

Zika Virus Salgınlarının Küresel Yayılımı: Güncel Bilgiler ve Belirsizlikler

Global Spread of Zika Virus Epidemic: Current Knowledges and Uncertainties

Fatih ŞAHİNER

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
Gulhane Military Medical Academy, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 09.02.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 15.03.2016

ÖZ

Flaviviridae ailesinde yer alan ve zarflı bir RNA virusu olan Zika virusun keşfi ve ilk insan olgularının bildirilmesinin üzerinden 60 yıldan daha uzun bir süre geçmiş olmasına rağmen, son 10 yıla kadar literatürde çok az sayıda (< 10) olguya rastlanmaktadır. Yakın zamana kadar, Afrika ve Asya'da ekvator hattı boyunca dar bir bölgede sınırlı ve sporadik enfeksiyonlara yol açan bir etken olarak bilinen Zika virus (ZIKV), 2007 yılında Yap adasında (Mikronezya) ortaya çıkan ilk majör salgını ile Afrika ve Asya dışında ilk kez saptanmıştır. Zika virus, 2007-2014 yılları arasında Güneydoğu Asya ve Pasifik Okyanusu'nda yer alan ada gruplarına ve 2015-2016 yıllarında Güney ve Orta Amerika ülkeleri ile Karayipler'e yayılırken; Avrupa, Kuzey Amerika ve Uzak Doğu'daki farklı ülkelerde seyahat ile ilişkili yeni olgular bildirilmeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) verilerine göre, 2016 yılı Mart ayı itibarıyla ZIKV enfeksiyonları halen 30'dan fazla ülkede lokal olarak yayılım göstermekte ve bu ülkeler için seyahat uyarıları yapılmaktadır. Zika virus enfeksiyonları genel olarak asemptomatik seyretmekte veya hafif semptomlar (akut başlangıçlı ateş, makülopapüler döküntü, artralji ve pürülan olmayan konjunktivit gibi) ile geçirilmektedir. İlk olguların tanımlanmasından sonraki 60 yıl boyunca ZIKV'ye atfedilen herhangi bir ölüm olgusu bildirilmemişken, 2015 yılında Brezilya'da mikrosefalisi olan bir bebeğin de dahil olduğu üç ölüm olgusunun ZIKV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, 2013 yılında Fransız Polinezyası ve 2015 yılında Brezilya salgınları ile eşzamanlı olarak, ilgili bölgelerde Guillain-Barre sendromu ve mikrosefali de dahil olmak üzere, bazı otoimmün ve nörogelişimsel hastalıkların insidanslarında belirgin artışların raporlanması dünya genelinde endişelere neden olmuştur. Zika virus ile ilgili halen belirsizliği devam eden pek çok nokta bulunmaktadır. Bunlar; (1) virusun intrauterin bulaş riski, bulaşma sıklığı ve enfeksiyonun fetal gelişim üzerine olan etkileri, (2) perinatal yolla bulaş olasılığı ve varsa bunun olası riskleri, (3) otoimmün/nörolojik hastalıklarla ilişkisi ve enfeksiyona bağlı uzun dönem sekel risklerinin olup olmadığı, (4) sivrisinek ısırması dışında cinsel temas, kan transfüzyonu veya diğer vücut sıvıları (tükürük, semen ve idrar gibi) ile bulaşma riski, (5) rezervuar(lar)ı veya farklı vektör

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Fatih Şahiner, GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, 06018, Etlik, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 304 3481, **E-posta (E-mail):** fsvirol@gmail.com

sivrisineklerinin olup olmadığı, (6) serolojik testlerdeki çapraz reaksiyonlar ve testlerin standardizasyonu da dahil olmak üzere çözüm bekleyen tanınal sorunlar, (7) immün yetmezlikli bireylerde enfeksiyonun önemi ve (8) antiviral tedavi veya aşıların potansiyel etkinlikleri olarak sayılabilir. Bu derleme yazıda, ZIKV salgınları ve risklerine dair güncel bilgi ve öneriler, ZIKV enfeksiyonlarının özelliği, epidemiyolojisi ve tanısıyla ilgili son literatür bilgileri özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Zika virus; salgın; epidemiyoloji; enfeksiyon; tanı.*

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV) is an enveloped RNA virus that belongs to the *Flaviviridae* family. Although more than 60 years have passed since the discovery and first reported human cases of the virus, only a small number (< 10) of cases had been encountered in the literature until the last 10 years. Zika virus was known as a virus which caused sporadic infections and was confined to Africa and Asia along a narrow equatorial line. In 2007, however, the first major outbreak of ZIKV occurred in Yap Island (Micronesia), and so it was reported for the first time outside of Africa and Asia. Between the years of 2007 and 2014, ZIKV spreaded to island groups located in Southeast Asia and the Pacific Ocean, and in 2015-2016, it has spread to South and Central America and the Caribbean. Today, travel-related imported cases is still been reported in Europe, North America, and other countries in the Far East. According to the data from the World Health Organization and the Centers for Disease Control and Prevention, as of March 2016, ZIKV infections have already spread locally in more than 30 countries, and travel alerts have been issued for the countries where the virus is present. Zika virus infections are generally asymptomatic or may present with a moderate clinical picture (e.g. acute onset of fever, maculopapular rash, arthralgia, and nonpurulent conjunctivitis). Although no deaths were attributed to ZIKV infection over the past 60 years, as of November 2015, it has been suggested that three deaths in Brazil, including the death of a newborn with microcephaly, may be attributed to ZIKV infection. In addition, concurrent with outbreaks in 2013 in French Polynesia and in 2015 in Brazil, there have been significant rises reported in the incidence of some autoimmune and neurodevelopmental disorders, including Guillain-Barre syndrome and microcephaly; these reports have caused considerable international concern. There are many points that are still unclear about ZIKV, including: (1) intrauterine transmission risk, frequency, and effects of the infection on fetal development; (2) the probability of perinatal transmission and if so the possible risks; (3) association with autoimmune and neurological diseases, and presence of long-term sequelae risks after infection; (4) possible routes of transmission other than mosquito bites, such as sexual contact, blood transfusion, and other body fluids (saliva, semen, or urine); (5) presence of reservoir(s) and different mosquito vectors; (6) diagnostic difficulties including cross reactivity in serological tests and standardization of testing procedures; (7) severity of the infection in immunocompromised patients; and (8) the potential effectiveness of antiviral therapy or preventive vaccines. In this review, updated information and recommendations regarding ZIKV outbreaks and risks, and the epidemiology, diagnosis and characteristics of ZIKV infections, are summarized in light of the most recent literature.

Keywords: *Zika virus; outbreak; epidemiology; infection; diagnosis.*

GİRİŞ

Tıp dünyasının tanı, tedavi ve koruyucu aşıların geliştirilmesi gibi kabiliyetlerindeki ilerlemelere rağmen, yeni ortaya çıkan faktörlerin de etkisiyle başta sivrisinek kaynaklı arboviral enfeksiyonlar olmak üzere, viral enfeksiyonların epidemiyolojisinde önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır^{1,2}. İnsanların yaşam alanlarının ve nüfus yoğunluklarının artması, hijyen koşullarının kontrolünü zorlaştırmış ve sivrisinek vektörlerin çoğalmasına

zemin hazırlamıştır. Ayrıca iklim değişikliklerinin, sivrisineklerin dağılımını ve bölgeler arası göç ve çoğalmalarını etkilediği ve sivrisineklerle bulaşan arbovirusların farklı coğrafyalara yayılmasında rol oynadığı düşünülmektedir³.

