanımlandığı gibi gecikmiş işitme kaybı olasılığı dikkate alınmalı ve ilk işitme testi sonuçları normal olsa bile, bebek 6 aylık olduğunda işitme testi tekrar edilmelidir. Ek olarak yenidoğan işitme taraması sırasında tespit edilen işitme anormallikleri varsa takip edilmelidir.
 - Yaşamın ilk yılı boyunca oksipitofrontal çevre ve gelişim özellikleri tıbbi uzmanlar (örneğin, çocuk nörolojisi, gelişimsel ve davranışsal pediatri, fiziksel ve konuşma terapisi) ile uygun istişareler yaparak dikkatle değerlendirilmelidir.

GRUP-4: Gebeliği sırasında Zika virus bulaşmasının devam ettiği bir alana seyahat eden ya da böyle bir yerde ikamet eden anneden doğan, fakat mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonları olmayan bebekler için öneriler (Şekil-2)¹³.



Şekil-2. GRUP-4 bebeklerin izlemi için önerilen algoritma

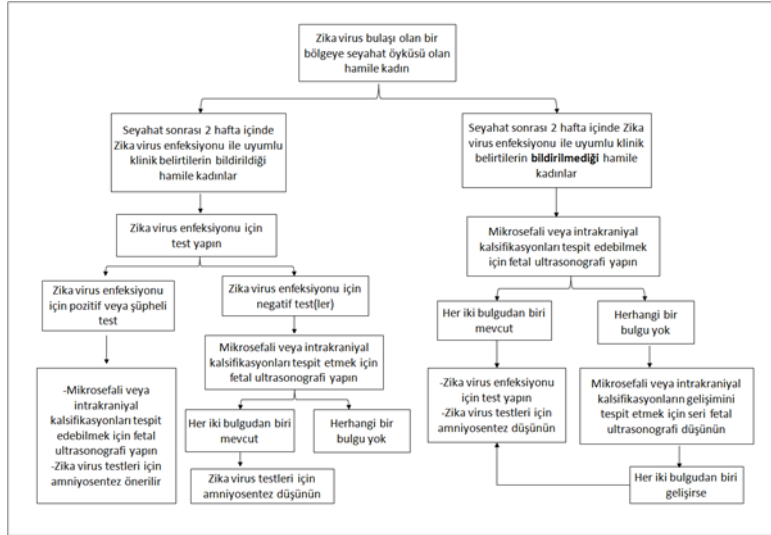
RİSKLER VE KORUYUCU ÖNLEMLER

Zika virusun bulunduğu bir yerde yaşayan veya bu bölgeye seyahat eden ve henüz Zika virus ile enfekte olmamış olan herkes (hamile kadınlar da dahil olmak üzere) enfeksiyon için risk altındadır. CDC Zika

virus salgını sırasında Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık hizmeti sunucuları için gebe kadınların bakımına yönelik geçici kurallar geliştirmiştir^{13,24}. Bu rehberler ve yönergeler Zika virus bulaşı için riskli bir bölgeye seyahat düşünen gebe kadınlar için öneriler içerdiği gibi, riskli bölgelerden dönen yolcuların belirli testlerle

taranması ve yönetimi için tanımlanan algoritmaları da kapsamaktadır (Şekil-3)²⁴. Serum veya amniyon sıvısında Zika virus enfeksiyonuna dair laboratuvar kanıtlar bulunan gebe bir kadında, her 3-4 haftada bir yapılan seri ultrasonografik incelemelerle fetal anatomi ve büyümenin takibi düşünülmelidir. Ayrıca bu hastaların gebelik yönetimi uzmanlığı olan

maternal-fetal tıp veya enfeksiyon hastalıkları uzmanına sevk edilmeleri tavsiye edilir²⁴. Mevcut kanıtlara dayanarak, bebekleri emzirmenin faydaları Zika virus enfeksiyonu ile ilgili herhangi bir teorik riskten daha ağır basmakta olduğu için, anne lokal Zika virus bulaşının görüldüğü yerlerde yaşıyor olsa bile emzirme için teşvik edilmelidir^{13,20,25}.



Şekil 3. Zika virus bulaşı olan bir bölgeye seyahat öyküsü olan hamile kadınlar için olgu yönetimi algoritması²⁴.

