



*TÜRK DÜNYASI UYGULAMA ve ARAŞTIRMA
MERKEZİ
HALK SAĞLIĞI DERGİSİ*

ZİKA VİRÜS HASTALIĞI ve MİKROSEFALİ

Emrah Atay, Selma Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Nasıl atıf yaparım

Atay E, Metintaş S. Zika virüs hastalığı ve mikrosefali. Türk Dünyası Uygulama Ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2016; 1(1),46-57.



ZİKA VİRÜS HASTALIĞI VE MİKROSEFALİ

Emrah Atay, Selma Metintaş
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÖZET: Zika virüsü, 1947 yılında Uganda Zika ormanında Rhesus maymunlarında, 1952’de ise Uganda ve Tanzanya’da insanlardan izole edilmiştir. Zika virüsü 2013 yılından itibaren Fransız Polinezyası ve çevresindeki Pasifik adaları civarında, 2015’den itibaren de Brezilya ve Kolombiya’da salgınlar yapmıştır. Etkenin başlıca bulaş yolu vektör (sivrisinek) aracılı olup (*Aedes aegypti* ve *Ae. Albopictus*), diğer seçenekler anneden fetusa geçiş, cinsel yol, kan transfüzyonu, vücut sıvıları ile temas ve direkt temas şeklindedir. Konjenital Zika sendromu mikrosefali, kraniyofasiyal orantısızlık, spasisite, kasılma nöbetleri, irritabilite, beyin sapı anormallikleri, artrogripozis, oküler anomaliler, serebral kalsifikasyon gibi anormal görüntüleme bulguları, kortikal bozukluklar ve ventrikülomegali tablolarını da barındırabilir. Tablonun en göze çarpan unsuru olan mikrosefali ve Zika virüs ilişkisi konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Zika virüs, mikrosefali, konjenital Zika sendromu

ZİKA VIRUS and MICROCEPHALY

ABSTRACT: Zika virus was first identified in a Rhesus monkey in Zika forest of Uganda in 1947. The first human cases were detected in Uganda and United Republic of Tanzania in 1952. The virus caused outbreaks in French Polinesia and some of Pasific Islands in 2013, immediately after outbreaks occurred in Brasil and Columbia dating from 2015. Transmisson of the virüs primarily happens through the bite of an infected *Aedes* species mosquito (*Aedes aegypti*, *Ae. Albopictus*), the other less common ways are transmission during pregnancy, through sex, blood transfusion, contamination with body fluids (sweat, tear, saliva, urine) and direct contact. Congenital Zika Syndrome may contain manifestations like microcephaly, craniofacial disproportion, spasticity, seizures, irritability, peduncle abnormalities, arthrogryposis multiplex congenita, abnormal ocular findings, abnormal radiological screening findings like cerebral calcifications, cortical disfunction, ventriculomegaly. Microcephaly is the most remarkable clinical outcome of these and scientists continue their studies about this relationship.

Keywords: Zika virüs, microcephaly, congenital zika syndrome

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Emrah Atay, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD, Eskişehir, Türkiye

E-mail: emraha06@gmail.com

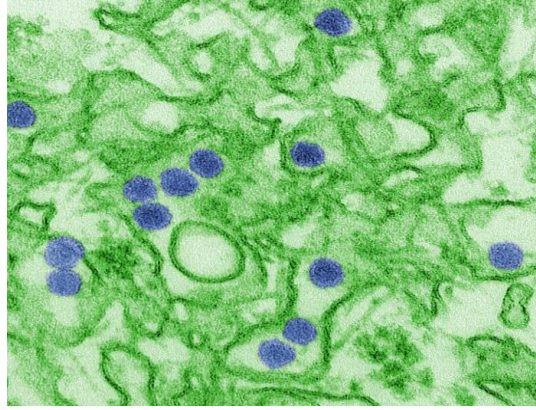
Geliş tarihi: 26.08.2016, Kabul tarihi: 04.11.2016

Giriş:

Zika virüs (ZIKV), Flaviviridae familyasından Flavivirus cinsine ait bir mikroorganizma olup, zarflı ikozahedral kapsid yapısında, pozitif polariteli tek iplikçikli bir RNA virüsüdür.

İnsanlarda Zika ateşi veya Zika hastalığı adı verilen bir tabloya neden

olmaktadır. Zika virüsün, Afrika ve Asya kökenli iki suşu bulunmaktadır. Brezilya ve Surinam'da virüsün 2 adet tam genom haritalandırılması yapılmıştır [1]. Resim 1'de virüsün elektron mikroskopik görüntüsü yer almaktadır [2].



Şekil 1: Zika virüsünün elektron mikroskopik görüntüsü



Şekil 2: Zika virusun ilk kez tespit edildiği Uganda Zika ormanı

Tarihçe:

