

YENİ BİR KÜRESEL TEHDİT: ZİKA VİRÜS İNFEKSİYONLARI

Salih Atakan NEMLİ, Tuna DEMİRDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Zika virüs (ZİKV), *Flaviviridae* ailesi *Flavivirus* genusuna mensup bir arbovirüstür. İlk olarak Uganda'da 1947 yılında insan dışı primatlar da keşfedilmiştir. Genellikle başta *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* olmak üzere *Aedes* türü sivrisineklerin ısırıklarıyla bulaşır. Sebep olduğu hastalık nonspesifik bulgularla seyreder, yakın ilişkili oldukları Dengue ve Chikugunya gibi virüs enfeksiyonları ile benzerlik gösterebilir. İlk olarak Mayıs 2015'te Brezilya'da bildirildikten sonra hızla yayılması, mikrosefali ve çeşitli nörolojik bozukluklarla doğan bebek sayılarında anlamlı artışların saptanması nedeniyle dünya çapında dikkatleri üzerine çekmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) 1 Şubat 2016'da ZİKV'ü küresel çapta bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiştir. Bu derlemede ZİKV enfeksiyonunun güncel epidemiyolojisinin, bulaş yollarının, klinik özelliklerinin, tanısında kullanılan yöntemlerin ve enfeksiyondan korunma önlemlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: flavivirüs, mikrosefali, pandemi, zika virüs

SUMMARY

Novel Global Threat: Zika Virus Infections

Zika virus (ZIKV) is an emerging arbovirus in the genus *Flavivirus* of the family *Flaviviridae*. ZIKV was first discovered from a nonhuman primate in Uganda in 1947. It is usually transmitted via the bite of different species of *Aedes* mosquitoes particularly *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. The clinical presentation of disease is nonspecific and shows similarity with other close related viral diseases such as Dengue and Chikugunya. ZIKV has taken attention worldwide due to its rapid spread since it was reported in May 2015 in Brazil and significant increase in numbers of newborns with congenital anomalies such as microcephaly and neurological disorders. Thus the World Health Organization (WHO) declared ZIKV as a global public health emergency on 1st February 2016. In this review, it's aimed to describe current epidemiology, transmission routes, clinical characteristics, diagnosis and preventive measures of Zika virus infection.

Keywords: flavivirus, microcephaly, pandemic, zika virus

GİRİŞ

Zika virüs (ZİKV), Flaviviridae ailesi Flavivirüs genusuna ait artropod kaynaklı bir virüstür⁽⁵⁶⁾. Flavivirüs genusunda ZİKV dışında Batı Nil virüsü, sarıhumma, Dengue, Saint Louis virüsü gibi pek çok tür bulunmaktadır⁽⁷⁹⁾. Yakın zamana kadar çok fazla bilinmeyen, sıklıkla sporadik olgular halinde bildirilen ZİKV enfeksiyonları, son yıllarda Okyanusya⁽¹¹⁾ ve Latin Amerika'da⁽⁶⁹⁾ oluşturduğu salgınlar, sebep olduğu ciddi nörolojik komplikasyonlar ve kon-

jenital anomaliler nedeniyle tüm dünyanın ilgisini üzerinde toplamıştır. Özellikle Brezilya'da ZİKV enfeksiyonu ile yenidoğanlarda artan mikrosefali olgularının ilişkisini bildiren çalışmalar küresel çapta endişelerin artmasına sebep olmuştur^(9,71). Ocak 2016'da El Salvador hükümeti, ZİKV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen mikrosefali olgularındaki artış nedeniyle, ülkede iki yıl boyunca gebeliklerin ertelenmesi çağrısında bulunmuştur⁽³⁹⁾. ZİKV epidemisinin hızla Amerika ve Avrupa kıtasına yayılması, yenidoğanlarda giderek artan sayıda ZİKV iliş-

kili mikrosefali olgularının görülmesi nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO), 1 Şubat 2016'da ZIKV epidemisini küresel bir acil durum olarak ilan etmiştir⁽⁷⁸⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

ZIKV ve diğer pek çok arbovirüslerin keşfi 1914-1970 yılları arasında Uganda'da sarıhumma üzerine yapılan ve Rockefeller Vakfı tarafından desteklenen çalışmalar sayesinde gerçekleşmiştir^(20,21,56,72). Uganda'da Zika ormanlarında, 1947 yılında ilk olarak makaklarda, 1948 yılında da *Aedes africanus* cinsi sivrisineklerde güne kadar tanımlanmamış yeni bir virüs izole edilmiştir. Yapılan çapraz nötralizasyon ve kompleman fiksasyon testlerinde bu virüsün sarıhumma, Dengue gibi diğer nörotrop virüslerden farklı bir virüs olduğu kanıtlanmıştır⁽²⁰⁾. İnsanlarda zika virüs enfeksiyonuna ait serolojik kanıtlar ilk kez 1952 yılında Uganda'da saptanmıştır^(20,22). Virüs ise ilk kez 1954 yılında Nijerya'da klinik bulguları olan 10 yaşında bir kız çocuğunda izole edilmiştir⁽⁴⁹⁾. ZIKV enfeksiyonları uzun yıllar boyunca sporadik olgular halinde bildirilmiş, Tayland⁽⁶⁷⁾, Malezya⁽⁵⁰⁾, Uganda⁽³⁵⁾, Nijerya⁽²⁶⁾, Endonezya⁽⁶³⁾ gibi dünyanın pek çok bölgesinde ZIKV enfeksiyonuna ait serolojik kanıtlara rastlanmıştır. Bununla beraber Nisan 2007'deki ilk büyük salgına kadar dünyada sadece 14 ZIKV enfeksiyonu olgusu bildirilmiştir. Afrika ve Asya kıtasındaki olgulardan sonra bilinen ilk salgın 2007 yılında Mikronezya'ya ait Yap adalarında görülmüştür. Birkaç adadan oluşan eyalette yaklaşık 5,000 kişi (nüfusun % 73'ü) bu salgından etkilenmiştir. En sık ateş, artralji, döküntü, konjonktivit gibi bulguların izlendiği salgında enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış, hemorajik komplikasyonlar veya ölüm izlenmemiştir⁽²³⁾. Ekim 2013'de Fransız Polinezyası'nda Dengue ateşi benzeri semptomlar ve döküntüyle başvuran hastalarda yapılan serolojik ve moleküler testlerde etkenin ZIKV olduğu saptanmış, salgında yaklaşık 19,000 şüpheli olgu tanımlanmıştır^(11,58). Bu salgında ilk kez olguların az bir kısmında ciddi nörolojik ve otoimmün komplikasyonlar izlenmiş ancak, enfeksiyonla ilişkili ölüm gözlenmemiştir^(40,62). Asemptomatik veya hafif

seyirli olan ve sağlık kuruluşlarına başvurmayan hastalarla beraber yaklaşık 30,000 kişinin (nüfusun % 11.5'i) salgından etkilendiği tahmin edilmektedir⁽⁸⁶⁾. Sonrasında Yeni Kaledonya, Cook adaları, Paskalya adası, Vanuatu ve Solomon Adaları gibi diğer Pasifik adalarında da ZIKV epidemileri bildirilmiştir⁽⁵⁵⁾.