Gebe kadınlarda görülen doğum defektleri ve Zika virus enfeksiyonu arasındaki bağlantıya dair bilgiler gelişmektedir, ancak daha fazlası bilinene kadar CDC aşağıdaki gruplar için özel önlemler tavsiye etmektedir. Hamile kadınların (herhangi bir trimesterde) Zika virus bulaşının devam ettiği ülkelere seyahatlerini ertelemeyi düşünmeleri önerilmektedir. Bu alanlardan birine seyahat gerekiyorsa, öncelikle doktorlarıyla konuşmaları ve kesinlikle gezi sırasında sivrisinek sokmasını önlemek için belirlenmiş olan adımları izlemeleri tavsiye edilmektedir²⁴. Hamile kalma planları olan kadınlar da seyahate çıkmadan önce, Zika virus bulaşma riski konusunda doktorlarından gerekli bilgileri almaları konusunda uyarılmıştır⁸.

Bir kadına gebeliği sırasında Zika virus bulaşmış olması durumunun bebek için risk oluşturup oluşturmadığı henüz tam olarak bilinmemekle beraber, Zika virus enfeksiyonunun annenin gelecekteki gebelikleri için doğum kusurları oluşması açısından bir risk teşkil etmediği düşünülmektedir⁸. Zika virus genellikle hasta bir kişinin kanında birkaç günden bir haftaya kadar bir süre için kahr ve virus

kandan temizlendikten sonra gebe kalındığında bebekte viral enfeksiyon oluşmadığı bildirilmektedir⁵.

Zika virus enfeksiyonlarını önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilir hiçbir aşı veya ilaç bulunmamaktadır^{4,13}. Bu nedenle, vektör yoğunluğunun azaltılmasına yönelik önlemler ve kontrol uygulamaları, Zika virus enfeksiyonlarından korunmada esastır. Virüsün girişi belgelendikten sonra, enfeksiyon epidemiyolojisindeki ve vektörlerin yayılımındaki değişiklikleri izlemek için aktif sürveyansa devam edilmelidir. Gereken müdahalelerin zamanında yapılabilmesi ve salgının kontrolü için kararların zamanında alınmasını sağlamak amacıyla gözetim sistemi tarafından tespit edilen her değişiklik derhal ulusal yetkililere bildirilmelidir⁴.

CDC tarafından Zika virus ya da sivrisinekler tarafından yayılan diğer virüslerin bulunduğu ülkelere seyahat ederken aşağıdaki adımların izlenmesi önerilmiştir^{4,8,13,24}:

1. Böcek kovucular kullanılmalıdır.
2. Böcek kovucular talimatlara uygun şekilde kullanıldığında hamile ve emziren kadınlar da dahil olmak üzere herkes için güvenlidir.
3. Çoğu böcek kovucu çocuklarda kullanılabilir, ancak üç yaşın altındaki çocuklarda limon okaliptüs yağı içeren ürünler kullanılmamalıdır.
4. DEET, pikaridin, IR3535, limon okaliptüs yağı ve paramenthanediol ürünler içeren bazı kovucular uzun süreli koruma sağlar.
5. Eğer güneş kremi ve böcek kovucuyu beraber kullanılacak ise, ilk önce güneş kremi uygulanmalı ve daha sonra böcek kovucu kullanılmalıdır.
6. Giysilerin altında kalan cilt üzerine böcek kovucu sprey sıkılmamalıdır.
7. Giysiler permetrin ile muamele edilmeli veya permetrin ile muamele edilen giysiler satın alınmalıdır.
8. Permetrin ile muamele edilmiş elbiseler birden fazla yıkamadan sonra da koruyucu kalabilir, korumanın ne kadar süreceğini öğrenmek için ürün bilgileri incelenmelidir.
9. Hava koşulları müsait olduğunda, uzun kollu gömlek ve uzun pantolon giyilmelidir.
10. Sivrisinekleri dışarıda tutmak için klima kullanılmalı ya da kapı-pencerelere sineklik takılmalı ve bir sivrisinek koruyucu cibinlik altında uyunmalıdır.
11. Çiçek saksıları veya kova gibi taşıyıcı kaplarda bulunan durağan suyun boşaltılması ev ya da otel odasında iç ve dış sivrisinek sayısını azaltmaya yardımcı olur.
12. Başkalarını korumak ve enfeksiyonun yayılımını azaltmak adına, hastalığın ilk haftasında yukarıda belirtilen sivrisinek sokmasından korunma önlemleri uygulanmalıdır.