Sivrisineklerle bulaşan arbovirusların yayılımında, 1990'lardan itibaren dikkat çekici değişiklikler meydana gelmiştir. Batı Nil virusunun (BNV) 1999 yılından bugüne Amerika Kitası'na tamamen yayılması; Japon ensefaliti virusunun (JEV) 1995 yılından itibaren Kuzeydoğu Avustralya'ya kadar ulaşması; 2001 yılından sonra ise Usutu virusun Orta Avrupa'da görülmesi, Zika virusa benzerliği ile bilinen Bagaza virusun Hindistan'da ensefalit etkeni olarak saptanması ve İspanya'ya kadar ulaşması bu değişimin tipik örnekleridir¹. Ayrıca, Zika virus da dahil olmak üzere bazı flavivirusların insan ve hayvanlarda yeni patolojik sonuçlara neden olduğu gözlenmiş ve yeni omurgalı konakları ve sivrisinek türlerini enfekte ettikleri ve kompleks bir şekilde yayıldıkları bildirilmiştir¹⁻⁴.

Zika virus, neden olduğu salgınlar ve ciddi seyirli otoimmün/nörolojik hastalıklarla olası ilişkisi nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görürken, 2016 yılı Şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından uluslararası öneme sahip acil bir halk sağlığı problemi olarak tanımlanmıştır⁴⁻⁷. Sıklıkla asemptomatik ya da çok az belirti veren hafif bir hastalığa neden olması ve raporlanmış ciddi seyirli bir enfeksiyon tablosu bulunmadığı için, 2007-2013 yıllarından önceki dönemde Zika virus az sayıda çalışmanın konusu olmuştur⁸. Bu nedenle bu virusla ilgili halen belirsiz olan birçok nokta bulunmakta ve her geçen gün yeni bilgilere ulaşılmaktadır. Zika virus ile ilgili güncel bilgiler DSÖ, Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) başta olmak üzere uluslararası ve ulusal sağlık kuruluşları ve bilimsel literatür aracılığıyla hızlı bir şekilde paylaşılmaktadır^{9,10}. Bu derleme yazıda, Zika virusun keşfinden itibaren günümüze kadar yapılan çalışmaların ve güncel literatürün bir özeti sunulmuştur.

ZİKA VİRUS (ZIKV): GENEL ÖZELLİKLER

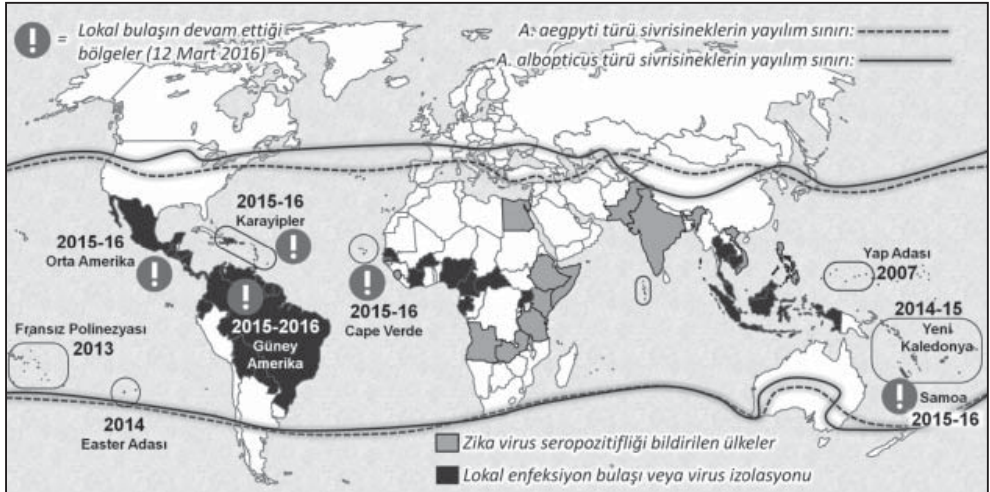
Uluslararası Virus Sınıflandırma Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses) raporlarına göre ZIKV; *Flaviviridae* ailesinin, *Flavivirus* cinsinde yer alan 53 farklı türden birisidir¹¹. Zika virus, zarflı, ikozahedral kapsidli, yaklaşık 50 nm çapında ve yaklaşık 11 kilobaz (kb) uzunluğunda, tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomu içeren bir virustur¹². İsmi 68 yıl önce (1947 yılında), sarı humma (yellow fever) surveians çalışması sırasında tesadüfen keşfedildiği ilk yer olan Kampala yakınlarındaki Zika ormanından (Uganda) alınmıştır. Bu çalışma sırasında, ağaç bir platform üzerindeki bir kafes içerisine yerleştirilen bir gözlem maymununda (*Monkey Rhesus 766*), gözlemin ikinci gününde "sürekli ateş" tablosu gelişmiş ve bu maymundan alınan serum Entebbe'deki bir laboratuvara götürülerek farelere intraserebellar olarak inoküle edilmiştir¹³. İnokülasyon yapılan tüm fareler ortalama 10 gün içinde hasta olmuş ve fare beyinlerinden, daha sonra adı Zika virus (MR 766 prototip suşu) olarak adlandırılacak olan, filtre edilebilir bulaşıcı bir etken izole edilmiştir. 1956 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, laboratuvar ortamında virusun *Aedes aegypti* türü sivrisinekler tarafından farelere ve bir maymuna bulaştırıldığı

ilk kez gösterilmiştir¹⁴. Genomik karşılaştırmalar, Güney Afrika'da tanımlanan Spondweni, Kedougou ve Bagaza virus ile yakın benzerlik gösteren Zika virusun, Afrika ve Asya kaynaklı olmak üzere iki kökeninin (lineage) olduğunu ortaya koymuştur^{3,8}. Bazı kaynaklarda Afrika kökeni, Batı Afrika (Senegal-Nijerya) ve Doğu Afrika (Uganda) genotipleri olmak üzere iki alt tip olarak ele alınmıştır¹⁵.

Zika virusun replikasyonu diğer flaviviruslara benzemektedir. Bu döngü kısaca; zarf glikoproteininin hücre reseptörlerine tutunması (insanda; DC-SIGN, Tyro3, AXL), endozom içinde hücreye alınması, zarf ve endozomal membranların füzyonu sonucu soyulma, genomun translasyon, transkripsiyon ve replikasyonu, endoplazmik retikulumda biraraya toplanma ve tomurcuklanma, son olarak da ekzositoz ile hücreden çıkış basamaklarını içermektedir. Virion RNA'sı enfeksiyöz (pozitif iplikli) olduğundan, ilk önce bir polipeptid sentezlenmekte ve daha sonra kesilerek yapısal ve yapısal olmayan proteinleri oluşturmaktadır. Viral genom, üç yapısal [zarf (E), premembran/membran (PrM), kapsid (C)] ve yedi yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) protein kodlar (http://viralzone.expasy.org/all_by_species/6756.html).