Brezilya'da ilk yerli ZIKV enfeksiyonu olguları 2015 yılının başlarında görülmeye başlanmıştır. Dengue ateşi için endemik bir bölgede yaşayan bazı hastalarda hafif ateş, konjonktivit, döküntü, artralji gibi yakınmalar saptanmış, yapılan moleküler ve serolojik testler Dengue ve Chikungunya virüs enfeksiyonu için negatif olarak bulunmuştur. Yapılan moleküler testler hastalarda ZIKV enfeksiyonunu doğrulamıştır⁽⁸⁰⁾. Virüs kısa zamanda hızla yayılarak Ekim ayına kadar en az 14 eyalette görülmüş, Aralık ayında yaklaşık 1.3 milyon insanın salgından etkilendiği tahmin edilmiştir^(36,87). ZIKV enfeksiyonlarındaki artışa ile paralel olarak yenidoğanlarda nörolojik anomali olgularında dikkat çekici bir artış izlenmiştir. Brezilya Sağlık Bakanlığı tarafından Ekim 2015 - Nisan 2016 tarihleri arasında yenidoğanlarda toplamda 6,906 şüpheli mikrosefali veya nörolojik malformasyon olgusu bildirilmiştir. Bu olguların 1,046'sının kanıtlanmış konjenital malformasyon olduğu, diğerlerinin araştırılmaya devam edildiği belirtilmiştir. Olgu sayıları geçmiş dönemlerle karşılaştırıldığında mikrosefali olgularında beklenmeyen artışlar olduğunu göstermektedir. Brezilya dışındaki diğer ülkelerde de virüs hızla yayılım göstermiştir. Amerika kıtasında 2015 yılından bu yana toplamda 34 ülke ve bölgede ZIKV enfeksiyonu bildirilmiştir^(79,81).

Avrupa kıtasında ilk vaka Kasım 2013'te Almanya'dan bildirilmiştir. Tayland'dan dönen ve Dengue ateşi benzeri klinik bulguları olan bir Alman turistte ZIKV enfeksiyonu saptanmıştır. Hastadan alınan serum örneklerinde anti ZIKV IgM, IgG ve ZIKV nötralizan antikorların varlığı gösterilmiştir⁽⁷⁴⁾. Almanya'nın dışında Fransa⁽⁵¹⁾, İtalya⁽⁴⁾, İspanya⁽³⁾, Hollanda⁽⁷⁶⁾ gibi ülkelerde epidemik bölge kaynaklı import vakalar bildirilmiştir. İsviçre'den bildirilen, Brezilya'ya seyahat öyküsü olan grip benzeri şikayetlerle başvuran bir olguda Dengue NS1 antijen pozitif saptanmış, ancak Dengue virüs IgG ve PCR negatif

bulunması üzerine yapılan serolojik, moleküler testlerle olgunun ZIKV infeksiyonu olduğu kanıtlanmıştır⁽³²⁾. Avrupa Hastalık Kontrol Dairesi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), 7 Nisan itibarıyla Avrupa kıtasında 17 ülkede, tamamında epidemik bölgelere seyahat öyküsü olan 23'ü gebe olmak üzere 359 olgu saptandığını bildirmiştir⁽²⁵⁾. ZIKV infeksiyonunun endemik olarak görülmediği Amerika⁽³⁰⁾, Japonya⁽⁴⁴⁾, Avustralya⁽⁴⁵⁾ gibi ülkelerde de import vakalar bildirilmiştir.

ZIKV infeksiyonlarının hızla neden birden küresel bir pandemi haline geldiği konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Bir görüşe göre Orta ve Doğu Pasifik'te sıcaklık artışlarına sebep olan "El Nino", Latin Amerika kıtasında yağış paternlerinde değişikliklere neden olarak sivri sineklerin çoğalması ve yayılımı için uygun bir ortam oluşturmuş, böylece ZIKV infeksiyonlarının yayılımını kolaylaştırmış olabilir⁽¹⁴⁾. ZIKV üzerinde yapılan moleküler genetik çalışmalar, Flavivirüslerde çok rastlanmayan bir şekilde genomda bazı yeniden yapılanmalar olduğunu göstermiştir. Bazı *Aedes* türlerine karşı adaptif bir yanıt olarak, E proteinin N-glikozilasyon bölgesinde tekrarlayan eklenmeler, kayıplar saptanmıştır⁽²⁷⁾. Benzer şekilde 2007 yılında İtalya'da görülen Chikungunya virüs salgınında, E1 geninde spesifik bir mutasyon gözlenmiştir. Bu mutasyonun *Aedes albopictus*'a adaptasyonu arttırarak, bulaşın hızlanmasına sebep olduğu düşünülmektedir⁽⁷⁾. ZIKV'de de bu tür mutasyonların infektiviteyi ve bulaşı arttırabileceği öne sürülmektedir. Virüsün mutasyonlar sonucu insanlara adaptasyonunun artışıyla, daha yüksek düzeyde viremi oluşabilir. Yüksek viremi düzeylerinin bulaşın artışına sebep olabileceği öne sürülmektedir. Yüksek düzey viremi aynı zamanda transplasental geçişi ve yenidoğanlarda görülen anomalileri açıklayabilir⁽⁷⁷⁾. Başka bir teoriye göre, virüsün endemik olduğu bölgelerde, insan topluluklarında ZIKV'e karşı gelişmiş olan immünite, büyük çaplı epidemilerin oluşmasını engellemektedir. Ulaşım imkânlarının artışı ve uluslararası seyahatlerin kolaylaşması, ZIKV açısından naif topluluklarla virüsün temasını sağlamış, epidemilerin görülmesine sebep olmuş olabilir⁽⁶¹⁾.

VIROLOJİ

Zikavirüs, Flaviviridae ailesi Flavivirüs genusundan, 40 nm çapında, pozitif polariteli, tek iplikçikli bir RNA virüsüdür⁽⁴³⁾. Flaviviridae ailesinde, Sarıhumma virüsü, Dengue virüsü, Japon ensefaliti virüsü, kene kaynaklı ensefalit virüsü, Batı Nil virüsü, St. Louis ensefaliti virüsü ve Murray Vadisi virüsü gibi insanlar için patojen olan 70'ten fazla virüs bulunmaktadır⁽⁴²⁾. Genomu diğer flavivirüslerle benzer şekilde, kapsid (C), membran prekürsörü (prM), zarf (E) proteinlerinden oluşan üç yapısal protein ve yedi yapısal olmayan proteinden (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5) oluşan bir poliprotein kodlar⁽¹⁾. Yakın ilişkide oldukları Dengue ateşi, Batı Nil, Japon ensefaliti, Sarıhumma virüsü gibi virüslerle coğrafi dağılım, ekolojik özellikler, klinik şekiller açısından benzerlik gösterir, serolojik çapraz reaksiyonlar tanıda zorluklara sebep olabilir^(6,12).