TEDAVİ

Zika virus enfeksiyonları için kullanılabilir spesifik bir antiviral tedavi veya aşı bulunmamaktadır, bu nedenle sıtma, Dengue virus enfeksiyonu ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi daha ağır koşullar dışlandıktan sonra semptomatik tedavi önerilmektedir^{4,13}. Tedavi genellikle destekleyici niteliktedir ve istirahat, analjezikler ve antipiretiklerin kullanımını ve sıvı takviyesini içerebilir. Yüksek ateş asetaminofen ile tedavi edilmelidir. Genellikle aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımına gebelikte izin verilmesine rağmen, Dengue virus enfeksiyonu dışlanana kadar kanama

riski olasılığını azaltmak için bu ilaçların kullanımından özellikle kaçınılmalıdır²⁴.

Konjenital Zika virus enfeksiyonunun tedavisi destekleyicidir ve bebeğin özel ihtiyaçları için özel tıbbi ve nörogelişimsel sorunları ele almalıdır; enfekte çocuklar büyürken bu çocuklar için ne gibi hizmetlerin etkili olacağını daha iyi anlamak için araştırmalar halen devam etmektedir¹³.

SONUÇ

Uluslararası sağlık organizasyonları-kuruluşları mevcut bilgilere dayanarak, hamileler ve hamile kalmayı planlayan kadınlar için seyahat kısıtlaması ve sivrisinek ısırıklarından korunma gibi tedbirleri içeren özel önlemler ve sağlık hizmeti sunucuları için şüpheli durumlarda hastaların dikkatle takibini önermektedir. Zika virus bulaşının devam ettiği alanları belirlemek zordur ve zaman içinde bu bölgelerin değişime uğrama olasılığı dolayısıyla, yeni bilgiler mevcut olduğunda CDC, ECDC ve DSÖ gibi uluslararası kuruluşların seyahat bildirimleri güncellenmektedir. Bu nedenle, seyahat planları yapılırken güncel verilerin sunulduğu dokümanlar ve ilgili internet sayfaları takip edilmelidir. Zika virus salgınları sağlık sisteminin tüm düzeylerinde ilave yüklerle neden olabileceği için, hastaların triaj ve rehabilitasyonunu düzenleyen kurumsal protokollerini geliştirmek ve uygulamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509-20.
2. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas - yet another Arbovirus threat. *N Engl J Med* 2016;374:601-4.
3. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotpisan P et al. Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012-2014. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93:380-3.
4. Epidemiological Alert Zika virus infection, 7 May 2015 [Internet]. Washington, D.C., USA: The Pan American Health Organization (PAHO), Regional Office for the Americas of the World Health Organization. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30078+&Itemid=999999›; [erişim 05 Şubat 2016].
5. Ios S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44:302-7.

6. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas - region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:55-8.
7. Countries with local Zika transmission [Internet]. Solna Municipality, Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Page last updated: 5 February 2016. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx [erişim 05 Şubat 2016].
8. Zika virus [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://www.cdc.gov/zika/> [erişim 05 Şubat 2016].
9. Zika Situation Report, Neurological Syndrome and Congenital Anomalies, 5 February 2016 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1 [erişim 05 Şubat 2016].
10. Attar N. Zika virus circulates in new regions. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:62.
11. CDC. Zika virus [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf> [erişim 05 Şubat 2016].
12. Zika virus [Internet]. Manatū, Hauora: The New Zealand Ministry of Health. Page last updated: 03 February 2016. <http://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/zika-virus> [erişim 05 Şubat 2016].
13. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:63-7.
14. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366:1653-66.
15. Oehler E1, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour Fet al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case reports, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19:pii:20720.
16. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:59-62.
17. Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port.* 2015;28:679-80.
18. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016;387:228.
19. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:6-7.
20. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19:20751.
21. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:880-2.
22. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou Ket al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19:pii: 20761.
23. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
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;65:30-3.
25. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ et al. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115:496-506.