EPİDEMİYOLOJİ

Zika virus ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı sayıda çalışmaya dayanmaktadır. İlk epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan serolojik tekniklerin (çapraz hemaglutinasyon inhibisyon ve çapraz kompleman fiksasyon gibi) Zika virus ve diğer bazı flavivirus türleri arasında antijenik ayırım yapamamış olması da, geçmiş verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır³. Bununla beraber, 1950'li yıllardan günümüze kadar olan süreçte yapılmış virolojik çalışmalar, seroprevalans araştırmaları, sporadik olguların tanısı ve epidemik veriler birlikte değerlendirildiğinde, ZIKV'nin; Asya, Afrika, Pasifik adaları, Güney ve Orta Amerika ülkeleri ile Karayipler'i de kapsayan geniş bir coğrafyaya yayıldığını göstermektedir^{4,8,12,16-24} (Şekil 1).



Şekil 1. Zika virusun dünya genelindeki yayılımı ve neden olduğu salgınlar (1950-2016)^{4,8,12,16-24}.

Virusun Keşfi ve İlk Çalışmalar (1952-1981)

Zika virus ilk olarak Uganda'da primatlar ve sivrisinekler üzerinde izlem yapan araştırmacılar tarafından 1947 yılında bir Rhesus makak maymununda ve 1948 yılında Zika ormanından toplanan *Aedes africanus* cinsi sivrisineklerin havuzlama yöntemiyle incelenmesi sırasında tanımlanmıştır^{13,25}. Keşfedildiği tarihten beş yıl sonra (1952) Uganda'da yapılan ve nötralizan antikor testlerinin kullanıldığı çalışmalarla, insanlarda enfeksiyon yaptığı gösterilmiştir^{3,13}. 1951 ve 1981 yılları arasında Uganda, Tanzanya, Nijerya, Mısır, Orta Afrika Cumhuriyeti, Sierra Leone gibi diğer Afrika ülkeleri ile Hindistan, Malezya, Filipinler, Tayland, Vietnam ve Endonezya gibi Güneydoğu Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda, ZIKV enfeksiyonlarının serolojik kanıtları gösterilmiştir²⁶.

Nijerya'da 1968 ve 1971-1975 yılları arasında yapılan çalışmalarda, ZIKV insan örneklerinden izole edilmiş ve bu çalışmaların birinde test edilen kişilerin %40'ında ZIKV nötralizan antikorlarının bulunduğu gösterilmiştir^{17,23}. Bu çalışmalardan birinde, insan izolatları biri 10 aylık, ikisi 2 yaşında ve biri 3 yaşında olmak üzere, diğer klinik ayrıntıları tarif edilmemiş olan dört çocuktan ve diğer bir çalışmada ateş, baş ağrısı ve vücut ağrıları gibi semptomları olan 10 yaşındaki bir çocuktan izole edilmiştir^{17,23}. 1981 yılında Olson ve arkadaşları¹⁸ Endonezya'da ZIKV serolojik testleri pozitif olan yedi olgunun bildirimini yapmıştır. Lombok-Endonezya'da gönüllü kişilerde yapılan diğer bir çalışmada ise, ZIKV nötralizan antikor varlığı %13 (9/71) olarak bulunmuştur²⁷.

Merkezi Afrika ülkelerinden Gabon'da, 2007 yılında başkent Libreville ve kuzeyi ile 2010 yılında ülkenin güneydoğusunda olmak üzere, Chikungunya virus (CHIKV) ve Dengue virus (DENV) tarafından eşzamanlı olarak oluşturulan iki ayrı salgın bildirilmiştir. Bu salgınlar sırasında semptomatik hastalardan toplanan 4312 serum örneği ve dokuz farklı sivrisinek türünü içeren 4665 sivrisinek örneği havuzlanarak ZIKV varlığı yönünden retrospektif olarak incelenmiş ve beş serum havuzu ile iki sivrisinek havuzunda (*Aedes albopictus*) ZIKV pozitifliği saptanmıştır¹⁶.

Asya ve Afrika Dışına Yayılım (Mikronezya, 2007)

Zika virus, yakın zamana kadar Afrika ve Asya'da ekvator hattı boyunca sınırlı yayılım gösteren ve sporadik enfeksiyonlara yol açan bir etken olarak bilinmiştir²⁸. Ancak, keşfedilmesinden yaklaşık 60 yıl sonra, 2007 yılında Yap adasında (Mikronezya) ortaya çıkan ilk majör salgın ile Afrika ve Asya dışında ilk kez saptanmıştır²⁰. İlginç olarak, bu salgından önceki 60 yıl boyunca, Afrika ve Asya'da ZIKV'nin etken olduğu çok az sayıda ($n < 10$) olgu literatürde yer bulmuştur²⁹. Yap adası salgınında, ZIKV enfeksiyonu ile klinik olarak uyumlu 188 olgu tanımlanmış ve bunların 49'u laboratuvar olarak doğrulanırken, 59'u "olası enfeksiyon" olarak kabul edilmiştir^{8,29}.

Pasifik Adaları ve Fransız Polinezyası'na Yayılım (2013-2014)

Yap adası salgınından yaklaşık altı yıl sonra, 2013 yılı Ekim ayında Fransız (Fr.) Polinezyası'nda ikinci büyük ZIKV salgını ortaya çıkmıştır⁸. Son verilere göre yaklaşık 8750 şüpheli klinik olgunun 396'sında ZIKV enfeksiyonu doğrulanırken, şüpheli ZIKV enfeksiyonu için tıbbi bakım veya tedavi alanların toplam sayısının 32.000 kişiye (toplam

nüfusun ~%10-12'si) ulaştığı tahmin edilmektedir^{8,10}. Bu salgın ile aynı zaman diliminde, ZIKV enfeksiyonu ile uyumlu kliniği olan 74 olguda çeşitli nörolojik (Guillain Barre sendromu, meningoensefalit) ve otoimmün (trombositopenik purpura, lökopeni) komplikasyonlar saptanmış ve bu ağır klinik tabloların ZIKV enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği ilk kez öne sürülmüştür⁴. Daha sonra, 2014 yılı içerisinde, Pasifik'teki etkilenen alanlar Cook Adaları, Yeni Kaledonya ve Easter (Paskalya) Adası'nı da kapsayacak şekilde genişlemiştir^{22,30,31}.