ZIKV üzerine yapılan ilk filogenetik çalışmalarda NS5 kodlayan genin sekanslanması sonucu Doğu Afrika (Uganda suşu), Batı Afrika (Senegal suşu) ve Asya (2007 Yap salgını suşu) olmak üzere üç farklı ZIKV alt türü tanımlanmıştır. Asya suşlarının, diğer iki grupla ilişkili olmakla beraber, Güneydoğu Asya ve Pasifik kökenli ortak bir atadan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır⁽⁴⁶⁾. Açık okuma alanlarının (ORF) nükleotid sekanslanması yöntemi ile yapılan başka bir çalışmada ise Asya (Malezya, Yap, Kamboçya suşları) ve Afrika (Nijerya, Senegal, Uganda suşları) olmak üzere iki ana alt grup tanımlanmıştır⁽³³⁾. Amerika kıtasından elde edilen suşların değerlendirildiği bir çalışmada ise bu suşlarla Fransız Polinezyası'ndan elde edilen suşlar arasında % 99'un üzerinde nükleotid benzerliği saptanmıştır. Bu suşlar Asya genotipi içinde "Batı Yarımküre grubu"nu oluşturmaktadır⁽⁴⁷⁾.

PATOGENEZ

ZIKV infeksiyonunun patogenezi konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. Geçmiş dönemde yapılan çalışmalar virüsün belli koşullarda nörotropizm gösterdiğini ortaya koymuştur. Deneysel çalışmalarda farelerin intraserebral inokülasyona duyarlı oldukları gösterilmiştir. İnfekte edilen farelerde, nöronal dejenerasyon,

hücrel infiltrasyonun eşlik ettiği ensefalit geliştiği gözlenmiştir⁽²²⁾. ZIKV ile infekte bir fetüsten alınan örneklerde beyin dokularında diffüz astrogliozis, aktive mikroglia ve makrofaj varlığı gösterilmiştir. Beyinde yaygın kalsifikasyonlar, serebellum tutulumu, beyin sapı spinal kordda Wallerian dejenerasyonla uyumlu görünüm saptanmıştır⁽⁵⁴⁾.

Ciltte dermal fibroblastlar, epidermal keratinositler, immatür dentritik hücreler ZIKV infeksiyonunun patogeneğinde önemli rol oynar. DC-SIGN, AXL, Tyro3, TIM-1 gibi giriş/adezyon molekülleri virüsün hücre içine girişini sağlar. "Toll-like receptor" 3 (TLR3), RIG-I, MDA5 ve OAS2, ISG15, MX1 gibi interferon ile uyarılan bazı genlerin transkripsiyonlarında artışlar izlenir. Tip 1 ve 2 interferonların antiviral etkilerine karşı duyarlıdır. Fibroblastların ZIKV ile infeksiyonu sonucunda otofagozom oluşumu gözlenir⁽³⁴⁾.

ZIKV infeksiyonu sırasında gelişen sitokin yanıtını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada akut fazda IL-1b, IL6, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, interferon gama ilişkili protein-10 (IP-10) düzeylerinde artışlar saptanmıştır. Sitokin düzeylerindeki artışların ilerleyen dönemlerde de devam ettiği gözlenmiştir. İyileşme döneminde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu gösterilmiştir⁽⁷³⁾.

BULAŞ

SİVRİSİNEK KAYNAKLI BULAŞ

ZIKV, diğer flavivirüslerle benzer şekilde insanlara primer olarak infekte sivrisinek sokmasıyla bulaşır. Bulaşta en önemli kaynak *Aedes aegypti* ve *A.albopictus* cinsi sivrisineklerdir. Bu sivrisinekler aynı zamanda Dengue, Chikungunya ve sarıhumma gibi diğer arbovirüs infeksiyonları için de vektör olarak rol oynar⁽¹⁵⁾. Sivrisinekler infekte kişileri sokarak virüsü alır. İnfekte sivrisinekler diğer insanları sokarak virüsün yayılmasına neden olurlar.

Afrika ve Asya'da ZIKV doğal ortamda, sinekler ve insan dışı primatlar arasında dolaşma uğrar. Asya'da virüsün doğal ortamdaki

hayat döngüsü konusundaki bilgiler ise sınırlıdır. Bu döngüde *A.africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* ve *Aedes taylori* cinsi *Aedes* sivrisinekler rol oynamaktadır⁽⁶⁶⁾.

A.aegypti Latin Amerika ve Karayipler'de görülen ZIKV infeksiyonlarında en önemli vektördür⁽⁴⁸⁾. Az miktardaki su birikintilerinde kolayca üreyebilir. Gün içinde oldukça hareketli olmakla beraber, akşam karanlığında, gün doğumunda, bulutlu havalarda daha aktiftir. Kökeni Afrika'dır, ancak günümüzde tropikal ve subtropikal iklim kuşağında sıklıkla bu sivrisineklerle rastlanılmaktadır⁽¹⁴⁾. Yaşam süreleri yaklaşık olarak 2-4 haftadır. Yumurtaları kuru ortamlarda uzun süre canlı kalabilir. Dişi sivrisinekler yaşamları boyunca virüsle infekte kalır. Erkek sivrisineklerde de ZIKV gösterilmiştir. Bu nedenle virüs sivrisinekler arasında vertikal olarak da bulaşabilmektedir⁽¹⁹⁾.

SİVRİSİNEK DIŞI BULAŞ

ZIKV diğer arbovirüsler gibi primer olarak sivrisinek ısırıklarıyla bulaşmakla beraber potansiyel olarak cinsel ilişki⁽²⁴⁾, kan transfüzyonu⁽⁵⁷⁾, perinatal yol⁽⁸⁾ gibi yollarla da bulaşabilir. Hastalardan elde edilen idrar⁽¹⁸⁾, tükürük⁽⁴⁾, anne sütü⁽²⁴⁾, amniyotik sıvı⁽⁸⁾, plasental dokularda⁽⁵²⁾ ZIKV saptanmıştır.

ZIKV salgını sırasında mikrosefali olgularında saptanan artış, virüsün perinatal yolla bebeğe bulaşı konusunda endişeleri arttırmış, dikkatlerin bu konu üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Virüsün perinatal olarak transplasental yolla, doğum sırasında, emzirmeyle veya anneyle bebeğin yakın temasıyla bulaşabileceği düşünülmektedir. Fransız Polinezyası'nda 2013 yılında yaşanan salgında iki olguda ZIKV infeksiyonunun perinatal olarak bulaştığı bildirilmiştir. Aynı zamanda olguların anne sütünde viral RNA pozitif saptanmıştır. Ancak virüsün anne sütüyle bulaştığına dair bir kanıt rastlanmamıştır⁽⁵⁾. Amerikan Hastalık Kontrol Dairesi (CDC), gebelik sırasında ZIKV infeksiyonu ile ilişkili olarak bebeklerde ağır nörolojik sekel riski nedeniyle gebelerin veya gebelik planlayanların ZIKV infeksiyonlarının aktif olarak görüldüğü ülkelere seyahatlerini ertelemelerini önermektedir⁽⁶⁵⁾.