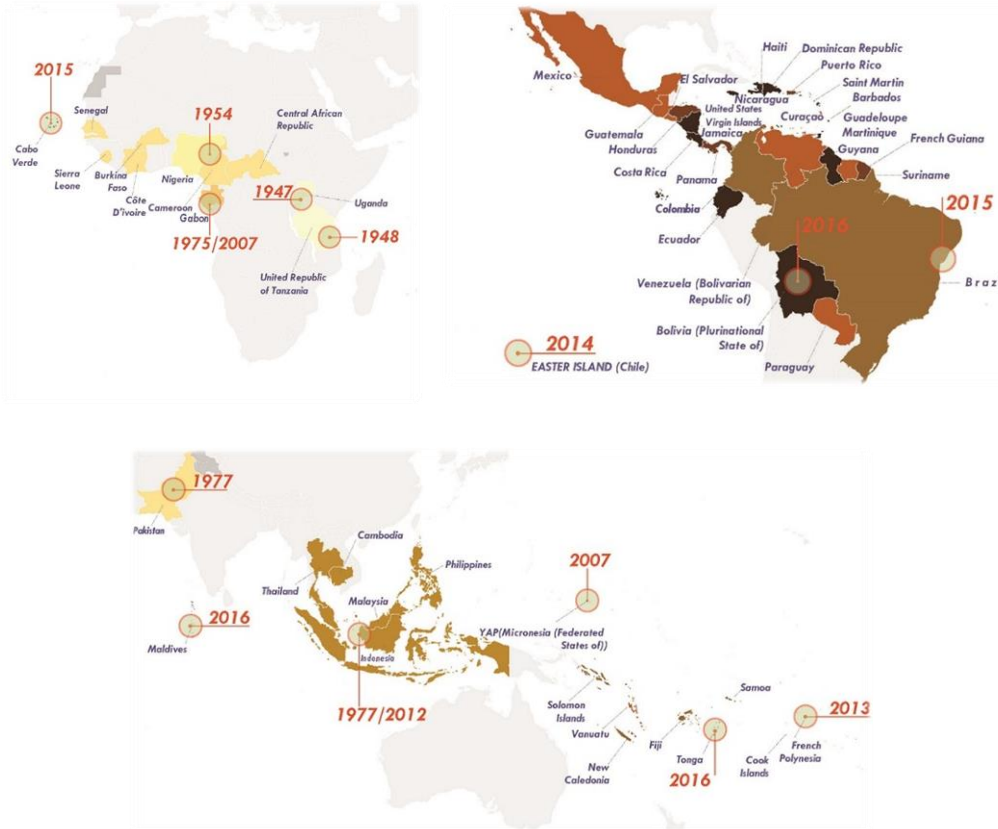
Zika virüsü, ilk kez 1947 yılında Uganda Zika ormanındaki Rhesus maymunlarında, 1948'de de aynı ormanda sivrisineklerde saptanmış olup, 1952'de Uganda ve Tanzanya'da insanlardan izole edilmiştir.

Bir araştırmacı, 1964'te Zika virüsün insanlarda hastalık yaptığını göstermeye yönelik bir çalışma yaparken, enfekte olmuş ve geçirmekte olduğu hastalığı "hafif seyirli" olarak tanımlamıştır. Etken, 1960 ve 1980 yılları

arasında yürütülen çalışmalarda hastalarda kan testleriyle gösterilmiş olmasına karşılık, hastaneye yatış ve ölüm bildirilmemiştir. Oysa aynı yıllarda (1969-1983 yılları arasında) Zika virüs, Hindistan, Endonezya, Malezya ve Pakistan'ı da içeren ekvatorial Asya bölgesindeki sivrisineklerde saptanmıştır. İlk salgın, 2007 yılında Pasifik'te Birleşik Micronezya'ya ait Yap adasında görülmüştür ve bu ana kadar tüm dünyada bildirilen vaka sayısı sadece 14'tür. idi. Fransız Polinezyası ve çevresindeki Pasifik adaları civarında 2013-2014 yıllarında salgınlar olmuş, salgınlardan yayımlanan retrospektif çalışmalarda virüsün konjenital anomaliler, nörolojik semptomlar ve otoimmün komplikasyonlar ile ilişkili olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir.

Brezilya'nın kuzey doğu bölgesinde 2015 yılında, ciltte kızarıklık ile karakterize ve ılımlı seyreden yaklaşık 7000 vaka tespit edilmesine karşılık, hiç ölüm bildirilmemiştir. Kan örnekleri alınan 425 vakada öncelikle Zika virüsü dışındaki diğer viral etkenler araştırılmış ve negatif bulunmuştur. Sonrasında Brezilya Ulusal Laboratuvarı, Zika virüsün ülkede yayılım gösterdiğini tespit etmiştir. Konuyla ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Brezilya'da Zika virüs enfeksiyonu konusunda epidemiyolojik olarak alarma geçmiş, hastalığın bulaş yolları, tedavisi ve korunma hususlarında stratejiler yayınlamıştır [3].