Kitasal Amerika ve Karayipler'deki Salgınlar (2015-2016)

Brezilya'da 2015 yılı Mart ayında, ZIKV enfeksiyonunun kitasal Amerika'daki ilk lokal bildirim yapılmış¹⁹ ve sonrasında Pan-Amerikan Sağlık Örgütü (PAHO) bunu doğrulayan bir uyarı yayımlamıştır³⁰. 2015 yılı Ekim-Aralık ayları içerisinde Güney Amerika'da olgu bildirim yapan ülkeler arasına Kolombiya, Fr. Guyanası, Paraguay, Surinam ve Venezuela eklenmiştir²¹. 2015 yılı Kasım ayından itibaren ise El Salvador, Guatemala, Honduras, Panama ve Meksika gibi Orta Amerika ülkelerinden yeni olgular bildirilmiştir. Aralık 2015'te Karayipler'e ulaşan salgın, bu bölgede yer alan Barbados, Dominik Cumhuriyeti, Guadeloupe, Haiti, Martinik, Porto Riko Topluluğu, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin bir bölgesi olan Saint Martin ve ABD Virgin Adaları gibi çok sayıda ülke ve bölgede halen (Mart 2016 itibarıyla) devam etmektedir^{9,10,24,32}.

Diğer Aktif Enfeksiyon Bölgeleri (2015-2016)

Atlas Okyanusu'nda, Senegal ve Moritanya açıklarında yer alan bir Afrika ülkesi olan Cape Verde'de ortaya çıkan ve ilk olguların 2015 yılı Ekim ayında bildirildiği salgında 6 Aralık 2015'e kadar bildirilen şüpheli olgu sayısı 4744'e ulaşmıştır^{9,32}. 2015 yılı Kasım ayında ise Güney Pasifik'te yer alan bir adalar topluluğu olan Samoa'da ilk ZIKV olguları bildirilmiştir^{9,32}. DSÖ, CDC ve ECDC verilerine göre Cape Verde ve Samoa da dahil olmak üzere ZIKV enfeksiyonları halen (2016 yılı içinde) dünyanın farklı coğrafyalarında yer alan 30'dan fazla ülkede aktif olarak görülmekte (Şekil 1) ve çok sayıda farklı ülkede geçmiş yıllara kıyasla artan sayılarda seyahat ile ilişkili enfeksiyonlar bildirilmektedir (Şekil 2)^{10,24,33,34}.

2007 yılından bugüne kadar ZIKV salgınlarının görüldüğü ülkeler ve laboratuvar olarak doğrulanmış veya muhtemel enfeksiyon tanısı almış olgu sayıları Tablo 1'de özetlenmiştir. 2007'den önceki 60 yıllık dönemde literatürde yer alan ZIKV olgu sayısı 10'dan az olmasına karşın, Brezilya'daki salgınla beraber etkilenen kişi sayısı milyonlara ulaşmıştır. Buna ek olarak, ZIKV enfeksiyonunun nörogelişimsel hastalıklarla muhtemel ilişkisini düşündürülen verilerin varlığı, DSÖ'nün acil durum uyarısı yapmasına neden olmuştur⁷.

İTHAL (İMPORT) OLGULAR ve YENİ RİSK BÖLGELERİ

Zika virusun yayılımında ve salgınların bölgeler arası geçişinde ithal olguların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Fr. Polinezyası'ndaki salgın devam ederken, o bölgeden gelen kültürel festival katılımcılarının ZIKV'yi Easter Adası'na getirdikleri düşünülmektedir³⁵. Fr. Polinezyası'ndaki salgının, Yeni Kaledonya, Cook adası ve Güney Amerika'ya yayılmasında da ithal olguların rolleri olabileceği belirtilmektedir^{19,21,31,35}. Filogenetik çalışmalar Brezilya'da saptanan kökenlerin Fr. Polinezyası'ndaki hastalardan izole edilen kö-

Tablo I. Zika virus (ZIKV) salgınlarının görüldüğü ülkeler ve olgu sayıları (2007-2016)^{8,10,12,21,29}.

Tarih	Ülke	Ülke nüfusu	Veriler
2015-16	Brezilya	202 milyon	Hastalıktan etkilenen kişi sayısının 440.000 ile 1.300.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.
2013-14	Fr. Polinezyası	268 bin	Klinik olarak uyumlu 8750 olgunun 396'sında enfeksiyon varlığı laboratuvar olarak doğrulanmıştır. Etkilenen kişi sayısının yaklaşık 32.000 (toplam nüfusun ~%10-12'si) olduğu tahmin edilmektedir.
2015	Cape Verde	420 bin	4744 şüpheli klinik olgu bildirilmiştir.
2015	Kolombiya	48 milyon	Klinik olarak uyumlu 3700 olgunun 578'inde enfeksiyon varlığı laboratuvar olarak doğrulanmıştır.
2015	El Salvador	6 milyon	Şüpheli 240 olgu saptanmış ve 3 olguda yerel enfeksiyon bulaşı doğrulanmıştır.
2007	Yap adası, Mikronezya	7391	Klinik olarak uyumlu 188 olgunun 49'u "laboratuvar olarak doğrulanmış enfeksiyon" ve 59'u "olası enfeksiyon" olarak kabul edilmiştir. Daha sonra yapılan bir çalışmada toplam nüfusun ~%73-74'ünde seropozitiflik saptanmıştır.
2007	Gabon	1.5 milyon	Chikungunya ve Dengue viruslarının 2007 ve 2010 yıllarındaki eşzamanlı salgınları sırasında semptomatik hastalardan toplanan 4312 serum örneği retrospektif olarak incelenmiş ve 5 serum havuzunda ZIKV için pozitiflik bulunmuştur.

Not: 2007'den önceki dönemde (60 yıl boyunca) literatürde yer alan ZIKV olgu sayısı < 10'dur.

kenler ile benzerlik gösterdiğini ve her ikisinin de aynı kökene (Asya kökeni) ait olduğunu göstermektedir¹⁹. Diğer bir hipotez de, yeni ortaya çıkan bu virusun Brezilya'ya gelişinin 2014 yılında yapılan Dünya Kupası Organizasyonu (futbol) sırasında olduğu şeklindedir. Tablo II ve Şekil 2'de daha ayrıntılı olarak görüldüğü üzere, ithal olguların önemli bir kısmı Fr. Polinezyası salgını ile ilişkilidir^{31,35}. Zika virus salgınının Kıtasa Amerika'ya yayılmasından sonra, enfeksiyondan etkilenen bölgelerin ve popülasyonun genişlemesinin de bir sonucu olarak, özellikle 2015 ve 2016 yıllarında ithal olgu bildirimlerinin dikkat çekici olarak arttığı görülmektedir^{10,34,36}. İthal olguların en yüksek sayıda görüldüğü ülke, Orta ve Güney Amerika'daki salgın bölgesinin yakın komşuluğunda bulunan ABD olmuştur (Tablo II). ABD'de ithal olguların en fazla görüldüğü bölgeler ise Florida (n: 4), Teksas (n: 19) ve Kaliforniya (n: 13) gibi güney eyaletleri ile ABD'nin en kalabalık eyaletlerinden biri olan New York (n: 25)'tur³⁴.

