

Zika Virüs Salgınları ve Virüsün Gebelikte Fetal Anomalilerle İlişkisi Zika Virus Outbreaks and its Relation to Fetal Abnormalities in Pregnancy

Raziye Desdicioğlu¹, Melahat Yıldırım¹, Ayşe Filiz Yavuz Avşar¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Öz

Bu derleme, özellikle 2015 yılının son aylarından itibaren salgın yapan ve konjenital anomalilerle ilişkilendirilen Zika virüs (ZV) enfeksiyonu ve korunma yollarını değerlendirmektedir. ZV, ilk kez 1947'de Uganda'da tanımlanmıştır. Birkaç lokal salgın yapsa da, 2015 yılına kadar adından çok söz edilmemiştir. Brezilya'da ZV salgını olan bölgelerde artan mikrosefali olgu sayısı, enfeksiyon ile nörolojik anomalilerin ilişkisine dikkatleri yönlendirmiştir. Aynı bölgede mikrosefali ve başka nörolojik anomalili doğum yapan annelerin serum ve amniyon sıvılarında Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyon (RT-PCR) testleri ile ZV RNA'sının tespit edilmesi, dünyanın dikkatini bu yöne çekmiştir. Yerel ve global sağlık örgütleri, gebe olan ve gebelik planlayan kadınlarla ilgili bazı önlem ve önleme stratejileri yayınlamaktadırlar. Biz de derlememizde ülkemiz ve dünyanın diğer ülkelerinde bu hastalık hakkındaki literatür bilgisini araştırmak ve ZV enfeksiyonlarını önleme stratejileri hakkında farkındalık oluşturmak istedik.

Anahtar kelimeler: Zika virüs, gebelik, mikrosefali

Abstract

This review evaluates current knowledge related to Zika virus (ZV) infection, disease outbreaks which particularly began at the end of 2015 and ZV related congenital anomalies, and prevention methods of the disease as well. ZV was first described in Uganda in 1947. Although several local outbreaks occurred, it was out of the knowledge until 2015. The increased incidence of microcephaly cases in regions of the disease outbreaks in Brazil let people focus on the relationship between the infection and neurological abnormalities. In the same region, the detection of virus RNA by using reverse transcription PCR (RT-PCR) in blood and amniotic fluid of a woman who gave a birth to a baby with microcephaly and neurological abnormalities has attracted the attention of the world. Local and global health organizations release disease-prevention strategies in succession for pregnant women and the women who plan to conceive. In this review, we aimed to search the literature regarding this disease in our country and other regions of the world and we wanted to create awareness about the prevention strategies of ZV infections.

Key words: Zika virus, pregnancy, microcephaly

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Raziye Desdicioğlu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: rdesdicioğlu@ybu.edu.tr

Geliş Tarihi: 11.02.2016

Kabul Tarihi: 22.04.2016

Giriş

Zika virüs (ZV) enfeksiyonu endemik bölgelerde büyük salgınlar yapması ve olası fetal anomalilerle ilişkili olması nedeniyle dünyanın gündemini meşgul etmektedir. Bu derlemede, gebelikteki ZV enfeksiyonları ve korunma yolları anlatılmaktadır.

ZV Flavivirüs genusundan, flaviviridea ailesinden sivrisinek kaynaklı bir arbovirüstür. Klinik özellikleri ani başlayan ateş, döküntü, artralji ve konjonktivitir.¹

Epidemiyoloji

İlk kez, 1947'de Uganda'da kendisine de ismini veren Zika ormanlarında Rhesus maymunundan izole edilmiştir.² Daha sonra 1960'lı yıllarda Afrika ve Asya'da sporadik

insan vakaları bildirilmiştir. İlk büyük ZV salgını 2007'de Yap Adası'nda rapor edilmiştir. En büyük salgınını ise 2013 yılı Ekim ayında Fransız Polinezyası'nda yapmıştır.³

