

Uzm. Dr. Sevlia ÖCAL DEMİR,
Prof. Dr. Ayper SOMER
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fa-
kültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Has-
talıkları Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fa-
kültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Has-
talıkları Bilim Dalı, İstanbul

Tel/phone: +90 212 414 20 00
mail: ayper.somer@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Zika virus, enfeksiyon, mikrose-
fali, Guillain-Barré.

Keywords:

Zika virus, infection, micro-
cephaly, Guillain-Barré.

Geliş Tarihi - Received
20/02/2017
Kabul Tarihi - Accepted
01/03/2017

Zika Virus Enfeksiyonu

Zika Virus Infection

Öz

Zika virus ilk kez Uganda'da 1947 yılında Rhesus maymununda tanımlanmış sivrisineklerle bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık hafif ateş, deri döküntüsü, konjunktivit, kas ve eklem ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı gibi bulgularla seyredir. Bu bulgular 2-7 gün sürer. Spesifik bir tedavisi veya aşısı yoktur. Korunmak için en ideal yol sivrisineklerle savaştır. Zika salgınları sırasında konjenital enfeksiyon ile yenidoğan mikrosefali arasında önemli bir ilişki saptanmıştır.

Abstract

Zika virus is an emerging mosquito-borne virus that was first identified in Uganda in 1947 in rhesus monkeys. People with Zika virus disease usually have symptoms that can include mild fever, skin rashes, conjunctivitis, muscle and joint pain, malaise or headache. These symptoms normally last for 2-7 days. There is no specific treatment or vaccine currently available. The best form of prevention is protection against mosquito bites. During Zika outbreaks one can note the association between congenital infection and microcephaly at newborn.

Epidemiyoloji ve Etiyoloji: Zika Virus enfeksiyonu *Aedes* türü sivrisineklerin (*Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus*) ısırması ile bulaşan düşük dereceli ateş, artalji, makülopapüler döküntü ve non-pürülan konjunktivit ile karakterize hastalıktır. Enfeksiyonun sadece %20'si semptomatik seyredir. Asıl önemi virusun yenidoğanda konjenital mikrosefali başta olmak üzere ciddi nörolojik komplikasyonlara sebep olmasıdır.

Zika Virus Flaviviridae familyasından, Flavivirus cinsi tek sarmallı RNA virusudur (1). İlk kez 1947 yılında Uganda'da Zika Ormanında Rhesus maymunlarından izole edilmiş, virus adını bu ormandan almaktadır (2). 1951-1981 yılları arasında Afrika ve Asya'daki değişik ülkelerden Zika virus enfeksiyonunun insanlardaki serolojik kanıtları bildirilmiştir. Bilinen ilk Zika virus salgını ise 2007'de Yap adasında, sonraki daha büyük salgın ise Fransız Polinezyası'nda 2013-2014 yıllarında görülmüştür.

üştür (3,4). Brezilya'da Kasım 2014'de makülopapüler döküntü, hafif ateş, artralji, artiküler ödem ve konjunktivit ile karakterize yeni büyük bir döküntülü hastalık salgını başlamış, Nisan 2015'de bu hastalarda PZR ile etken olarak Zika virus tespit edilmiştir (5). Aynı salgın süresince mikrosefali ve nörolojik hastalığı olan bebek sayısında anlamlı artış görülmüş ve Zika virus ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzde ise Amerika'da Karayipler'de ve Pasifiklerde Zika virus salgını devam etmektedir (6).

Zika virus insana başlıca enfekte sineğin ısırması ile bulaşır. Bununla birlikte anneden bebeğe vertikal geçiş, cinsel temas, kan transfüzyonu, organ nakli ve laboratuvarında direk temas ile de bulaş gösterilmiştir (7-10).

Klinik Bulgular: Hastalığın inkübasyon dönemi, sineğin ısırması ile semptomların başlaması arasındaki süre, 2-14 gündür. Viremi süresi birkaç günden bir haftaya kadar değişir, virus semen ve idrarda kandan daha uzun süre bulunur. Enfekte hastaların %20-25'sinde ani yükselen ateş, kaşıntılı makülopapüler döküntü, özellikle el ayakta küçük eklemeleri tutan eklem ağrısı, pürülan olmayan konjunktivit görülür. Hastalık genellikle hafif seyredir 2-7 gün içerisinde semptomlar iyileşir. Sık görülen diğer semptom ve bulgular kas ağrısı, baş ağrısı, Retro-orbital ağrı, halsizlik-bitkinlik iken, nadir görülenler karın ağrısı, bulantı, ishal, müköz membranlarda ülserasyon ve kaşıntıdır (11). Zika enfeksiyonunun nörolojik komplikasyonları ise Guillain-Barré sendromu, meningoensefalit, miyelit, dissemine ensefalomyelit, fasiyal paralizi, periferik sinir hasarıdır. Ancak hastane yatışı gerektirecek ağır enfeksiyon sık değildir, vaka-fatalite oranı son derece düşüktür (11,12). Geçirilen enfeksiyon sonraki enfeksiyonlar için koruyucu değildir.