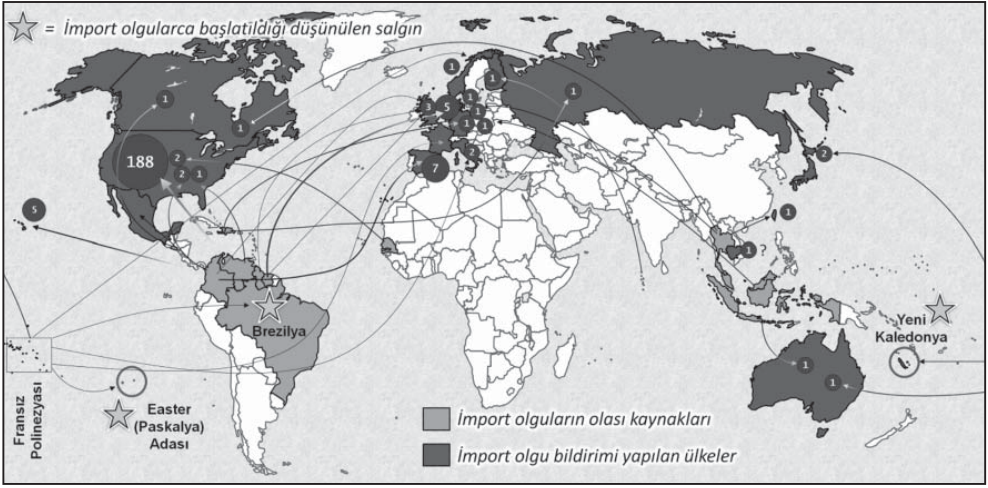
Salgınlara farklı bölgelere yayılmasında ithal olgular dışındaki bir diğer önemli faktör de vektör sivrisineklerin coğrafi dağılımıdır^{2,3}. Dünyanın farklı bölgelerindeki son ZIKV salgınları, bu virusun, *Aedes* cinsi vektör sivrisineklerin mevcut olduğu bölgeler arasında yayıldığını göstermektedir^{30,44}. Zika virus izolasyon oranlarının mevsimlere göre değişmesi nedeniyle^{3,23} (yağışlı mevsimlerde en yüksek, kuru ve soğuk mevsimlerde düşük), Şekil 2'de görüldüğü gibi ekvator hattının ve salgın bölgelerinin daha kuzeyinde yer alan ülkelerdeki (ABD, İtalya ve Fransa gibi) ithal olguların, sivrisinek popülasyonunun aktif ol-

Tablo II. Laboratuvar olarak doğrulanmış seyahat ile ilişkili Zika virus enfeksiyonları (2008-2016)

Sıra	Bulaşın gerçekleştiği tarih (Kaynak no)	Kaynak olduğu düşünülen bölge	İthal olgunun görüldüğü bölge	Olgu sayısı
1	2008 ³⁷	Senegal	Kolorado, ABD	2*
2	2010 ⁸	Bilinmiyor	Kamboçya	Sporadik
3	2012 ³⁸	Endonezya	Avustralya	1
4	2013 ³⁹	Tayland	Kanada	1
5	2013 Kasım ⁴⁰	Tayland	Almanya	1
6	2013 Aralık ⁴¹	Tahiti adası (Fr. Polinezyası)	Norveç	1
7	2013 Aralık-2014 Ocak ³³	Fr. Polinezyası	İtalya	2
8	2013 Aralık-2014 Ocak ⁴²	Fr. Polinezyası	Japonya	2
9	2013 - 2014 ³¹	Fr. Polinezyası	Yeni Kaledonya	Salgın
10	2014 ⁴³	Malezya	Almanya	1
11	2014 ^{15,35}	Cook Adaları	Avustralya	1
12	2014 ^{21,35}	Fr. Polinezyası (tahmini)	Easter (Paskalya) Adası, Şili	Salgın
13	2014 ⁸	Fr. Polinezyası	Kitasal Fransa	?
14	2015 Mart ^{19,35}	Fr. Polinezyası (tahmini)	Brezilya	Salgın
15	2015 Haziran ¹⁰	Maldivler	Finlandiya	1
16	2015 Kasım-Aralık ³⁶	Surinam	Hollanda	5
17	2015 Aralık ¹⁰	Haiti	Almanya	1
19	2016 Ocak ¹⁰	El Salvador	Kanada	1
22	2016 Ocak**	Tayland	Tayvan	1
23	2016 Ocak**	Kolombiya, Surinam ve Guyana	İngiltere	3
24	2016 Ocak**	Güney ve Orta Amerika	Danimarka	1
25	2015-2016 Mart ³⁴	Güney ve Orta Amerika	ABD*** (Hawaii adaları dahil)	193 (Florida 49; New York 25; Teksas 19)
26	2016 Şubat**	Dominik Cumhuriyeti	Rusya	1
27	2016 Şubat**	Kolombiya	İspanya	7 (1'i gebe)

* Olgulardan biri ABD'ye (Kolorado) döndükten sonra enfeksiyonu eşine de bulaştırmıştır.
** İlgili ülkelerin resmi sağlık kurumlarınca duyurulan, ancak henüz literatürde yer almayan veriler.
*** Porto Riko ve Virjin Adaları hariç (Karayipler'de yer alan bu iki bölge zaten salgın bölgesinde olduğundan tablodaki veriyi dahil edilmemiştir).

duğu mevsimlerde yeni epidemilerin başlamasına öncülük etmesi olasıdır. Bugüne kadar, Karayipler'de yer alan Porto Riko ve Virjin Adaları hariç tutulmak üzere, ABD'de ZIKV'nin lokal bulaşı tespit edilmemiştir ve CDC'nin öngörüsü kıta ABD'sinde sınırlı lokal iletim oluşabileceği, ancak yaygın bir bulaşın görülmesinin beklenmediği yönündedir^{32,34}. Bununla beraber, ZIKV ile enfekte olabilen ve virüsü yayabilen *Aedes* cinsi sivrisineklerin ABD anakarısındaki varlığı ve aktif salgın bölgelerine yapılan ziyaretler sonucu, çok sayıda



Şekil 2. Zika virus salgınları sırasında bildirilen ithal olgular ve virusun yayılımı^{8,10,15,19,21,31,33,35-43}.

enfekte kişinin virüsü ABD'ye taşıması gibi nedenlerden dolayı, özellikle Teksas ve Florida gibi salgın bölgesine yakın eyaletler lokal enfeksiyon bulaşı için riskli bölgeler olarak görülmektedir^{34,44}.

BULAŞ YOLLARI

Zika virus enfeksiyonlarının bulaşı, başlıca *Culicidae* ailesinde yer alan *Aedes* cinsi sivrisinek vektörler aracılığı ile olmaktadır⁸. Salgınlar sırasında virusun başlıca konağı insanlardır, birkaç gün süren viremik dönemde enfekte kişilerden kan emen sivrisinekler virus ile enfekte olurlar¹⁴. Enfekte sivrisinekler virüsü yaşamları boyunca taşıyabilir ve diğer duyarlı konakları enfekte ederler⁸. Virüsün rezervuarı tam olarak belirlenmemiş olup, bir primat rezervuarının olabileceği öne sürülmektedir. Büyük memeliler (orangutan, zebra, filler, vb.) ve kemirgenler gibi çeşitli hayvanlarda ZIKV'ye karşı antikor varlığı gösterilmiştir^{3,43,45}. Ancak, bu türlerin enfeksiyon bulaşındaki rolleri tam olarak açıklanmamıştır.