ZIKV infeksiyonlarının cinsel yolla bula-

şabildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. İnfeksiyonun epidemik olarak görüldüğü yerlere seyahat öyküsü olan kişilerin cinsel partnerlerinde ZIKV infeksiyonu olguları bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Hastalardan alınan semen örneklerinde virüs yüksek düzeylerde ve kanda negatifleştikten haftalar sonra bile pozitif olarak saptanabilmektedir. Atkinson ve ark.⁽²⁾ bir olguda ZIKV infeksiyonu sonrası 62. günde semende ZIKV-RNA'yı pozitif saptamıştır. Foy ve ark.⁽³⁰⁾ 2008 yılında Senegal'e seyahat öyküsü olan bir hastada ZIKV infeksiyonuna ait bulgular saptamış, birkaç gün sonra da herhangi bir seyahat öyküsü olmayan eşinde de benzer şikayetlerin geliştiğini gözlemlemiştir. Seyahat sonrası cinsel ilişki tarifleyen hastada olası bulaş yolunun cinsel ilişki olduğu düşünülmüştür. Kanda serolojik olarak ZIKV infeksiyonu kanıtlanmış, ancak semende ZIKV çalışılmamıştır. ECDC bulaş olasılığı nedeniyle ZIKV'nin endemik olduğu bölgelerden dönenlerin semen donasyonunu 28 gün ertelemelerini önermektedir⁽⁸⁴⁾.

Dengue ve Batı Nil virüsü gibi arbovirüslerin kan transfüzyonuyla bulaşabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾. Benzer yapıda ve benzer epidemiyolojik özelliklere sahip olan ZIKV için de bu risk bulunmaktadır. Fransız Polinezyası'ndaki salgın sırasında 2013-2014 yılları arasında kan donörlerinden alınan örneklerin % 2.8'inde ZIKV RNA pozitif saptanmıştır. ZIKV RNA'nın pozitif saptandığı 42 olgunun 11'inde izlemde semptomatik infeksiyon gelişmiştir⁽⁵⁷⁾. Kan ürünlerinin ZIKV açısından taranması için günümüzde onaylanmış bir yöntem bulunmaktadır. Bu nedenle güvenli kan transfüzyonu için kan ürünlerinde çeşitli inaktivasyon yöntemleri kullanılabilir. Bununla beraber Cunha ve ark.⁽¹⁷⁾ transfüzyon ilişkili ilk ZIKV infeksiyonu olgusunu Brezilya'dan bildirilmiştir.

KLİNİK BULGULAR

ZIKV infeksiyonlarının büyük bir kısmı (yaklaşık % 80'i) asemptomatik olarak seyrederek. İnkübasyon süresi genellikle 3-12 gün arasında değişmektedir. Hastalık seyrinde en sık görülen semptomlar ateş, artralji, miyalji, makülopapüller döküntü, non-pürülan konjonktivit olarak bildirilmektedir. Döküntüler genellikle kaşıntılıdır, yüzden başlayarak ekstremitelere doğru

yayılır. Artralji, en sık el ve ayaklardaki küçük eklemleri tutar, eklem çevresinde şişlik izlenebilir. Bunların dışında iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, boğaz ağrısı, retro-orbital ağrı, el ayası – ayak tabanında yanma hissi, vertigo gibi bulgular saptanabilir^(31,61) (Tablo 1).

Semptomatik hastaların büyük bir kısmında hastalık kendi kendini sınırlayıcı tarzda seyreder. Klinik bulgular genellikle birkaç gün içerisinde geriler ancak artralji yakınması bir aya kadar devam edebilir⁽⁷⁹⁾. Dengue virüsü infeksiyonlarından farklı olarak lökopeni, trombositopeni ve hemorajik komplikasyonlar oldukça nadir olarak görülür^(30,41). Pasifik ve Amerika kıtasındaki salgınlarda Guillain-Barré sendromu (GBS), meningoensefalit, akut miyelit gibi nörolojik komplikasyonlarla ZIKV infeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır⁽⁶⁶⁾. Hastalarda hematüri, dizüri, perineal bölgede ağrı, hematospermi gibi genitoüriner sisteme ait semptomlara rastlanabilmektedir⁽⁶⁰⁾.

Laboratuvarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde belirgin bir anormallik izlenmez. Bazı hastalarda ılımlı ve geçici bir lökopeni, nötropeni, lenfopeni, monositoz, trombositopeni saptanabilir. Biyokimyasal parametrelerde bakıldığında transaminaz, laktatdehidrogenaz, gama-glutamil transferaz, fibrinojen, ferritin değerleri yükselebilir. Viremi sırasında C-reaktif protein, sedimentasyon yüksekliği saptanabilir⁽¹³⁾.

Tablo 1. Semptomatik Zika virüs infeksiyonunda saptanabilen bulgular.

Ateş
Artralji
Makülopapüler döküntüler
Non-pürülan konjonktivit
Gastrointestinal bulgular (karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma vb.)
Retro-orbital ağrı
El-ayakta yanma hissi
Vertigo

KOMPLİKASYONLAR

NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Brezilya, diğer Güney Amerika ülkeleri ve Pasifik'teki salgınlarda, ZIKV infeksiyonu ile nörolojik komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır⁽⁸²⁾. Fransız Polinezyası'nda 2013 yılında yaşanan salgında 42 olguda GBS

Tablo 1. Semptomatik Zika virüs infeksiyonunda saptanabilen bulgular.

Klinik Kriterler

Aşağıdakilerden bir veya birden fazlasının bulunması

- Akut gelişen ateş (Ölçülmüş veya bildirilmiş)
- Makülopapüler döküntü
- Artralji
- Konjonktivit
- Gebelik komplikasyonu
 - o Hastalıkla uyumlu klinik bulguları ve/veya epidemiyolojik risk faktörleri olan bir annede fetüs kaybı gelişmesi **VEYA**
 - o Maternal risk faktörleriyle beraber in utero mikrosefali ve/veya intrakraniyal kalsifikasyon saptanması
- Başka bilinen bir etiyolojik sebeple ilişkisi saptanamayan Guillain-Barré sendromu

Epidemiyolojik Bağlantı

- ZIKV bulaşının olduğu bilinen bir ülkeye veya bölgeye seyahat **VEYA**
- Laboratuvarca doğrulanmış bir ZIKV infeksiyonu olgusuyla cinsel temas **VEYA**
- Bulgular gelişmeden önce 30 gün içerisinde kan veya kan ürünleri alınması **VEYA**
- Bulgular gelişmeden önce 30 gün içerisinde organ transplantasyonu yapılması **VEYA**
- Kesin veya olası vaka ile zaman ve mekân ilişkisi içinde olma

Vaka Tanımlamaları

Olası Vaka

Klinik kriterleri karşılayan **VE**

- ZIKV bulaşının devam ettiği bir bölgede ikamet etme veya seyahat öyküsü bulunması **VEYA**
- ZIKV infeksiyonuna ait laboratuvar kanıtı olan bir kişiyle direkt epidemiyolojik bağlantı olması (cinsel temas, in utero veya perinatal bulaş, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu vb.) **VEYA**
- Kesin veya olası vaka ile zaman ve mekân ilişkisi içinde olma