Zika virus enfeksiyonunun ayırıcı tanısında Dengue, Chikungunya, Leptospirozis, Malarya, Riketsiya, Grup A streptokok, Kızamıkçık, Kızamık, adenovirus enfeksiyonu düşünülmelidir.

Tanı: Zika virus enfeksiyonunun tipik klinik bulgularından (ateş, döküntü, konjunktivit, artralji) en az ikisini gösteren ve son iki hafta içinde epidemik bölgesinde bulunmuş kişide hastalıktan şüphelenilmelidir (13). Kesin tanı serum, idrar ve tam kanda real-time revers transkriptase-polymerase zincir reaksiyonu (rRT-PZR) ile Zika virus RNA'sının gösterilmesi veya seroloji ile Zika virus

IgM'inin gösterilmesi ile konur (14,15). rRT-PZR semptomların başladığı ilk 14 günde bakılmalıdır. Pozitif sonuç tanıyı kesinleştirir; negatif sonuç ise tanıyı dışlamaz serolojik testler yapılmalıdır. Bunun için hastalığın başlamasından sonraki 12. haftada serumda IgM ve nötralizan antikorlar bakılır.

Zika virus IgM; ilişkili diğer flaviviruslara (örn. Dengue ve sarıhumma virusu) karşı gelişen antikorlar nedeniyle veya sarı Humma ve Japon ensefalitine karşı aşılama yapılmışsa yanlış pozitif olabilir (15); nötralizan antikor testi primer flavivirus enfeksiyonlarında kros-reaksiyon antikorlar arasında ayırt ettiricidir.

Konjenital Zika Virus Enfeksiyonu: Zika virus fetusa intrauterin veya perinatal olarak geçebilir. Annenin semptomatik olup olmamasından bağımsız olarak tüm gebelik boyunca vertikal geçiş riski vardır ve ilk 2 trimesterde sekel riski yüksektir. Enfeksiyon ölü doğum, düşük ve yenidoğanda mikrosefali ile sonuçlanabilir. Zika virus ve mikrosefali arasındaki muhtemel ilişkiye ilk olarak 2016'da dikkat çekilmiştir. 2015'te Zika virusundan etkilenen bölgelerde mikrosefali ile doğan bebeklerin sayısının normalde beklenenden 20-30 kat fazla olduğu görülmüştür. Virusun nörotropik olduğu da in vivo ve in vitro olarak gösterildi (16). DSÖ, CDC ve diğer bilimsel topluluklar mikrosefalisi olan bebeklerin BOS ve kanlarında Zika virusu gösteren gözlemsel çalışmaların hızla artmasıyla Zika virusun mikrosefaliye sebep olabileceği sonucuna vardılar (17).

CDC, semptomu olmayan gebe bir kadın Zika enfeksiyonunun endemik olduğu bölgeye seyahat etmişse veya orada yaşıyorsa veya gebenin Zika virus enfeksiyonu olduğu kanıtlanan veya görüldüğü yerlere seyahat eden biri ile korunmasız cinsel ilişkisi olmuşsa tanı amaçlı test yapılmasını önermektedir. Zika virus bulaşının olduğu yerlerde yaşayan gebeler için ise gebelikleri süresince Zika virus hastalığının semptomları ile ilgili değerlendirilmelerini önermektedir (18). Test sonuçları pozitif veya şüpheli çıkması durumunda gebelere doğumdan önce her 3-4 haftada bir ultrason yapılmalı, perinatalog ve neonatoloğa sevk edilmelidir. Doğumdan sonra ise tanı amaçlı plasenta ve umbilikal kordun histopatolojik muayenesi, frozen ile plasental doku ve kord dokusunda viral RNA testi yapılmalıdır.

Annesinde Zika virus enfeksiyonu laboratuvar bulguları olan veya kendisinde Zika virus enfeksiyonu düşündüren klinik veya görüntüleme bulguları ile birlikte annesinin epidemik bölge ile ilişkisi olan yenidoğanlara da test yapılması önerilmektedir. Bunun için serum ve idrarda rRT-PZR ile Zika virus RNA'sı ve seroloji ile Zika virus IgM bakılır. Her iki testin negatif olması durumunda CDC'ye göre tanı dışlanır. Test için kord kanı önerilmektedir. Testler BOS'da da bakılabilir ancak sadece bunun için BOS alınmamalıdır. İlk 2 gündeki pozitiflikler enfeksiyonun konjenital olduğunu kesinleştirir.