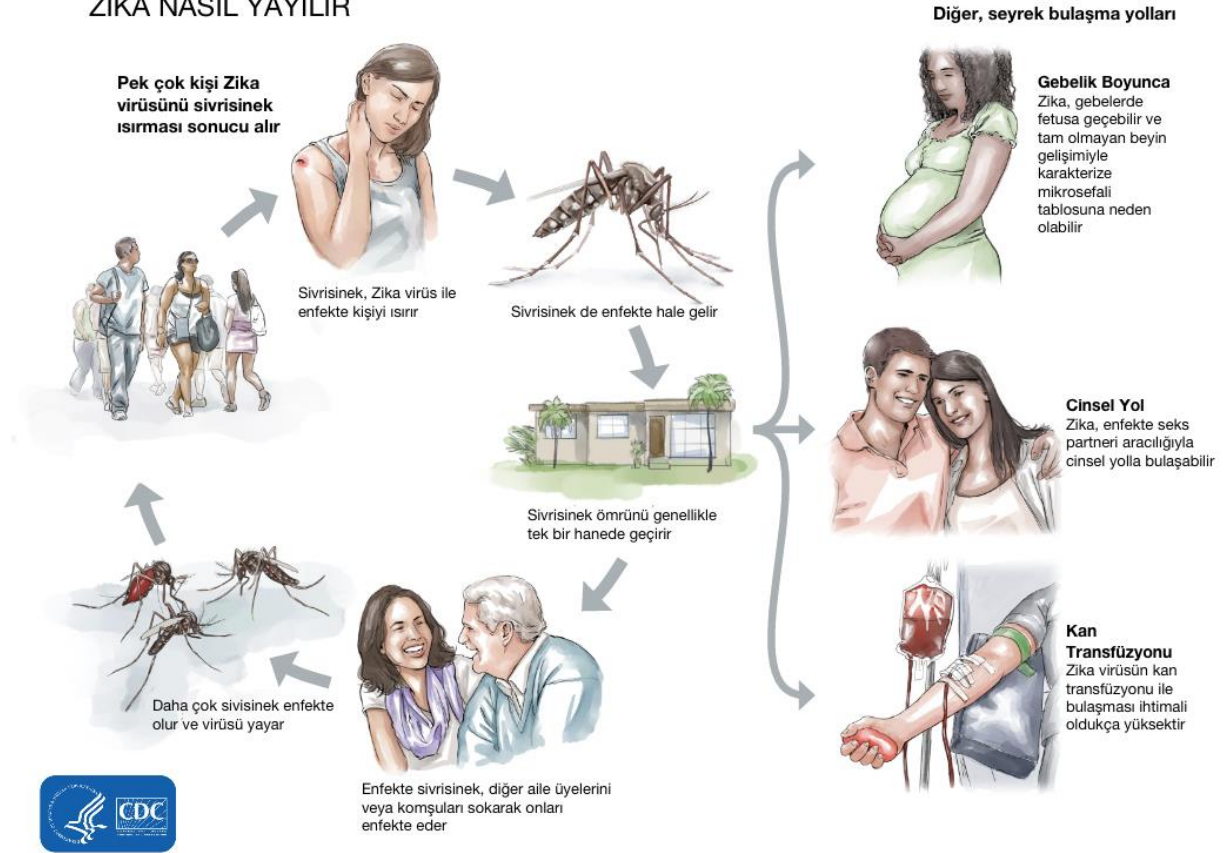
Şekil 3'te Zika virüs salgınlarının yıllara ve coğrafyaya bağlı ortaya çıkışı görülmektedir [3].



Şekil 3: Zika virüs salgınlarının yıllara ve coğrafyaya bağlı değişimi

Bulaşma Yolları:

AİLE VE TOPLUMUN KORUNMASI ZİKA NASIL YAYILIR



Şekil 4: Zika Virüsün bulaşma yolları [4].

Şekil 4'te Hastalık Kontrol Merkezi'nin Zika virusun bulaş yollarını gösteren görseli Türkçe'ye uyarlanarak sunulmuştur. Zika virüs doğrudan ve dolaylı yoldan bulaşma özelliğine sahiptir. Bulaş yolları ile bilgiler şu ana kadar sivrisinek aracılığıyla, anneden fetusa geçerek, cinsel yolla, kan transfüzyonu, vücut sıvıları ile temas ve direkt temas ile geçebileceğini göstermektedir [4].

1- Sivrisinek aracılı bulaşma:

Primer olarak *Aedes aegypti* türü sivrisinekler ile olmaktadır. *Aedes albopictus* ikincil vektör konumundadır. *Ae. aegypti* ve *Ae. albopictus* türleri günün her zamanı aktif olsalar da özellikle sabah

erken saatlerde ve öğleden sonra daha aktiftirler.

Bu sivrisinekler tipik olarak kova, kase, hayvan yem kabı, saksı ve vazo içerisindeki durgun su birikintisi kenarlarına yumurtlarlar. Zika virüs hastalığı vektörü sivrisinekler, ev içerisinde ve dışarısında yaşarlar [5]. *Aa.aegypti* dünyada tropikal ve subtropikal bölgelerde dağılım göstermektedir [6].

2-Anneden fetusa bulaşma:

Zika virüs enfekte anneden fetusa gebelik süresince plasenta aracılığı ile ya da doğum eylemi esnasında geçebilir [7-8]. Anne sütünden geçiş ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır dahası böyle bir durumda

bile anne sütünün faydaları göz önüne alınarak emzirmeye devam edilmesi önerilmektedir [5].

3- Cinsel yolla bulaşma: Cinsel yolla bulaş, ilk kez Foy ve arkadaşları tarafından 2011'de gündeme getirilmiştir [9]. Zika virüsün semptomatik veya asemptomatik durumdaki kadın ve erkeklerden cinsel partnerlerine bulaşabileceği bilinmektedir [8] [10]. Kadın hasta kaynaklı bulaşmada virüsün kadın genital yollarındaki varlığı ortaya konmuştur [11]. Vajinal akıntı ve servikal mukustaki viral RNA, bulaşın 3 ila 11. günlerinde tespit edilebilmektedir [10]. Erkek partner kaynaklı bulaşmanın aydınlatılmasına yönelik çalışmalarda vakaların çoğunda virüs RNA'sı, menide saptanmıştır [10]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Eylül 2016 kılavuzuna göre, semptomların başlangıcından virüsün saptanmasına kadar geçen süre vakalara göre farklılıklar göstermekte olup, bildirilen en uzun süre 188 gündür [10] [12].

Yeni kanıtlar ışığında riskli bölgeden dönen enfeksiyonu alma şüphesi bulunan asemptomatik erkeklerde güvenli cinsel ilişki süresi, 8 haftadan semptomatik erkekler için önerilen 6 aya çıkarılmıştır [10]. Güvenli cinsel ilişki süresi, kadınlarda

Hastalık:

İnkübasyon süresi net olarak bilinmemekle birlikte 3 ila 12 gün arasında değişmektedir. Hastalık hafif-orta şiddetli semptomlar göstermekte olup, 2-7 gün kadar devam eder. Genellikle kişide ciddi bir tabloya neden olmaz ve kendi kendini sınırlar. Bu süreçte kişi enfekte olduğunu anlamayabilir yada semptomların hafifliği nedeniyle hastaneye başvurmaz. Zika virüse bağlı ölüm çok nadirdir [5] [17]

Zika virüs ile meydana gelen hastalıkların %80'i asemptomatik

da semptomatik olup olmadığına bakılmaksızın 6 aydır [10].