VE aşağıdaki laboratuvar kriterlerinin karşılanması:

- Serumda veya beyin omurilik sıvısında (BOS) özgül ZIKV IgM antikor pozitifliği **VE**
- Dengue virüs özgül IgM antikor negatifliği **VE**
 - o Nötralizan antikor testi uygulanmamış **VEYA**
 - o Maruziyetin olduğu bölgede ZIKV ve Dengue veya diğer endemik flavivirüsler arasında nötralizan antikorlarda 4 kattan daha az farklılık olması

Kesin Vaka

Klinik kriterleri karşılayan **VE**

ZIKV infeksiyonuna ait laboratuvar kanıt olması

- Kültürde ZIKV'ün üretilmesi, viral antijen veya viral RNA'nın serum BOS, doku veya diğer örneklerde (amniyotik sıvı, idrar, semen, tükürük vb.) saptanması **VEYA**
- Serum veya BOS'da özgül ZIKV IgM antikor pozitifliğiyle birlikte maruziyetin olduğu bölgede ZIKV nötralizan antikor titrelerinin, Dengue veya diğer endemik flavivirüslere oranla 4 kat veya daha yüksek olması

bildirilmiştir. GBS, tüm olgularda, ZIKV infeksiyonuna ait bulguları takiben gelişmiş, insidansın 20 kattan fazla arttığı gözlenmiştir⁽⁵⁸⁾. Yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, geçirilmiş ZIKV infeksiyonu öyküsünün GBS riskini 34 kattan fazla arttırdığı gösterilmiş, olgularda akut motor aksonal nöropati ile uyumlu bulgular saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Ayrıca ZIKV infeksiyonuyla ilişkili olarak meningoensefalit ve oküler tutulumla ait olgular bildirilmiştir^(29,70).

MİKROSEFALİ VE KONJENİTAL ANOMALİLER

Mikrosefali baş çevresinin, doğumda cin-

siyete ve gestasyonel yaşa göre iki standart deviasyondan daha küçük olması durumudur. ZIKV ile infekte annelerden doğan bebeklerde mikrosefali sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir. Yenidoğanlarda, düşük doğum ağırlığı, yaygın ödem, polihidramniyöz, eklemelerde kontraktür gibi anomaliler görülebilmektedir⁽¹³⁾.

ZIKV ile mikrosefali arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. ZIKV salgınlarnın olduğu bölgelerde mikrosefali insidansında artışlar olması, mikrosefalili olguların amniyotik sıvısında ve dokularında virüsün saptanması, nörolojik defekt saptanan bebekle-

Tablo 3. DSÖ Zika virüs infeksiyonu vaka tanımlamaları.**Şüpheli Vaka**

Döküntü ve/veya ateşle beraber aşağıdaki semptom ve bulgulardan en az birinin bulunması

- Artralji **VEYA**
- Artrit **VEYA**
- Konjonktivit (non-pürülan, hiperemik)

Olası Vaka

ZİKV'e karşı özgül IgM antikoru saptanan şüpheli vaka(1) ve epidemiyolojik bağlantı(2) olması

Kesin Vaka

ZİKV infeksiyonunun laboratuvar testlerle doğrulandığı olgular

- ZİKV RNA veya antijeninin serum ve diğer örneklerde saptanması (tükrük, dokular, idrar, tam kan) veya
- ZİKV'e karşı IgM yanıtının saptanması ve PRNT90 titresinin ≥ 20 olması ve ZİKV PRNT90 titresinin diğer flavivirüslerle karşılaştırıldığında ≥ 4 olması ve diğer flavivirüslerin dışlanması

Notlar

1. Diğer flavivirüs infeksiyonlarına ait bir kanıt olmaması
2. Doğrulanmış bir olguyla temas veya semptomlar başlamadan 2 hafta önceye kadar lokal olarak ZİKV bulaşının olduğu bir bölgede yaşamak veya seyahat etmek

*DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

rin annelerinde, gebelikleri sırasında ZİKV infeksiyonu geçirme öyküsüne sıklıkla rastlanması ZİKV infeksiyonu ile mikrosefali arasındaki olası ilişkiyi desteklemektedir. Bununla beraber, asemptomatik veya semptomatik infeksiyon geçiren gebelerde konjenital anomali gelişme riski açısından bir fark olup olmadığı konusunda bir veri bulunmamaktadır⁽⁷⁷⁾.

Konjenital ZİKV infeksiyonu ile doğan bebeklerde, serebral yapıların gelişiminin yavaşlaması, buna rağmen cilt gelişiminin devam etmesi nedeniyle başı örten deri katlantılı bir görünüm kazanır (cutis girata), yüzde orantı bozukluğu (Küçük kafaya oranla göreceli olarak yüz büyüklüğü) bulunur. Bebeklerde arkaik refleksler korunmuştur. Muayenede hipertoni, spastisite, hiperrefleksi, irritabilite, tremor, konvülsiyonlar, işitme kaybı, oküler tutulumla ait bulgular gözlenebilir. Radyolojik görüntüleme ile intraserebral kalsifikasyonlar, ventrikülomegali, lissensefali gibi anomaliler saptanabilir^(16, 53).

TANI

Tanıda klinik bulgular ve epidemiyolojik öykü önemli yer tutar. CDC⁽⁸³⁾ ve DSÖ⁽⁸⁵⁾ tarafından hazırlanan vaka tanımlamaları sırasıyla Tablo 2 ve 3'te gösterilmektedir.

ZİKV infeksiyonlarını, diğer arbovirüs infeksiyonlarından kesin olarak ayıran patognomonik bir klinik, biyokimyasal, radyolojik özellik bulunmamaktadır. Semptom ve bulguları

Dengue ve Chikungunya virüs gibi diğer arbovirüs infeksiyonlarıyla oldukça benzerlik gösterir. Epidemiyolojik olarak bu virüslerle benzer coğrafyayı paylaşması ve serolojik testlerin çarpaz reaksiyon verebilmesi nedeniyle tanıda zorluklar yaşanabilmektedir. ZİKV infeksiyonu tanısında, virüs izolasyonu, virüs nükleik asitinin, viral antijenlerin, özgül antikorların saptanması gibi yöntemler veya bunların çeşitli kombinasyonları kullanılabilir.

Virüs kültürü ve izolasyonu ileri derece özelleşmiş merkezlerde çalışılabilen zor bir yöntemdir. Kültürde sivrisinek ve memeli hücre serileri kullanılabilir. Ancak vireminin genellikle düşük düzeyde olması nedeniyle direkt izolasyon yönteminin başarı oranı düşüktür.