Enfeksiyonun bulaşında rolü olduğu gösterilmiş veya muhtemel rolü olan *Aedes* türleri; *A. aegypti*, *A. polynesiensis*, *A. albopictus*, *A. hensili* ve *A. africanus*'tur^{13,20,22,30}. Mikronezya'da (Yap adası) ortaya çıkan ve 13 hafta süren (Nisan-Temmuz 2007) salgın sırasında yapılan entomolojik çalışmalarda, çoğu bölgede *A. hensilii*'nin varlığı gösterilmiş ve bu sivrisineğin muhtemel vektör olduğu öngörülmüştür; ancak yapılan ileri çalışmalarda bu sivrisinekten ZIKV izole edilememiştir²⁰. Fr. Polinezyası salgınında virus iletiminden sorumlu olan vektörler ise *A. aegypti* ve *A. polynesiensis* olarak bildirilmiştir^{22,30}.

Bir diğer önemli bulaş yolu olarak, hamilelik sırasında intrauterin yolla ya da doğuma yakın günlerde anneden bebeğe virus iletimi öne sürülmüştür^{6,46}. Brezilya'daki salgında mikrosefali olan bazı bebeklerin çeşitli örneklerinde (beyin dokusu, plasenta ve amniyon sıvısı) ve gebelik sırasında ZIKV ile enfekte olmuş kadınların fetal kayıplarında ZIKV RNA'sı tespit edilmiştir^{5,6,47}. Bununla beraber, transplasental yolla ZIKV bulaşının sıklığı ve mekanizmasına dair veriler henüz yeterli değildir. Zika virusun perinatal yolla geçişine

ilişkin kanıtların araştırıldığı bir çalışmada, anne sütünde ZIKV RNA'sı gösterilmiş, ancak Vero hücrelerine inoküle edildiğinde replikatif viral partikül saptanamamıştır⁴⁶. Her ne kadar emzirme yoluyla ZIKV bulaşması olası olsa da, bugüne kadar belgelenmemiştir ve mevcut kanıtlara göre bebekleri emzirmenin faydalarının, ZIKV enfeksiyonu ile ilgili herhangi bir teorik riskten daha ağır bastığı belirtilmektedir⁴⁸.

2008 yılında Senegal'de araştırma yapan iki kişide viral enfeksiyon gelişmiş ve yapılan testlerde etkenin ZIKV olduğu belirlenmiştir³⁷. Bu kişilerden biri ABD'ye (Kolorado) döndükten sonra, eşinde de enfeksiyon gelişmiş ve bu enfeksiyon serolojik olarak doğrulanmıştır. Ancak enfekte kadından viral RNA'nın izole edilemediği bildirilmiştir³⁷. Bu bildirimde olası bulaş yolunun cinsel temas olduğu öne sürülmüş, ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır. Fr. Polinezyası ZIKV salgını (2013) sırasında, 44 yaşında hematospermisi olan Tahiti'li bir adamdan alınan semen ve idrar örneklerinde ZIKV pozitifliği saptanmış, fakat aynı hastanın kanında virus bulunmadığı bildirilmiştir⁴⁹. Virusun semen örneği de dahil olmak üzere çeşitli vücut salgılarında gösterilmesi⁴⁹⁻⁵¹, cinsel yolla bulaşma olasılığını desteklemekle beraber, bu bilginin ek çalışmalarla doğrulanmasına gereksinim vardır. Bugüne kadar, enfekte kadınlardan erkeklere cinsel temas ile ZIKV bulaşı ise bildirilmemiştir. Son olarak 5 Şubat 2016 tarihinde CDC tarafından yayımlanan yeni bir rehberde, bugüne kadar kesin olarak kanıtlanmamış olsa da, cinsel yolla bulaşın muhtemel olduğu bildirilmiş ve özellikle doğurganlık çağındaki ve riskli bölgelerde bulunan veya seyahat planlayan kadınlar için çeşitli önerilere yer verilmiştir⁹.

Enfekte kişilerden viremik dönemde alınan kanların duyarlı kişilere transfüzyonu, muhtemel bulaş yollarından bir diğeridir. Fr. Polinezyası'ndaki salgın sırasında asemptomatik kan donörlerinden alınan örnekler üzerinde yapılan bir çalışmada, 1505 kan örneğinin 42'sinde (%2.8) viral RNA varlığı saptanmıştır⁵². Benzer şekilde, virusun tükürük ve idrar örneklerinde kan örneklerine göre daha sık ve bazen daha uzun süreli saptanabildiğini gösteren çalışmalar^{50,51}, tükürük ve idrar örneklerinin virus bulaşında rolü olabileceğini göstermekte, ancak virusun bu şekilde bulaşıp bulaşmadığı ile ilgili açık kanıt bulunmamaktadır.

ZİKA VİRUS ENFEKSİYONLARI

Salgınlar sırasında ZIKV için başlıca konak insanlardır ve enfekte kişilerin yaklaşık %80'i asemptomatiktir^{20,48}. Bununla beraber ZIKV, geniş bir yelpazede klinik semptomlara neden olabilmektedir. Grip enfeksiyonunu andırabileceği gibi, Dengue ve Chikungunya enfeksiyonlarına benzer daha ciddi klinik tablolara da neden olabilir^{3,8}. Semptomlar genel olarak hafif olma eğilimindedir; enfekte sivrisinek ısırığını izleyen bir kaç günlük kuluçka döneminden sonra görülür ve genellikle 3-12 gün içinde sonlanır⁸. Yap Adası ve Fr. Polinezyası salgınlarında sık bildirilen semptomlar döküntü (%90-95), 37.8-38.5°C ateş (%65-73), artralji (%65-70) ve pürülan olmayan konjunktivittir (kırmızı göz, %55-63)^{20,29}. Bunların dışında baş ağrısı, retro-orbital ağrı, baş dönmesi, miyalji ve sindirim sistemi bozuklukları (ishal ve karın ağrısı gibi) görülebilir⁸. Diğer nadir belirtiler ise lenfadenopati, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, hematospermi, prostatit, hafif sersemlik ve özellikle el ve ayaktaki küçük eklemelerde olmak üzere eklemelerde ödem şeklindedir³. Has-

tanede yatış gerektiren şiddetli hastalık tablosu nadirdir. 2015 yılına kadar ZIKV enfeksiyonlarına atfedilen hiçbir ölüm olgusu bulunmamaktadır. 28 Kasım 2015 tarihinde ise, mikrosefalili bir yenidoğanın ölümü de dahil olmak üzere Brezilya'da ZIKV'ye atfedilen üç ölüm olgusu bildirilmiştir²¹. Ancak CDC'nin açıklamaları, flavivirusların mikrosefaliye neden olup olmadığının kesin olarak bilinmediği yönünde olup, bu ilişkileri ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalar devam etmektedir³².