Bulaşma Yolları

ZV genellikle sivrisineklerle; özellikle Aedes türü ile bulaşır. Direkt insandan insana bulaşma seksüel yolla olmaktadır.⁴ Colorado eyaletinde ZV testi pozitif olan ve salgın olan bölgelerden dönen bir hastanın eşinde, eve dönüşünden 9 gün sonra ZV enfeksiyonu tespit edilmesi seksüel yolla bulaştığını göstermiştir. Evdeki çocukların enfekte olmaması nedeniyle diğer bulaş yolları düşünülmemiştir.⁴ Başka bir çalışmada ise virüsün semen ile taşındığı gösterilmiştir.⁵ Diğer arbovirüslerde olduğu gibi ZV'de de perinatal bulaşma tanımlanmıştır. Muhtemel perinatal transmisyon yolları transplasental geçiş, doğumda geçiş, emzirme ile geçiş ve anne ile yenidoğan arasındaki yakın ilişki ile olabilir.⁶

Klinik Özellikler ve Fetal Etkiler

Hastaların %80'inden fazlasında asemptomatik seyretse de en sık semptomları ateş, döküntü, artralji ve konjonktivittir.¹ Semptomlar genelde hafif seyredir. Virüsün inkübasyon süresi, 3-12 gün arasındadır. Hastalık bir haftada kendini sınırlar hafif şiddette seyredir.⁷ Gebelikte tüm trimesterlerde ZV ile enfeksiyon tanımlanmıştır.⁸⁻¹⁰ Gebelikteki ZV sıklığı ile ilgili veriler sınırlıdır. Gebelikte hastalığın klinik seyrinin nasıl etkilendiği de bilinmemektedir.⁹ ZV'nin prenatal ve perinatal komplikasyonları ile ilgili literatürde yeterli bilgi yoktur.⁷ Hastalığın 2007'de Yap Adası'ndaki salgınında konjenital anomali tanımlanmamıştır. 2013'te Fransız Polinezyasında perinatal transmisyon şüphesi ile bir yenidoğan tanımlanmıştır. Annesinde 2 hafta önce ZV benzeri semptomları tariflenen yenidoğanda makülopapüler döküntü izlenmiştir, fakat viral araştırmalara ait bulgu yoktur.⁶ Fransız Polinezya'sında 2013 Aralık ve 2014 Şubat aylarında 2 anne ve fetüsünde ZV'ye ait şüpheli bulgular izlenmiş olup her iki anne ve fetüsün serumunda doğum sonu ZV için yapılan serolojik çalışmalarda pozitiflik izlenmiştir.⁶ Brezilya'da ZV'den etkilenen bölgelerde, özellikle Pernambuco eyaletinde 2015 yılı Eylül ayından itibaren mikrosefali (baş çevresi <5. persentil) ile doğan fetüs sayısında artma izlenmesi üzerine bu konuda Brezilya Sağlık Bakanlığı ve Pan Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO) tarafından yayınlar yapılmıştır.^{11,12} Brezilya'nın bazı eyaletlerinde mikrosefali fetüs ve yenidoğan sıklığında beklenmedik artış görülmesi pek çok sağlık örgütünü harekete geçirmiştir. Ülkede 2014 yılında 100.000 canlı doğumda 5,7 sıklıkta olan mikrosefali 2015 yılında 99,7'ye çıkmıştır. Bir nevi mikrosefali salgını olarak tanımlanan bu durum, Mayıs 2015'teki ZV salgını ile ilişkilendirilmiştir.¹³ Ağustos 2015 ile Ekim 2015 tarihleri arasında ZV'den etkilenen Brezilya eyaletlerinde doğan fetüslerin incelenmesi ile elde edilen verilerde ultrasonografide mikrosefali bulgusu olan iki annenin amniyon sıvısında Revers Transkripsiyon ile ZV RNA'sı elde edilmiştir(RT-PCR).¹³ Gebelerden biri 30, diğeri 29. gebelik haftasında değerlendirilmiştir. İkisinde de mikrosefali ile beraber intrakraniyal kalsifikasyonlar izlenmiştir. Mikrosefali ile doğan ve kısa sürede ölen fetüslerden birinin beyin dokusunda da ZV RNA'sı elde edilmiştir. Aynı zaman aralığında, aynı bölgede annesi ZV semptomları gösteren altı yenidoğanda daha mikrosefali rapor edilmiştir. Bu zamana kadar ZV ile ilgili konjenital enfeksiyon bildirilmemiş olması açıklanamasa da, virüsün genomik değişiklik geçirdiği raporlanmıştır.¹⁴ Ayrıca salgın olan bölgelerde konjenital anomalilerin kayıt dışı tutulması ve endemik bölgelerde önceden immün bir