ZİKV-RNA saptanmasına yönelik revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri tanıda önemli bir yer tutar. RT-PCR testleriyle Dengue, Chikungunya gibi arbovirüsler ve diğer viral infeksiyonlarla ayırıcı tanısı yapılabilir. ZİKV infeksiyonlarında viremi kısa sürelidir, yaklaşık 3-5 gün sürer⁽⁴⁸⁾. RT-PCR testlerinin tanıda en başarılı olduğu dönem klinik bulgular geliştikten sonraki ilk 7 gündür⁽⁶⁶⁾. Bununla beraber ZİKV RNA'sının idrar, tükrük gibi materyallerde serumdan daha uzun süre pozitif saptanabildiğini ileri süren yayınlar bulunmaktadır^(2,10,18). Fonseca ve ark.⁽²⁸⁾ ZİKV infeksiyonu olan bir olguda idrarda viral RNA pozitifliğinin semptomların başlangıcın-

dan 28 gün sonrasına kadar devam ettiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada ise kan ve tükürük örneklerinin kombine olarak kullanılmasının tanıda duyarlılığı % 19 oranında arttırdığı bildirilmiştir⁽⁵⁹⁾. ZIKV hastalığından şüphe edilen kişilerde, pozitif RT-PCR ile infeksiyonun doğrulanması, böyle bir olguda antikor testlerine ihtiyacı ortadan kaldırır. Ancak viremi seviyesinin yukarıda anlatılan süreler içerisinde azalması veya hastalığın başlangıç tarihinin yanlış raporlanması, negatif RT-PCR sonucunda ZIKV infeksiyonunu dışlamaz. Diğer flavivirüslerin endemik olduğu alanlarda serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesi, Anti-ZIKV IgM ve IgG pozitifliklerinde yüksek düzeyde çapraz reaksiyon olasılığı nedeniyle oldukça güçleşmektedir. Çapraz reaksiyonlar Dengue virüs infeksiyonlarında, sarıhumma ve Batı Nil virüsü infeksiyonlarına göre daha sık görülmektedir. CDC, Zika IgM Antibody Capture Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (Zika MAC-ELISA) testini de önermektedir⁽⁶⁸⁾. Plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile nötralizan antikorların gösterilmesi çapraz reaksiyonların ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Bu test serum ve beyin omurilik sıvısında ELISA ile saptanmış yalancı pozitif sonuçları ekarte etmemize yardımcı olur. ZIKV'e karşı gelişen IgM yapısındaki antikorlar ELISA veya immünfloresan yöntemlerle, semptomlar geliştikten sonra en erken 3. günde, ancak genellikle 5-6. günlerde saptanır. Nötralizan antikorlar ise en erken 5. günde gelişir. Hastalarda özgül antikorların negatifken, pozitif hale gelmesi (serokonversiyon) veya akut ve konvelesan dönemler arasında antikor titrelerinde dört kat titre artışının gösterilmesi tanı koydurucu olabilir⁽⁴⁸⁾.

Daha önceden herhangi bir flavivirüsle infekte olmayan hastalarda çapraz reaksiyon pozitifliğinin minimal olduğunu gösterilmiştir. Bununla beraber ZIKV infeksiyonu, başka bir flavivirüs infeksiyonu sonrası geliştiğinde IgM antikorları yüksek değerlerde çapraz reaksiyon verebilmektedir. Diğer flavivirüslere karşı bağışık yanıt geçmişi olan topluluklarda gelişen ZIKV infeksiyonlarında, çapraz reaksiyon pozitifliğinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾.

KORUNMA, TEDAVİ

Günümüzde ZIKV infeksiyonu için özgül bir aşı veya tedavi bulunmamaktadır. Diğer flavivirüs infeksiyonlarıyla benzer şekilde, komplikasyon olmayan ZIKV infeksiyonlarında semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Ateş ve ağrı yakınması olan hastalarda asetaminofen, kaşıntılı döküntüsü olan hastalarda antihistaminik ilaçlar kullanılabilir. Klinik tablo hemorajik sendromlarla seyredabilen diğer arbovirüs infeksiyonlarıyla karışabilmektedir. Bu nedenle asetilsalisilik asit ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımından kaçınmak faydalı olabilir.

Başta vektör kontrolü ve diğer bulaş yollarına ait önlemler ZIKV infeksiyonlarından korunmanın bel kemiğini oluşturur. Sivrisineklerle mücadele, sivrisinek ısırıklarının engellenmesine ait önlemler, cinsel yolla bulaşın engellenmesine yönelik önlemler alınabilir. Perinatal bulaşın engellenmesi için gebelerin zorunlu olmayan haller dışında ZIKV epidemisinin bulunduğu yerlere seyahatlerden kaçınması, ZIKV infeksiyonu için risk altındaki kişilerle korunmasız cinsel ilişkiden kaçınması gibi önlemlere dikkat edilmelidir⁽⁶⁵⁾. ZIKV-RNA'sı semende haftalar boyunca pozitif olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle, infeksiyonunun aktif olarak görüldüğü bölgelerde yaşayan veya seyahat öyküsü olan gebeler ve cinsel partnerlerinin gebelik süresi boyunca cinsel ilişkiden kaçınmaları veya bariyer önlemlerine sıkı bir şekilde uymaları önerilmektedir. Cinsel partneri infeksiyon bulaşının aktif olarak görüldüğü bölgelerde yaşayan veya seyahat öyküsü olan kişilerde bulaş riskini azaltmak amacıyla ilişki sırasında bariyer önlemlerine sıkı sıkıya uyulmalı veya cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır. Kesin ZIKV infeksiyonu veya hastalıkla uyumlu klinik bulguları olan erkeklerde en az 6 ay, kadınlarda ise en az 8 hafta önlemler devam ettirilmelidir. Hastalıkla uyumlu bir klinik bulgusu olmayan kişilerde ise bulaşın aktif olarak görüldüğü bölgeden ayrıldıktan sonra en azından 8 hafta sonrasına kadar önlemlere uyulması önerilmektedir⁽⁷⁵⁾.

ZIKV bulaşına sebep olan sivrisinekler açık-kapalı alanlarda gün boyunca oldukça aktiftirler. Bu nedenle koruyucu önlemlerin devamlılığı önemlidir. Sivrisinek ısırıklarının engellenmesi için uzun kollu giyeceklerin tercih

edilmesi, açık bölgelere repellentlerin sürülmesi, giysilerin permetrin ile muamele edilmesi, cibinlik kullanımı, camlara sineklik takılması, klimalı odalarda uyuması gibi önlemlere dikkat edilmelidir⁽⁶⁶⁾.

Halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde bireysel korunma önlemlerinin yanı sıra vektör kontrolüne yönelik önlemler alınmalıdır. Vektör kontrolünde su birikinti gibi sivrisineklerin potansiyel üreme alanlarının ortadan kaldırılması, larvaların bulunduğu alanların kurutulması veya ilaçlanması, erişkin sivrisineklerin insektisidlerle eliminasyonu faydalı olabilir⁽⁶⁶⁾. Bununla beraber geçmiş tecrübeler bu önlemlerin çok da başarılı sonuçlar vermediğini göstermiştir. Genetik olarak modifiye edilen ve yaşam süresi kısaltılan *Aedes* türü sivrisineklerin doğaya salınmasıyla larva sayılarında % 82'ye varan azalmalar sağlanmıştır. *Aedes* türü sivrisineklerin kontrolünde başka bir yöntem de sivrisineklerin *Wolbachia* bakterileri ile infekte edilmesidir. *Wolbachia* ile infekte *Aedes*'lerin virüsleri alması ve bulaştırması zorlaşmaktadır. Bakteriler transovaryal olarak yeni jenerasyonlara geçmekte, bu şekilde etkinliği uzun bir süre devam etmektedir. Ancak bu yöntemlerin uzun dönemde etkinliklerinin nasıl olacağı ve doğal yaşama nasıl etki edecekleri konusunda endişeler bulunmaktadır⁽⁴⁾.