4- Kan Transfüzyonu: Virüsün kan transfüzyonu yoluyla da geçiş gösterdiği rapor edilmiştir [5][8].

5- Vücut Sıvıları: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyon Testi (RT-PCR) ile Zika virüsün tükürük ve idrardaki varlığı gösterilmiştir [13-15]. Virüsün bu sıvılardaki kalıcılığı enfeksiyon başlangıcından 91 gün sonrasına kadar sürebildiği ve virüsün kültürünün de yapılabileceği gösterilmiştir [10].

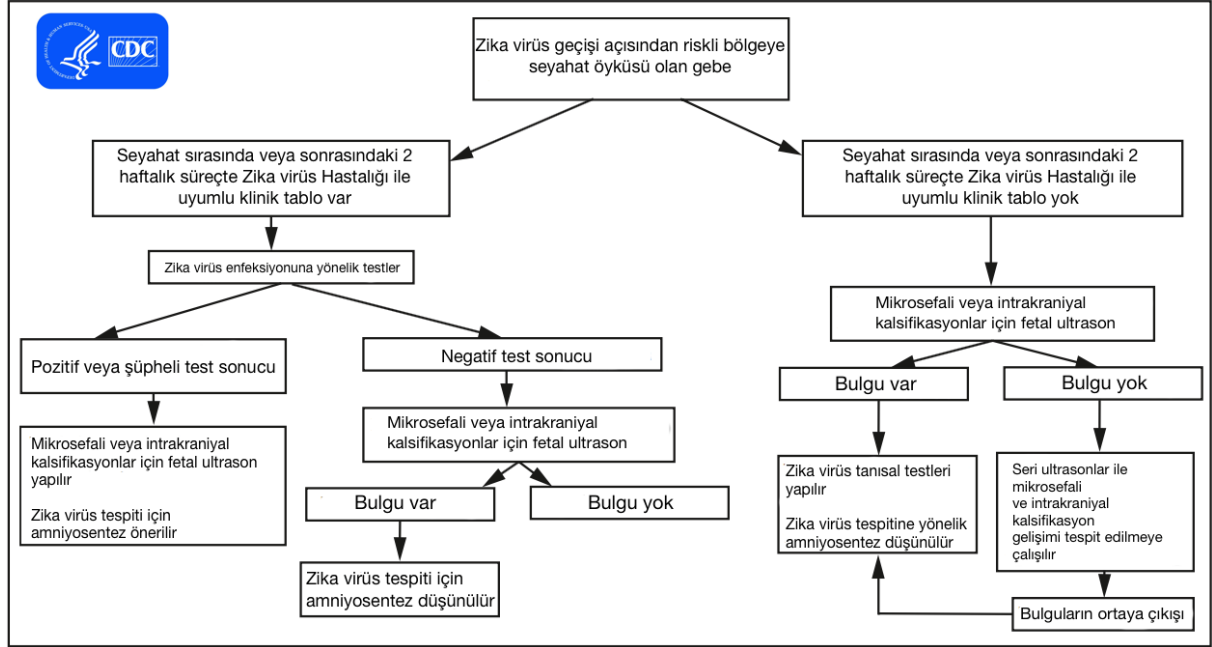
6- Direk temas: Eylül 2016'da yayınlanan bir vaka raporunda Amerika Birleşik Devletleri Utah'da daha önce semptomu ve Zika virüs maruziyeti ile ilgili riskli bir özgeçmiş bulunmayan 38 yaşındaki bir erkeğin, 73 yaşındaki Zika pozitif bir hastayı hastanede ziyareti sırasında eldivensiz olarak hastaya temas ettiği ve gözyaşını sildiği, ardından yaklaşık 5 gün sonra bu kişide de semptomların görülmeye başladığı bildirilmiştir. Yapılan serolojik testlerde Zika virüs saptanmıştır. Bu noktadan hareketle araştırmacılar virüsün ter ve gözyaşında bulunabileceği ve direkt temas yolu ile geçiş gösterebileceği üzerinde durmaktadır [16].

seyretmektedir. Semptomatik hastalık ise genellikle hafif olup ateş, baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları, makülopapuler döküntüler, pürülan olmayan konjunktivit gibi semptom ve bulgular ile karakterizedir.

Gebeler Zika virusu ile gebeliklerinin herhangi bir döneminde karşılaşabilirler. Bu konuda net olarak bilinenler olduğu gibi henüz tam olarak aydınlatılmamış ve üzerinde yoğun çalışmalar yapılan hususlar da mevcuttur. Gebelerin sivrisinek aracılı yada enfekte bir

erkek partner tarafından cinsel yolla enfekte olabildiği açıktır. Gebenin virüsü gebelik süresince veya doğum esnasında bebeğe bulaştırabildiği de bilinmektedir [1] [5] [7-8].

Şekil 5’de gebelerde Zika virüs tespitine yönelik algoritmanın Türkçe’ye uyarlanmış hali görülmektedir [18].