Brezilya'da kombine antiretroviral tedavi alan ve immün göstergeleri normal olan HIV enfeksiyonlu bir kişide, ZIKV enfeksiyonunun saptandığı bir olgu bildirilmiştir⁵⁵. Bu kişide hastalık hafif semptomlarla seyredip, önem arz eden herhangi bir laboratuvar bulgusuna neden olmadan iyileşmiştir. Ancak, ZIKV enfeksiyonlarının immün yetmezlikli bireylerdeki seyri ve özellikleri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

ZIKV ve Guillain-Barre Sendromu

Otoimmün bir hastalık olan Guillain-Barre sendromu (GBS), çoğu kişide geçici problemlere neden olup tamamen düzelirken, bazı kişilerde kalıcı hasara ve nadiren de ölüme yol açabilmektedir⁵³. Fr. Polinezyası salgını sırasında, ZIKV enfeksiyonu ile uyumlu kliniği olan 74 hastada otoimmün ve nörolojik hastalıklar saptanmış ve bunların 42'sinde GBS varlığı tanımlanmıştır⁴. Bu sayı, dönemsel olarak GBS insidansındaki 20 katlık bir artışı göstermektedir, ancak bu çalışmada GBS ve ZIKV enfeksiyonu arasında, eş zamanlı olmaları dışında herhangi bir ilişki gösterilememiştir⁴. Bu durumun ortaya çıkmasında, Dengue serotip 1 ve 3 virusların eşzamanlı dolaşımı ve koenfeksiyonların rol oynayabileceği değerlendirilmiştir⁴. Zika virus ve GBS arasındaki potansiyel ilişkiyi ima eden bu bulguların bildirilmesinden sonra, 2015 yılı içinde Brezilya'da ZIKV enfeksiyonları ile mikrosefali ve GBS gelişimi arasında potansiyel bir ilişkili olabileceğine dair veriler bildirilmiştir. Brezilya Sağlık Bakanlığı, ülkelerindeki ZIKV salgını ile aynı zamanda meydana gelen GBS olgularında bir artış olduğunu bildirmiştir. 13 Temmuz 2015'ten 2015 yılı sonuna kadar Brezilya'da nörolojik sendromlu 76 hasta tespit edilmiş ve 42 olgu GBS olarak tanımlanmıştır. GBS olan hastaların %62'sinde (26/42) nörolojik belirtilerin başlangıcından önce ZIKV enfeksiyonu ile uyumlu klinik semptomlar olduğu bildirilmiştir¹⁰. Bununla beraber bu olguların kaç tanesinin ZIKV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmemektedir⁴⁸. CDC, ZIKV enfeksiyonu ve GBS arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını belirlemek için, 2016 yılı Ocak ayı sonlarında başlamak üzere Brezilya'da bir çalışma planlamıştır^{9,32}.

ZIKV ve Mikrosefali

Brezilya'da birkaç bebekte mikrosefali varlığı ve laboratuvar olarak doğrulanmış konjenital ZIKV enfeksiyonu bildirilmiştir^{2,47}. Ayrıca, aynı ülkede 2014-2015 yılları arasında ZIKV salgınının görüldüğü dönemde, mikrosefali insidansında 20 katlık belirgin bir artış olması büyük endişelere yol açmış ve bazı kamu sağlığı yetkilileri gebelikteki ZIKV enfeksiyonlarının bu artışın nedeni olabileceğini öne sürmüştür²⁸. Hatta bu durum DSÖ'nün acil durum uyarısı yapmasına neden olmuştur⁷. Brezilya'da yapılan ve doğrulanmış ZIKV enfeksiyonu ve mikrosefalisi olan 35 bebeğin ele alındığı bir çalışmada, bebeklerde bildirilen beyin anormallikleri mikrosefali ve bozulmuş beyin gelişimini içermektedir⁵. Olası ZIKV enfeksiyonu olan bazı bebeklerde ise, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve anormal göz

bulguları tespit edilmiştir^{2,5,47}. Zika virusun insanlarda nörolojik hastalığa neden olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Virusun merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkisini araştırmak için ileri çalışmalar gerekmektedir olup, halen devam eden planlı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, bu yeni durum ortaya çıkmadan çok önce, 1971 yılında; bir fare modelinde, yenidoğan ve beş haftalık farelere intraserebellar olarak ZIKV inoküle edilmiş ve yapılan incelemelerde astrositlerde genişleme ve hipokampusun pyriform hücrelerinde bazı destrüksiyonlar gözlemlenmiş, ayrıca nöronların ve astrositlerin endoplazmik retikulumları içinde virionların varlığı gösterilmiştir⁵⁴. Zika virus ile yakın ilişkili JEV'in ensefalite neden olması ve BNV'nun menenjit/ensefalit gibi invazif nörolojik enfeksiyonlar yapabilmesi de, ZIKV'nin nörogelişimsel mekanizmalar üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğini destekleyici niteliktedir³. Sivrisinek mücadelesi sırasında kullanılan "Pyriproxyfen" isimli bir maddenin mikrocefali insidansındaki artış ile ilişkili olabileceği ise diğer bir tartışma konusu olmuştur.

TANI YÖNTEMLERİ

Zika virus enfeksiyonlarının tanısında bazı güçlükler bulunmaktadır. Klinik tablo, diğer arbovirus enfeksiyonlarına (Chikungunya ve Dengue gibi) benzediği için klinik tanı güçtür. Klinisyenler ZIKV enfeksiyonlarının görüldüğü bölgede yaşayan veya seyahat öyküsü olan kişilerde doğrulayıcı testlerle ayırıcı tanıya gitmelidirler³. Bir diğer güçlük ise, ZIKV ve benzer virusların birlikte neden olduğu koenfeksiyonlarda heterolog antikoların ve farklı derecelerde klinik patolojilerle seyreden karmaşık hastalık tablolarının varlığıdır^{3,4,31}. Bu durum, serolojik testlerde diğer flaviviruslarla çapraz reaksiyon verebildiği için ayırıcı tanıda zaten ek testlere gereksinim duyulan ZIKV enfeksiyonlarının tanısını daha da güçleştirmektedir.

Zika virus enfeksiyonlarının tanısında kullanılan başlıca yöntemler; klinik tablosu mevcut olan hastaların serum, beyin omurilik sıvısı (BOS), amniyon sıvısı, idrar, semen, tükürük, plasenta ve fetal dokuları da dahil olmak üzere çeşitli klinik örneklerinde ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA varlığının araştırılması, dizi analizi ve genotiplleme çalışmaları, immünohistokimyasal yöntemlerle doku örneklerinde viral antijenlerin araştırılması, çeşitli serolojik testlerle hasta serumu veya BOS örneğinde viral IgM ve IgG varlığının saptanması, plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) ile ayırıcı tanı ve doğrulama yapılmasını kapsar^{3,8,12,25,46,52}. Doğrulama ve araştırma amaçlı olarak virusun hücre kültürlerinde üretilmesi diğer bir tanı yöntemi olup, bu amaçla genellikle Vero ve *A.albopictus* sivrisinek (C6/36) hücre kültürleri kullanılır^{16,37}.