Konjenital Zika virus enfeksiyonunda mikrosefali anahatar bulgudur. Doğumda normal kafa çevresi ölçümü tanımı dışlamaz (19). DSÖ mikrosefaliyi, bilinen diğer konjenital mikrosefali sebeplerinin yokluğunda ve Zika virusu ile ilişkili moleküler veya epidemiyolojik bulguların varlığında Zika virus ilişkili olarak kabul etmektedir. Yüz asimetrisi, hipertoniye/spasite, hiperrefleksi, irritabilite, konvülsiyon, artrogiropozis, büyüme ve gelişme bozukluğu (simetrik SGA), göz anomalileri, sensörinöral işitme kaybı konjenital Zika enfeksiyonunda görülebilecek diğer bulgulardır (20). Nöroradyolojik görüntülemeler; intrakraniyal kalsifikasyon, ventrikülomegali ve ekstra-aksiyal sıvı, anormal gri cevher görünümü, beyin parankimal volümünde azalma, kortikal atrofi ve malformasyon, serebellum, serebellar vermis ve beyin sapı hipoplazisini gösterebilir (20,21).

Tedavi destekleyicidir, izlem önemlidir. Bu yenidoğanların fizik muayenesinde özellikle baş çevresi, boy, kilo ölçümü, gestasyonel yaşın değerlendirilmesi, nörolojik anormallikler, dismorfik bulgular, döküntü, hepatosplenomegali ve diğer deri bulguların araştırılması önemlidir. Kraniyal USG, standart işitme testi, doğumdan sonraki ilk bir ay içinde oftalmolojik değerlendirme ve uyarılmış otoakustik emisyon veya işitsel beyin sapı cevabı testi yapılmalı, herhangi anormal bir bulgu varlığında ilgili uzmanla konsültasyonu yapılmalıdır. Uzun dönem takiplerinde yenidoğan döneminde anormal işitme taraması olan bebek odyolog tarafından takip edilmeli ve 6 ayda bir işitme testi tekrarlanmalıdır. İlk yıl büyüme ve gelişme yakın takip edilmelidir (19) Zika virus enfeksiyonunda prognoz net değildir, mikrosefali ve ağır serebral anomaliler kötü prognoz göstergesidir, mortalite %4-6 civarındadır (22).

Tedavi: Spesifik tedavisi veya aşısı yoktur, tedavi destekleyicidir.

Korunma: Sineğin ısırmasının engellenmesi için uzun kollu gömlek giymek, sivrisinek kovucuları kullanmak, korunmalı +klimatize ortamlarda veya cibinlik altında uymak gibi kişisel tedbirler alınabilir. Zika virus ile enfekte kişiler, *Dengue* veya *Chikungunya* enfeksiyonunda olduğu gibi insan-sivrisinek-insan bulaşını önlemek için hastalıklarının ilk haftasında kendilerini sivrisineğe maruz kalmaktan korumalıdır.

Gebe olan veya gebe kalmayı planlayan ziyaretçiler Zika virus salgınlarının olduğu yerlere seyahat etmekten kaçınmalı, orda ikamet eden gebelerse kişisel tedbirlerin yanında gebelik boyunca korunmasız cinsel ilişkiye girilmemeli veya kondom kullanılmalıdır.

Sivrisineklerle mücadele için deneysel pilot projeler devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Petersen LR, Jamieson DJ, Power AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med* 2016; 374: 1552.
2. World Health Organization. Emergencies: The history of Zika virus. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/> (Accessed on February 25, 2016).
3. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island. *Federated States of Micronesia. N Engl J Med* 2009; 360: 2536.
4. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Associated between Zika virus and microcephaly in French Polynesia. 2013-15: e retrospective study. *Lancet* 2016; 387: 2125.
5. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol* 2016; 97: 269.
6. Hennessey M, Fisher M, Staples JE. Zika Virus Spread to New Areas- Region of the Americas. May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 55.
7. Musso D, Nhan T, Robin E, et 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.
8. Center for Disease Control and Prevention. Zika virus: Transmission. <http://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html> (Accessed on February 03, 2016).
9. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, et al. Suspected

- female-to-male sexual transmission of Zika virus - New York City, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65: 716.*
10. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, et al. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. *N Engl J Med* 2016; 375: 1101.
 11. Center for Disease Control and Prevention. Zika virus: For Health Care Providers: Clinical Evaluation & Disease. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/clinicalevaluation.html> (Accessed on January 13, 2016).
 12. Sarmiento-Ospina A, Vasquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, et al. Zika virus associated deaths in Colombia. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 523.
 13. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Infants and Children with Possible Zika virus Infection--United States. February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 182.
 14. Center for Disease Control and Prevention. Zika virus: For Health Care Providers: Diagnostic Testing <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> (Accessed on January 13, 2016).
 15. Rabe IB, Staples JE, Villaneuva J, et al. Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 543.
 16. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 352: 816.
 17. Ramussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Peterson LR. Zika virus and birth defects-- Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016; 374: 1981.
 18. Ventura CV, Maia M, Dias N, et al. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *Lancet* 2016; 387: 2502.
 19. Russel K, Oliver SE, Lewis L, et AL. Update: Interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection -United States. August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65.
 20. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BJM* 2016; 353: 1901.
 21. Soares de Oliverira-Szeinfeld P, Levine D, Melo AS, et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: What the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology* 2016; 281: 203.
 22. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* 2016; 36: 799.