Şekil 5: CDC tarafından önerilen gebelerde Zika virüs tespitine yönelik algoritma

Tanı Yöntemleri:

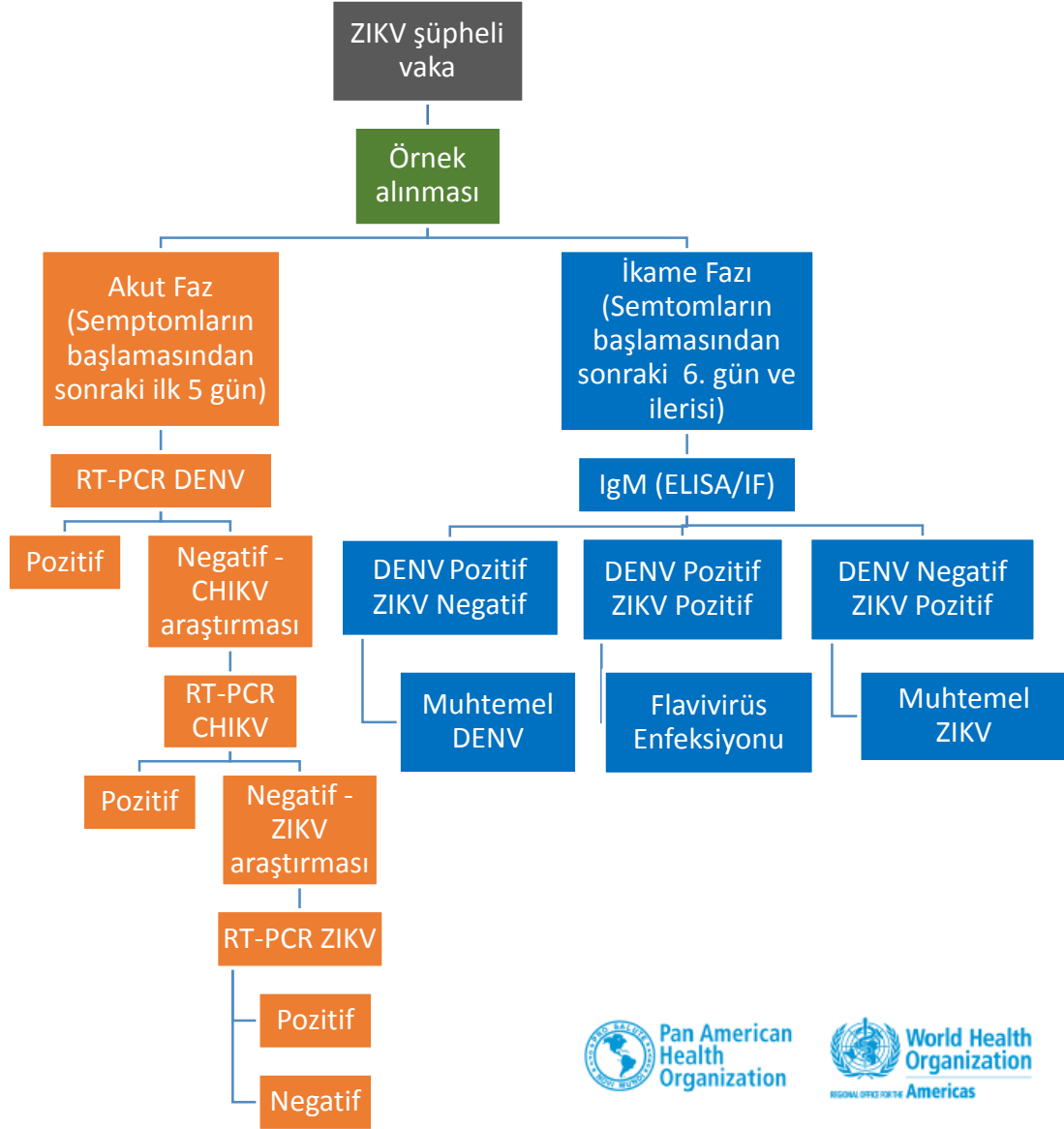
Hastalarda epidemiyolojik anamnezdeki klinik belirtiler ve seyahat öyküsü birlikteliği çok önemlidir. Kesin tanı, serum veya plazmada virüs nükleik asidi ya da virüse spesifik IgM ve nötralizan antikorların bulunmasıyla konur.

Semptomların başlangıcından itibaren bir hafta süresince serumda RT-PCR ile teşhise gidilebilir. Virüs spesifik nötralizan antikorları tespit etmek ve bu antikorların tespiti ile virüsler arasındaki çapraz reaksiyonu ayırt edebilmek için Plak

Redüksiyon Nötralizasyon Testi (PRNT) kullanılmaktadır [5] [19].

Zika virüs hastalığının Dengue ateşi, Chikungunya ateşi, kızamık, kızamıkçık, leptospirozis, sıtma, riketsiyoz, enterovirüs ve adenovirüs enfeksiyonu gibi durumlar ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Şekil 6’da Zika virüsün klinik doğrulanmasına yönelik algoritmanın Türkçe’ye uyarlanmış hali görülmektedir [20].



Şekil 6: Zika virüs hastalığının klinik doğrulamasında önerilen algoritma (ZIKV: Zika virüs, DENV: Dengue virüs, CHIKV: Chikungunya virüs)

Tedavi:

Tedaviye yönelik spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavideki temel prensip semptomatik tedavidir. Hastalara istirahat ve dehidratasyon nedenli kayıpları karşılamak için sıvı alımı önerilmektedir. Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak asetaminofen önerilmekte olup, aspirin ve non-steroid antiinflamatuarın

kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir [5] [21].

Bununla birlikte viral replikasyonun durdurulması ve virüsün neden olduğu nöral hücre ölümünün önüne geçilmesi için inhibitör ajanların geliştirilmesi konusunda çalışmalar devam etmektedir [22].