cevabın gelişmiş olabileceği de düşünülmektedir.¹³ ZV'ye bağlı Kasım 2015'te Guillain-Barre sendromu (GBS) tanımlanmıştır.¹⁵ Fransız Polinezyası'nda ZV salgını ile beraber yıllık beklenen GBS sendromu riskinin 20 kat arttığı bildirilmiştir.¹⁶ Fransız Polinezyası'nda iki annenin serum örneklerinde ZV gösterilene kadar da vertikal geçiş tanımlanmamıştır.⁶ Yukarıda sayılan verilere dayanarak, Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (USACDC) ve Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC) ZV enfeksiyonunun muhtemel mikrosefali nedeni olabileceği ile ilgili endişelerini dile getirmişlerdir.^{7,17}

Tanı

ZV'nin retrospektif olarak serolojik tanı testi mümkün değildir. Semptomların başlangıcından 4 gün sonrasında immünglobülin M seviyesi bakılabilse de diğer flavivirüs ailesinden olan virüslerle (Dengue virüs, Yellow fever, vb..) çapraz reaksiyon sıklığıdır.⁹ Laboratuvar testleri ZV açısından pozitif olan gebelerde, seri ultrasonografik takiplerle fetüsün gelişimi ve anatomisi değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda imkan ve kabiliyetleri daha ileri sağlık kuruluşlarına refere edilmelidir.⁹ ZV, RT-PCR testi amniyon sıvısında da bakılabilmektedir. Konjenital enfeksiyonu gösterme açısından spesifite ve sensitivitesi net olarak bilinmemektedir. Özellikle, erken amniyosentez (<14 hafta) komplikasyonu fazla olduğu için önerilmez. Amniyon testinde pozitiflik olan gebelerde, testin intrauterin enfeksiyon açısından tanı değeri hasta ile tartışılmalıdır. ZV testleri pozitif olan ve canlı doğan bir yenidoğanda, plasenta ve kordonun histopatolojik incelenmesi önerilir.⁹ Eğer ZV salgını olan bölgelere seyahat öyküsü varsa veya hastalık semptomları olup, ölü doğum yapan gebelerde de fetüsün ve plasenta ile kordonun histopatolojik incelenmesi önerilmelidir.⁹ ZV için kullanılan testler ticari bir test olmayıp ülkelerin sağlık örgütleri tarafından sağlanmaktadır.

Tedavi

Hastalığın spesifik bir antiviral tedavisi olmadığı için enfekte gebeler semptomatik tedavi edilebilir. Ateş düşürücü, analjezik verilmeli ve sıvı replasmanı yapılmalıdır.⁹ Asetil salisilik asit, hemorajik komplikasyonlara yol açabileceği için Dengue ateşi ekarte edilmeden kullanılmamalıdır. Asetaminofen ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak uygun bir ajandır.¹⁸

Korunma ve Önlemler

Maternal enfeksiyonlarla konjenital anomaliler arasındaki ilişki bilinmektedir. Özellikle ilk 12 haftada geçirilen enfeksiyonlar fetüste multiorgan anomalilerine yol açabilmektedir. ZV için de yeni tanımlanan ve devam eden çalışmalar ile fetal etkiler tam olarak ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Hastalıktan korunmada aşılamanın olmaması nedeniyle, sivrisinek ile ısırılmanın önüne geçilmesi ve sivrisineklere karşı mücadele hastalıkla mücadelede en önemli aşamalarıdır. Tüm gebeler riskli bölgelere seyahat öyküsü açısından sorgulanmalıdır. CDC, gebelere mümkünse bu bölgelere seyahatlerini ertelemelerini önermektedir. Fakat bunun sağlanamadığı durumlarda sivrisinek ısırıklarından korunma amacı ile çok ciddi tedbirler alınması önerilir.^{18,19} Bunlar arasında kolları ve bacakları tam kapatan giysiler giyilmesi, odaların pencere korunaklarının sağlanması ve sineklerin yaşam alanlarının kurutulması gibi önlemler vardır. Ayrıca kontamine olabilecek su kaynakları ilaçlanmaktadır. ZV potasyum permanganat, eter ile muamele edildiğinde ve 60°C'nin üzerindeki sıcaklıkta ölmektedir. Alkol ile efektif olarak nötralize edilememektedir.²⁰