SONUÇ

Yakın geçmişte kadar nadir olgular şeklinde bildirilen ZIKV infeksiyonları, 2007 yılından itibaren epidemiler şeklinde görülmeye başlanmış, hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir klinikle seyretmektedir. Bununla beraber sebep olduğu ağır konjenital anomaliler nedeniyle küresel çapta önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Vakaların artışıyla beraber gelecekte sebep olabileceği ciddi sosyal ve ekonomik yük önemli bir endişe kaynağıdır.

Günümüzde ZIKV infeksiyonu konusunda bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Hastalığın patogenezi, bulaş yolları, komplikasyonları konusunda henüz pek çok nokta tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Koruyucu bir aşı veya özgül bir tedavi seçeneği yoktur. Bu nedenle hastalıktan korunmaya yönelik strateji-

ler önem kazanmaktadır. Komplikasyonları göz önüne alındığında, özellikle risk taşıyan gebeler dikkatle izlenmelidir.

Ülkemizde şu ana kadar bildirilmiş bir ZIKV infeksiyonu olgusu bulunmamaktadır. Ancak hastalığın bulaşında en önemli vektörler olan *A.aegypti* ve *A.albopictus* türü sivrisineklerin ülkemizde de mevcut olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır^(38,64). Ayrıca uluslararası seyahatlerin artışı import olgular açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle Sağlık Bakanlığı bünyesinde "Zika Virüs Hastalığı Bilim Kurulu" oluşturularak Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından ilk olarak 2016 yılı Şubat ayında "Zika Virüs Hastalığı Bilgilendirme ve Vaka Yönetim Rehberi" yayınlanmıştır. Çeşitli tarihlerde güncellenen bu rehber son halini Haziran 2016'da almıştır. Şüpheli olgulardan alınan örneklerin Halk Sağlığı Müdürlükleri aracılığıyla referans laboratuvar olarak belirlenen Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Referans Laboratuvarı'na ulaştırılarak çalışılması planlanmıştır⁽⁸⁸⁾.

ZIKV epidemisinin bulunduğu bölgelere seyahat edecek kişilerin hastalık ve bulaş yolları açısından bilgilendirilmesi ve seyahat sonrası izlemi önem kazanmaktadır. Bu bölgelere seyahat edenler, sivrisinek ısırıklarından korunmak için cibinlik kullanımı, klimalı odalarda kalma, vücudun açıkta kalan bölgelerine sivrisinek kovucu sürme gibi koruyucu önlemlere özen göstermelidir. Hastalığın yayılımının engellenmesi için klinik bulguların geliştiği kişilerin hızla sağlık kuruluşlarına başvurarak gerekli testlerin yapılması sağlanmalıdır. Özellikle Brezilya'nın 2016 Yaz Olimpiyatları'na ev sahipliği yapacağı göz önüne alındığında, diğer ülkelerle beraber ülkemiz için de riskin arttığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Al-Qahtani AA, Nazir N, Al-Anazi MR, Rubino S, Al-Ahdal MN. Zika virus: a new pandemic threat, *J Infect Dev Ctries* 2016;10(3):201-7. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.8350>
2. Atkinson B, Hearn P, Afrough B et al. Detection of

- Zika virus in semen, *Emerg Infect Dis* 2016;22(5):940.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160107>
3. Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Álvarez-Manzanares J et al. First case of imported Zika virus infection in Spain, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34(4):243-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.012>
 4. Barzon L, Pacenti M, Berto A et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016, *Euro Surveill* 2016;21(10).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2016.21.10.30159>
 5. 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).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>
 6. Bharucha T, Breuer J. A neglected Flavivirus: an update on Zika virus in 2016 and the future direction of research, *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42(4):317-25.
<http://dx.doi.org/10.1111/nan.12326>
 7. Bordi L, Carletti F, Castilletti C et al. Presence of the A226V mutation in autochthonous and imported Italian chikungunya virus strains, *Clin Infect Dis* 2008;47(3):428-9.
<http://dx.doi.org/10.1086/589925>
 8. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study, *Lancet Infect Dis* 2016;16(6):653-60.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5)
 9. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil, *Emerg Infect Dis* 2015;21(10):1885-6.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847>
 10. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study, *The Lancet* 2016;387(10027):1531-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)
 11. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013, *Emerg Infect Dis* 2014;20(6):1085-6.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2006.140138>
 12. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? *J Hist Med Allied Sci* 1971;26(3): 243-62.
<http://dx.doi.org/10.1093/jhmas/XXVI.3.243>
 13. Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: an unexpected emerging arboviral disease, *J Infect* 2016;72(5):507-24.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.011>
 14. Chang C, Ortiz K, Ansari A, Gershwin ME. The Zika outbreak of the 21st century, *J Autoimmun* 2016;68:1-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.006>
 15. Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern? *J Chin Med Assoc* 2016;79(4):174-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.03.001>
 16. Costa F, Sarno M, Khouri R et al. Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines, *Ann Intern Med* 2016;164(10):689-91.
<http://dx.doi.org/10.7326/M16-0332>
 17. Cunha MS, Esposito DL, Rocco IM et al. First complete genome sequence of Zika virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an autochthonous transmission in Brazil, *Genome Announc* 2016;4(2).
<http://dx.doi.org/10.1128/genomeA.00032-16>
 18. de M Campos R, Cirne-Santos C, Meira GL et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil, *J Clin Virol* 2016;77:69-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.02.009>
 19. Diallo D, Sall AA, Diagne CT et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011, *PLoS One* 2014;9(10):e109442.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109442>
 20. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46(5):509-20.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)
 21. Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1953;47(1):13-48.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(53\)90021-2](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(53)90021-2)
 22. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46(5):521-34.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90043-6](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(52)90043-6)
 23. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of