Korunma yolları:

Zika Virüs Hastalığından korunmaya yönelik bir aşı henüz üretilmemiştir. Korunma, genel önlemler ve gebelere yönelik önlemler olarak 2 kısımda ele alınabilir:

Genel önlemler:

Zika Virüs Hastalığına yakalanmamak için sivrisinek sokmalarının önüne geçilmesi önemlidir. Bu hususta kişisel önlemler olarak riskli bölgelerde uzun kollu elbiseler giyilmesi ve vücudun açıkta kalan bölgelerine güvenilirliği kanıtlanmış repellent uygulanması tavsiye edilmektedir. Çevresel önlemler açısından ise kalın odalarda sineklik bulundurulması ve dışarda kalınıyor ise cibinlik kullanılması, sinekler üzerindeki itici etkisi nedeniyle sarı ampullerin

Zika virüs ve mikrosefali ilişkisi:

Mikrosefali baş çevresinin yaş ve cinsiyete göre iki standart sapmadan daha küçük olduğu nöro-gelişimsel bir bozukluktur. Konjenital olabileceği gibi, yaşamın ilk birkaç yılında da gelişebilir. Konjenital mikrosefalinin ortaya çıkmasına kromozomal bozukluklar, metabolik nedenler, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, iyonize radyasyon gibi genetik ve çevresel etkenler neden olabilir. Yaşamın ilk birkaç yılı içerisinde görülen mikrosefalide ise daha çok enfeksiyonlar (menenjit ve ensefalit), beslenme yetersizliği gibi çevresel nedenler ön plandadır.

Mikrosefali tanısı gebelik esnasında ultrason ile konabileceği gibi doğum sonrasında da konabilir. Ömür boyu devam eden bir gelişimsel bozukluk olup mevcut bir tedavisi bulunmamaktadır.

Mikrosefali bazı kesimlerce konjenital Zika sendromu şeklinde de ifade edilen ve çeşitli klinik tabloları

kullanılması, sineklerin yumurtalarını bırakmaması açısından su birikintilerinin ortadan kaldırılması gibi öneriler sıralanabilir [1] [5].

Gebelere yönelik önlemler:

Gebelere ve gebe kalma düşüncesi olanlara, Zika virus bulaşma riskinin var olduğu bölgelere yapacakları seyahatleri ertelemeleri önerilir. Anne adaylarının hastalık açısından eğitilmesi önemlidir. İnkübasyon periyodu ve en uzun viremi süreleri dikkate alındığında etkene maruz kalanlardan gebelik düşünenlerin minimum 8 hafta beklemeleri önerilmektedir. İlaveten devamlı kondom kullanımının cinsel yolla bulaşma önlemede etkili olduğu belirtilmiştir[1] [5] [19] [23].

barındırabilen genel durumun klinik yansımalarından yalnızca biridir [24]. Bu sendrom mikrosefaliye ek olarak kraniyofasiyal orantısızlık, spasisite, kasılma nöbetleri, irritabilite, beyin sapı anormallikleri, artrogripozis, oküler anomaliler, serebral kalsifikasyon gibi anormal görüntüleme bulguları, kortikal bozukluklar ve ventrikülomegali tablolarını da barındırabilir [25-28].

Zika virüs enfeksiyonundan şüphelenmek için mikrosefali varlığının mutlak bir kriter olarak ele alınmasını doğru bulmayan, konjenital Zika sendromunun mikrosefali olmaksızın da ortaya çıkabileceğini ifade eden görüşler bulunmaktadır [28-29]. Yakın zamanda, bir vaka raporunda gebeliğinin 3. trimesterinde semptomatik hale gelen ve testlerde Zika pozitif olduğu anlaşılan anneden doğan, baş çevresi ve nörolojik muayenesi normal bir yenidoğanda 6. aydan itibaren nöropsikomotor gelişim geriliği, global

hipertoni ve spastik hemipleji geliştiği tespit edilmiştir [30].

Konuyla ilgili olarak CDC, bir medya brifinginde geç başlangıçlı mikrosefali olarak da adlandırılan benzer tablonun, gebeliğin 3. trimesterinde enfekte olmuş annelerden doğan bebeklerde de gözlemlendiğini bildirmiştir [31].

Brezilya ve Fransız Polinezyası'nda görölen Zika salgınlarıyla birlikte santral sinir sistemi anomalilerinin görölme düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir [32-33]. Zika virüsün mikrosefaliye neden olduğuna dair görüşlerin desteklenmesinde özellikle Brezilya'da Nisan 2015'te yaşanan salgından elde edilen veriler öne çıkmaktadır.

Johansson ve arkadaşlarının Zika virüs ve mikrosefali riski üzerine yapmış olduğu çalışmada ilk trimesterde Zika virüs ve mikrosefali birlikteliği açısından güçlü bir ilişki bulunmuşken, 2. ve 3. trimester açısından aynı anlamlılık bulunamamıştır [24]. Nitekim Cauchemez ve arkadaşları, Fransız Polinezyası'ndaki salgına ait seroloji ve sürveyans verilerini kullanarak retrospektif bir çalışma yapmış, 23 aylık bir dönemi kapsayan ve 8 mikrosefali vakasının tanımlandığı bu çalışmada Zika virüs enfeksiyonunun ilk trimesterde risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır [33].

Bunlarla birlikte Zika virüs enfeksiyonunun tüm trimesterlerde mikrosefali riskini artırdığı ve bu riskin özellikle 14 ila 17. haftalarda zirve noktasına ulaştığını bildirenler de olmuştur [34-35].

Rasmussen ve arkadaşları Zika virüs ve doğumsal defektler arasındaki ilişkiyi nedensellik açısından irdeleyen çalışmalarında, etkenlerin teratojen olup olmadıklarını kanıtlamada kullanılan Shepard'ın Kriter Seti'ni kullanmışlardır [36]. Tablo 1'de ilgili kriterlerin Zika virüs

açısından durumunu gösteren tablonun Türkçeye uyarlanmış şekli görölmektedir [36].