CDC, ZV salgını olan bölgelere seyahat eden gebelerde semptom olup olmamasına dayalı bir algoritma yayınlamıştır.⁹ Bu algoritmaya göre semptomatik olan gebelerde hemen, semptomatik olmayanlarda ise fetal bir bulgu olması durumunda maternal serumda RT-PCR yapılmasını önerir. Asemptomatik gebelerde fetal mikrosefali ve intrakraniyal kalsifikasyon yokluğunda test önerilmez.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ve yerel sağlık örgütleri konuyla ilgili art arda uyarı bildirimleri yayınlamaktadır. Bazı ülkelerde hastalık salgını olan bölgelerde gebelik düşünen kadınlara bunun ertelenmesine kadar varan ciddi uyarılar yapılmaktadır.²¹ DSÖ ve diğer örgütler, aşılama ve antiviral tedavi geliştirilmesi için Ocak 2016'dan itibaren acil olarak toplantılar düzenlemektedir.

Hastalığın Avrupa'da da görülmesi, ülkemiz için de tehdit olarak algılanmasına neden olmuştur. Mart 2016 itibariyle ülkemizde bildirilen ZV vakası yoktur.²² Yine de ülkemizde bu hastalık ile ilgili özellikle gebe ve gebelik planlayan kadınların korunması için tedbirler alınmaktadır. Sağlık Bakanlığı 25/12/2015'te yayınladığı basın bildirisinde riskli bölgelere gidecek vatandaşlarımızı uyararak, 7/24 hizmet veren seyahat danışmanlığı hattından(444 77 34) bilgi alınabileceğini duyurmuştur²². Sağlık Bakanlığı ayrıca seyahat zorunluluğu olanlara enfeksiyondan korunmak için klimalı, sivrisineklerden korunmuş mekanlarda kalmaya özen gösterilmesini, açıkta kalan cilt için sivrisinek kovucular kullanılmasını, kapalı giysiler (uzun kollu gömlek ve uzun pantolon gibi) giyilmesini önermektedir. Hastalık olan bölgeye ziyarete giden gebelerde ateş, artralji, döküntü ve konjonktivit bulguları olması halinde, ZV de akla gelmelidir. Mevsimsel grip ile karışabilecek bazı semptomları olduğu için akla getirilmediği durumlarla sık karşılaşılabılır. Özellikle fetal ultrasonografik değerlendirmede mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon gibi nörolojik bulgular izlenen fetüslerde anne adayını geriye dönük olarak sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085-6.
2. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509-20.
3. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):O595-6, doi: 10.1111/1469-0691.12707, Epub 2014 Aug 4.
4. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17(15):880-2.
5. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-61.
6. 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(13):20751.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>, Date of Access: Jan 2016.
8. 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>, Date of Access: Jan 2016.

9. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection-United States. *MMWR* 2016;65(3):63-7.
10. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016;18(3):167-8. doi: 10.1016/j.micinf.2015.12.010.
11. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Zika Embryopathy Task Force. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):59-62.
12. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil-epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015.
13. 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(1):6-7.
14. Faye O, Freire CC, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th)century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2636.
15. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19(9):20720.
16. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123-33.
17. CDC. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. *CDC Health Advisory*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016, <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>, Date of Access: Feb2016.
18. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-50.
19. CDC. Travelers' health: avoid bug bites. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/avoid-bug-bites>, (Date of Access: Dec 2015).
20. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:521e34.
21. Higgs S. Zika Virus: Emergence and Emergency. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016;16(2):75-6.
22. Sağlık Bakanlığı [İnternet]. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-44582/zika-virusu-hastaligin-iliskin-basin-aciklamasi-251220-.html?vurgu=zika+vir%C3%BCs> (Erişim Tarihi: 25.12.2015-Güncellenme tarihi 14.03.2016).