- Micronesia, *N Engl J Med* 2009;360(24):2536-43.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>
24. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk, *Lancet* 2016;387(10023):1051.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00624-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00624-3)
 25. Epidemiological update: Outbreaks of Zika virus and complications potentially linked to the Zika virus infection. http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?ID=1396&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&Source=http%3A%2F%2Fecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2Fhealthtopics%2Fzika_virus_infection%2FPages%2Findex%2Easpx.
 26. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State, *J Hyg (Lond)* 1979;83(2):213-9.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0022172400025997>
 27. 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.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636>
 28. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler, *Am J Trop Med Hyg* 2014;91(5):1035-8.
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.14-0151>
 29. Fontes BM. Zika virus-related hypertensive iridocyclitis, *Arq Bras Oftalmol* 2016;79(1):63.
<http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160020>
 30. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA, *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5):880-2.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1705.101939>
 31. Goeijenbier M, Slobbe L, van der Eijk A, de Mendonça Melo M, Koopmans MP, Reusken CB. Zika virus and the current outbreak: an overview, *Neth J Med* 2016;74(3):104-9.
 32. Gyurech D, Schilling J, Schmidt-Chanasit J et al. False positive dengue NS1 antigen test in a traveler with an acute Zika virus infection imported into Switzerland, *Swiss Med Wkly* 2016;146: w14296.
 33. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage, *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(2): e1477.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001477>
 34. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S et al. Biology of zika virus infection in human skin cells, *J Virol* 2015;89(17):8880-96.
<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00354-15>
 35. Henderson BE, Kirya GB, Hewitt LE. Serological survey for arboviruses in Uganda, 1967-69, *Bull World Health Organ* 1970;42(5):797-805.
 36. 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(3):55-8.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e1>
 37. Hills SL, Russell K, Hennessey M et al. Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission - Continental United States, 2016, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(8):215-6.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6508e2>
 38. Holstein M. Dynamics of Aedes aegypti distribution, density and seasonal prevalence in the Mediterranean area, *Bull World Health Organ* 1967;36(4):541-3.
 39. Independent. Zika virus: El Salvador urges women not to get pregnant until 2018 in order to avoid birth defects. 27 June 2016. <http://www.independent.co.uk/news/world/americas/zika-virus-el-salvador-tells-women-not-to-get-pregnant-until-2018-to-avoid-birth-defects-a6826421.html>.
 40. 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(7):302-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>
 41. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection, *Lancet* 2016;387(10022): 939-40.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00502-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00502-X)
 42. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the Genus Flavivirus, *J Virol* 1998;72(1):73-83.
 43. Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses, *Arch Virol* 2007;152(4):687-96.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00705-006-0903-z>
 44. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014, *Euro Surveill* 2014;19(4).

- <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.4.20683>
45. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia, *Am J Trop Med Hyg* 2013;89(3):516-7.
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0029>
46. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007, *Emerg Infect Dis* 2008;14(8):1232-9.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.080287>
47. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor Ldel C. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015, *Emerg Infect Dis* 2016;22(5).
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160065>
48. Lazear HM, Diamond MS. Zika virus: new clinical syndromes and its emergence in the western hemisphere, *J Virol* 2016;90(10):4864-75.
<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00252-16>
49. MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954;48(2):139-45.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(54\)90006-1](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(54)90006-1)
50. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia, *Am J Trop Med Hyg* 1969;18(3):411-5.
51. Maria AT, Maquart M, Makinson A et al. Zika virus infections in three travellers returning from South America and the Caribbean respectively, to Montpellier, France, December 2015 to January 2016, *Euro Surveill* 2016;21(6).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30131>
52. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses - Brazil, 2015, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(6): 159-60.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1>
53. Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, Ximenes RA et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome, *Am J Public Health* 2016;106(4):598-600.
<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2016.303115>
54. Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika virus associated with microcephaly, *N Engl J Med* 2016; 374(10):951-8.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600651>
55. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet* 2015;386(9990):243-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61273-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61273-9)
56. Musso D, Gubler DJ. *Zika Virus, Clin Microbiol Rev* 2016;29(3):487-524.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00072-15>
57. 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(14).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>
58. 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.
<http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12707>
59. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva, *J Clin Virol* 2015;68:53-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>
60. 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.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363>
61. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil, *Emerg Infect Dis* 2015;21(10):1887.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.151125>
62. 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).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720>
63. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981;75(3):389-93.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(81\)90100-0](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(81)90100-0)
64. Oter K, Gunay F, Tuzer E, Linton YM, Bellini R, Alten B. First record of *Stegomyia albopicta* in Turkey determined by active ovitrap surveillance and DNA barcoding, *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013;13(10):753-61.
<http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2012.1093>
65. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D et al. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak - United States, 2016, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(2):30-3.

- <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6502e1>
66. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. *Zika Virus*, *N Engl J Med* 2016; 374(16):1552-63.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1602113>
 67. Pond WL. Arthropod-borne virus antibodies in sera from residents of South-East Asia, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1963;57:364-71.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(63\)90100-7](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(63)90100-7)
 68. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J et al. Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(21):543-6.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6521e1>
 69. Rodriguez-Morales AJ. Zika: the new arbovirus threat for Latin America, *J Infect Dev Ctries* 2015;9(6):684-5.
<http://dx.doi.org/10.3855/jidc.7230>
 70. Rozé B, Najioullah F, Signate A et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016, *Euro Surveill* 2016;21(16).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2016.21.16.30205>
 71. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):59-62.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>
 72. Smithburn KC, Haddow AJ, Lumsden WH. An outbreak of sylvan yellow fever in Uganda with *Aedes (Stegomyia) africanus* Theobald as principal vector and insect host of the virus, *Ann Trop Med Parasitol* 1949;43(1):74-89.
<http://dx.doi.org/10.1080/00034983.1949.11685396>
 73. Tappe D, Pérez-Girón JV, Zammarchi L et al. Cytokine kinetics of Zika virus-infected patients from acute to convalescent phase, *Med Microbiol Immunol* 2015;205(3):269-73.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00430-015-0445-7>
 74. Tappe D, Rissland J, Gabriel M et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013, *Euro Surveill* 2014;19(4).
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.4.20685>
 75. Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, July 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Centers for Disease Prevention and Control, Atlanta, USA, 2016. <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6529e2.htm>.
 76. von Eije KJ, Schinkel J, van den Kerkhof JH et al. Imported Zika virus infection in the Netherlands, *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;160(0):D153.
 77. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA et al. Zika virus: history, emergence, biology, and prospects for control, *Antiviral Res* 2016;130:69-80.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.010>
 78. World Health Organization (WHO). WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 1 February 2016.
<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
 79. Zanluca C, Dos Santos CN. Zika virus - an overview, *Microbes Infect* 2016;18(5):295-301.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2016.03.003>
 80. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil, *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015;110(4):569-72.
<http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150192>
 81. Zika - Epidemiological Update 8 April 2016. PAHO. Pan American Health Organization. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34144&lang=en.
 82. Zika Epidemiological Update -14 April 2016. Pan American Health Organization / World Health Organization. Washington, D.C.; 2016. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en.
 83. Zika Virus Disease and Zika Virus, Congenital Infection 2016 Case Definition, Centers for Disease Prevention and Control, Atlanta, USA, 2016. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/zika-virus-disease-and-zika-virus-congenital-infection/case-definition/2016/>.
 84. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain Barré syndrome (first update). European Center for Disease Prevention and Control. Stockholm, Sweden 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>.

85. Zika virus disease Interim case definitions. World Health Organization. Washington, D.C.; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204381/1/WHO_ZIKV_SUR_16.1_eng.pdf.
86. Zika virus infection outbreak, French Polynesia. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, Sweden 2014. [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf)
87. Zika virus outbreaks in the Americas, *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90(45):609-10.
88. Zika Virüs Hastalığı Bilgilendirme ve Vaka Yönetim Rehberi. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, Türkiye 2016. <http://www.tkhk.gov.tr / Dosyalar/17ac3dee4bf946e9b6f38d59cef135fd.pdf>.