Shepard Kriter Setinin yorumlanmasındaki ölçek, 1, 2, 3 veya 1, 2 ve 4 numaralı kriterlerin mutlaka karşılanmış olması, 5, 6 ve 7 numaralı kriterlerin ise zorunlu olmamakla birlikte yerine getirilmiş ise faydalı olacağı şeklindedir [36]. Rasmussen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Zika virüs ile mikrosefali ve diğer santral sinir sistemi anomalileri birlikteliğinin 1, 2 (kısmen), 3, 4 ve 6 numaralı kriterleri karşıladığı, 5 ve 7 numaralı kriterleri karşılamadığı, sonuçlar bir bütün olarak ele alındığında bu çalışmada Zika ile mikrosefali arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir [36].

Brezilya'daki salgından elde edilen verilere karşılık, Kolombiya'daki salgında Zika virüs ve mikrosefali ilişkisi gösterilememiştir.

Zika ve mikrosefali ilişkisini destekleyen çalışmalara rağmen özellikle son dönemde Zika virüsün mikrosefali ile ilişkisini sorgulayan ve konuya şüphyle yaklaşanlar da vardır.

Brezilya'daki salgından sonra meydana gelen diğer salgınlarda elde edilen verilerde görölen farklılıklar ve devam eden bir takım çalışmalar bu şüpheleri desteklemektedir. Yapılan çalışmalardan birisinde çalışma 28 Mart tarihinden önce gebeliğinin bir döneminde Zika ile enfekte olduğu bilinen hastaların durumları 2 Mayıs 2016 tarihine kadar takip edilmiştir. Çalışma kapsamında takibi yapılan 1850 vaka ile birlikte aynı dönemde Zika enfeksiyonunun klinik semptomlarına sahip gebe sayısı toplamda yaklaşık 12,000'dir ve takip süresince hiçbir mikrosefali vakası görölmediği bildirilmiştir [37].

Aynı dönemde klinik olarak herhangi bir semptom göstermeyip sonradan Zika enfeksiyonu birlikteliği gösterilen 4 Zika ve mikrosefali vakası

Tablo 1: Zika ve Mikrosefali ilişkisi'nin Shepard'ın Kriter Seti'ne uyarlanması

Kriter	Yorum
1) Prenatal süreçte bir veya daha çok kere suçlanan ajana maruz kalındığının gösterilmesi	Birtakım vaka raporları, vaka serilerinde ve epidemiyolojik çalışmalarda mikrosefali saptanan ve beraberinde Zika virüs enfeksiyonu semptomları gösteren veya laboratuvar olarak kanıtlanmış vakaların bu etkene ilk trimesterin geç dönemi veya ikinci trimesterin başında maruz kaldıklarının gösterilmiş olması bu kriteri karşılamaktadır.
2) Yeterli örneklem sayısına ulaşmış, pozitif veya negatif taraf tutmaya yönelik unsurların dışlandığı, rölatif riskin 6 veya üzeri olduğu, tercihen prospektif olan 2 veya daha fazla çalışmadan elde edilen tutarlı verilerin bulunması	Brezilya'dan elde edilen veriler, konuyla ilgili yapılmış 2 çalışma ve Fransız Polinezyası'nda yapılan retrospektif çalışma bu kriteri karşılamaktadır.
3) Vakalarda spesifik bir defekt ya da sendrom varlığının olması	Konjenital Zika virüs enfeksiyonu düşünülen vakalar, mikrosefali, diğer ciddi beyin anomalileri, anormal kafa derisi, göz bulguları, artrogripozis, pes ekinovarus gibi fenotipler açısından başarılı şekilde tanımlanmış ve kategorize edilmiştir.
4) Nadir defektlerle ilişkili nadir çevresel maruziyet birlikteliği varlığı	Mikrosefaliye sahip fetüs ve infant annelerinin Zika virüs enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelere periyodik ziyaretler gerçekleştirmiş olması nadir maruziyet kriterini karşılamaktadır, mikrosefalinin Amerika'da 10,000 canlı doğumda 6 gibi bir sıklığa sahip olması da nadir görülen bir defekt olma kriterini karşılamaktadır.
5) Deney hayvanlarında maruziyete bağlı gözlenen bulguların varlığı	Gebe deney hayvanlarında benzer sonuçlar veren böyle bir çalışma yoktur.
6) Biyolojik olarak anlamlı bir ilişki olması	Zika virüsün nöral progenitör hücreleri enfekte ettiği ve akabinde hücre ölümü veya anormal hücre proliferasyona neden olduğu gösterilmiş olup, mikrosefalili fetüs ve infantların beyinlerinde virüsün canlı formu ve immünohistokimyasal olarak viral RNA tespit edilmiştir.
7) Deney ortamında da ajanın benzer nitelikte davrandığının gösterilmesi	Bu konuda elde kabul edilebilir bir veri bulunmamaktadır.

bildirilmiş ve bu vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kolombiya'da enfeksiyondan etkilenen toplam gebe sayısının 60,000 civarında olduğu ve bunların 20,000'inin doğumla sonuçlanması beklendiğinde 4 Zika ve

mikrosefali vakasının beklenenden fazla olmadığı kabul edilmiştir. Bunun nedeni, genel olarak belirlenen mikrosefali oranının alt sınırı olan 10,000'de 2 oranı ile hesaplandığında 4 vaka beklenmesindedir [37].

Bu tespitler ışığında, New England Complex Systems Institute (NECSI) Brezilya'daki mikrosefali vakalarının yeniden ele alınması gerektiğini belirtmektedir. Brezilya'daki tabloyla ilgili bir diğer ihtimal de bu vakaların görüldüğü bölgede sivrisinek larvalarıyla mücadele için kullanılan ve içme sularında da bulunabilen bir pestisid olan pyriproxyfenin mikrosefaliye neden olabileceğidir. Pyriproxyfen bir vitamin A analogu olan retinoik asid ile çapraz reaksiyon verebilen ve mikrosefali etyolojisinde rol alan bir etken olarak bilinmektedir [37].

Zika virüs enfeksiyonlarının mikrosefali başta olmak üzere doğum defektleriyle olan ilişkisi, bilim insanlarının

dikkatini çekmeyi başarmış, üzerinde halen yoğun çalışmaların devam ettiği önemli ve güncel bir konudur. Gebelikte geçirilen Zika virus enfeksiyonu sıklığı, gebelerin Zika virüs enfeksiyonlarına karşı duyarlılıkları ve enfeksiyonun şiddetinin gebe olmayanlara göre durumu, virüsün anneden fetusa geçme yüzdesi, enfekte olmuş fetusta doğumsal defekt gelişme sıklığı, virüsün gebeliğin hangi döneminde fetusa zarar verdiği, enfekte fetusun doğum eyleminde meydana getirebileceği değişiklikler, annenin enfekte olma şeklinin fetusa yansımadaki farklılıklar, gestasyonel yaşa özel mikrosefali riskinin belirlenmesi konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği, Uzman Görüşü, Zika Virüs ve Gebelik. 2016.
2. Centers for Disease Control and Prevention, P.H.I.L.P., Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Image Library (PHIL) <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=20541> 2016 Erişim Tarihi: 01/11/2016
3. World Health Organization - History of Zika Virus <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/> Erişim Tarihi: 01/11/2016
4. Centers for Disease Control and Prevention, Transmission of Zika Virus, <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika-transmission-infographic.pdf> 2016 Erişim Tarihi: 01/11/2016
5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu - Zika Virüs Hastalığı Bilgilendirme ve Vaka Yönetim Rehberi 2016.
6. Kraemer, M.U., et al., The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*, 2015. 4: p. e08347.
7. Besnard, M., et al., Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*, 2014. 19(13): p. 20751.
8. Centers for Disease Control and Prevention - Transmission & Risks <http://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html> 2016 Erişim Tarihi: 01/11/2016
9. Foy, B.D., et al., Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*, 2011. 17(5): p. 880-2.
10. World Health Organization, Prevention of sexual transmission of Zika virus, Interim guidance update 6 September 2016 WHO/ZIKV/MOC/16.1 Rev.3. 2016.
11. Prisant, N., et al., Zika virus in the female genital tract. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016. 16(9): p. 1000-1001.
12. Nicastri, E., et al., Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Eurosurveillance*, 2016. 21(32).
13. Musso, D., et al., Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology*, 2015. 68: p. 53-55.
14. Rozé, B., et al., Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill*, 2016. 21(9).
15. Gourinat, A.-C., et al., Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*, 2015. 21(1): p. 84-6.

16. Swaminathan, S., et al., *Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission*. *New England Journal of Medicine*, 2016.
17. European Centre for Disease Prevention and Control, *Zika Virus Infection, Clinical features and sequelae*, http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/pages/factsheet_health_professionals.aspx 2016 Erişim Tarihi: 01/11/2016
18. Prevention, C.f.D.C.a., *Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak, United States, 2016 Weekly / January 22, 2016 / 65(2);30–33*, <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/figures/m6502e1f.gif> Erişim Tarihi: 01/11/2016
19. Petersen, E.E., *Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak—United States, 2016*. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2016. 65 Erişim Tarihi: 01/11/2016
20. Pan American Health Organization, *Algorithm for detecting Zika virus*, http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30176&Itemid=270 2016 Erişim Tarihi: 01/11/2016
21. Centers for Disease Control and Prevention - *Zika Treatment* <http://www.cdc.gov/zika/symptoms/treatment.html> 2016.
22. Xu, M., et al., *Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen*. *Nature medicine*, 2016. Erişim Tarihi: 01/11/2016
23. CDC, *Guidelines for Travelers Visiting Friends and Family in Areas with Chikungunya, Dengue, or Zika* <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/travelers-vfr-chikungunya-dengue-zika> 2016, Centers for Disease Control and Prevention. Erişim Tarihi: 01/11/2016
24. Johansson, M.A., et al., *Zika and the Risk of Microcephaly*. *New England Journal of Medicine*, 2016.
25. Costello, A., et al., *Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection*. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016. 94(6): p. 406-406A.
26. Ventura, C.V., et al., *Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection*. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 2016. 79(1): p. 1-3.
27. van der Linden, V., et al., *Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study*. *bmj*, 2016. 354: p. i3899.
28. *More Than Microcephaly: Congenital Zika Syndrome*. *Medscape*. Sep 21, 2016.
29. Ventura, C.V., et al., *Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly*. *The Lancet*, 2016.
30. Oliveira, D.B., et al., *Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection*. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(12): p. 1202-1204.
31. B., G., *New Zika Threat to Infants: Late-Onset Microcephaly*. *Medscape*. Aug 11, 2016. WebMD.
32. de Oliveira, W.K., *Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—Brazil, 2015*. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2016. 65.
33. Cauchemez, S., et al., *Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study*. *The Lancet*, 2016. 387(10033): p. 2125-2132.
34. Faria, N.R., et al., *Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings*. *Science*, 2016. 352(6283): p. 345-349.
35. Brasil, P., et al., *Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report*. *New England Journal of Medicine*, 2016.
36. Rasmussen, S.A., et al., *Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality*. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(20): p. 1981-1987.
37. Yaneer Bar-Yam, D.E., Raphael Parens, Alfredo J. Morales, Fred Nijhout, *Is Zika the cause of Microcephaly? Status Report - New England Complex Systems Institute*. 2016.