Serolojik testler diğer flaviviruslarla çapraz reaksiyon verebildiği için, ZIKV enfeksiyonlarının tanısı genel olarak kan örneklerinde viral RNA tespitine dayanır. Hastalık semptomlarının başlamasından itibaren yedi günden daha az bir süre geçmiş ise, öncelikli olarak (ilk sırada) moleküler testler tercih edilir ve hastaların kan örneklerinde viral izolasyon ve RT-PCR ile virus varlığı araştırılır^{8,48}. Alternatif olarak pan-flavivirus RT-PCR ve sonrasında dizi analizi uygulanması da kullanılabilir¹⁵. Bazı kişilerin kanında virus daha uzun süre bulunabilse de, viremik dönem genellikle birkaç gün (semptomların başlamasından itibaren 3 ila 5 gün) sürer. Virüri, viremiden daha uzun sürebilir ve bu nedenle viral RNA'nın serumda

saptanamadığı dönemde, alternatif olarak idrar örneklerinde RT-PCR ile viral RNA tespit edilebilir^{8,51}.

Tanıda, ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) gibi katı faz immünolojik yöntemleri de yaygın olarak kullanılmaktadır^{15,29,56}. Semptomların başlamasından itibaren 4-6 günden sonra IgM antikorları saptanabilmekte ve aylarca saptanabilir düzeyde kalmaktadır^{30,56,57}. Şüpheli kliniği olan olgularda moleküler testlerin sonucu negatif ise ve semptomların başlamasından itibaren dört gün veya daha uzun bir süre geçmiş ise serolojik testler ile ZIKV IgM varlığı araştırılır^{8,48}. CDC, 2007 yılındaki Yap adası salgını sırasında, anti-Zika IgM saptamak için özgül bir ELISA tekniği geliştirmiştir⁸. Ancak bu testin önemli bir dezavantajı, ZIKV'ye karşı oluşan IgM antikorlarının Dengue virus (DENV) ve diğer flaviviruslar ile (örn. sarı humma ve BNV) yalancı pozitif sonuç üretebilen çapraz reaktivite verebilmesi ve bu nedenle ZIKV ve DENV enfeksiyonları arasında güvenilir bir ayırım yapamamasıdır⁵⁶. Dengue veya Zika-IgM ELISA testlerinde IgM pozitifliği elde edilmiş ise; bu durum yakın dönemde geçirilmiş bir flavivirus enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmelidir⁵⁶. Bu aşamadan sonra, virusa özgül nötralizan antikorları ölçmek için PRNT yapılabilir ve böylece primer flavivirus enfeksiyonlarının çapraz reaksiyona giren antikorları arasında ayırım yapmak mümkün olur⁵⁶. Enfeksiyonun erken evresinde IgM ve IgG düzeyleri çok düşük olabilir ve tanıyı doğrulamak mümkün olmayabilir. Bu nedenle, uyumlu klinik semptomları olan hastalarda enfeksiyonu ekarte etmek için konvelesan dönemde alınan bir örnek ile serolojik testler tekrar edilmelidir⁵⁶.

Gebeler ve Bebeklerde Tanı

Gebeliği sırasında, ZIKV olgularının rapor edildiği riskli bir bölgeye seyahat ettikten sonra; iki hafta içinde ateş, döküntü, eklem ağrısı ya da konjunktivit gibi ZIKV enfeksiyonu ile uyumlu klinik belirtilerden iki veya daha fazlası rapor edilen bir annede, ZIKV varlığının araştırılması önerilmektedir⁴⁸.

Yenidoğanlar için güvenilirliği kanıtlanmış olan bir tanı testi bulunmamaktadır, bununla birlikte RT-PCR ve IgM testlerinin her ikisinin birlikte yapılması önerilmektedir⁴⁸. Zika virus RT-PCR testi ve serolojik analizler, doğum sonrası ilk iki gün içinde toplanmış yenidoğan serumu örneklerinde veya göbek kordonundan toplanan serum veya plazma örneklerinde yapılır. Eğer BOS örneği varsa RT-PCR yapılmalıdır; ancak BOS örneği sadece ZIKV testi amacıyla alınmamalıdır. Plasenta ve göbek kordonu gibi diğer örneklerde histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme de yapılabilir. Fikse edilmiş ve dondurulmuş plasenta ve göbek kordonu dokuları da ZIKV antijenini saptamak için histopatolojik olarak incelenebilir veya bu örneklerde RT-PCR ile virus varlığı araştırılabilir^{48,57}. Herhangi bir yenidoğan örneğinde veya amniyon sıvısı ve plasenta örneklerinde ZIKV RNA'sı ya da antijeninin tespit edilmesi durumunda; ya da yenidoğan serumu veya BOS örneğinde ZIKV-IgM antikorlarının gösterilmesi ve bunun DENV için nötralize edici antikorlara kıyasla ≥ 4 kat daha yüksek ZIKV doğrulayıcı antikor titresi ile konfirme edilmesi durumunda "laboratuvar olarak kanıtlanmış ZIKV enfeksiyonu" varlığı kabul edilir. Eğer ZIKV için doğrulayıcı nötralizan antikorların titresi < 4 kat ise test şüpheli veya belirsiz olarak tanımlanır⁴⁸.

Yenidoğanlarda ZIKV enfeksiyonu tanısının bazı özel zorlukları vardır. İntrauterin dönemde ZIKV enfeksiyonu olan bir yenidoğanda, viremi dönemi geçtiyse RT-PCR testleri ile ZIKV RNA'sı tespit edilemeyebilir. Zika virus için tasarlanan serolojik testler ise benzer flaviviruslara (örn. DENV ve sarı humma virusu) karşı çapraz reaksiyon veren antikordan dolayı sıklıkla yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Zika virusa özgül nötralizan antikorların ölçülmesi için PRNT gerçekleştirilebilir, ancak anneden bebeğe aktarılan nötralizan maternal antikorlar nedeniyle yenidoğanlarda çapraz reaktif sonuçlar görülebilmektedir. Bu noktalar göz önünde bulundurulduktan sonra, uygun test siparişi ve test sonucunun doğru yorumlanabilmesini sağlamak için devlet ya da bölgesel sağlık departmanları ile yakın çalışmak önemlidir³².

Gebeliği sırasında potansiyel olarak ZIKV ile enfekte olan bir annenin bebeği, mikrosefali veya intrakraniyal kalsifikasyonlar ile doğduğunda, bebek ZIKV enfeksiyonu için test edilmeli ve diğer klinik değerlendirmeler yapılmalıdır⁴⁸. Mikrosefali varlığının kabul edilebilmesi için, yenidoğanlarda diğer nedenlerle açıklanamayan ve normal bebekler ile karşılaştırıldığında orantısız bir şekilde küçük oksipitofrontal çevre uzunluğu tespit edilmiş olmalıdır. Ayrıca, oksipitofrontal çevresi üçüncü yüzdeliğe eşit veya daha büyük, fakat boy uzunluğuna göre belirgin olarak orantısız olan yenidoğanlarda aynı zamanda MSS ile ilgili bozukluklar da varsa, bu bebekler için de yine ZIKV enfeksiyonu için ek bir değerlendirme yapılabileceği bildirilmiştir⁴⁸. Olası konjenital ZIKV enfeksiyonu olan ve anormal göz bulgusu raporları verilen bebeklere, yaşamın ilk ayında retina muayenesi de dahil olmak üzere ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapılması da önerilmektedir⁴⁷.

Dünyada ve Türkiye'de Tanı Olanakları

Zika virus enfeksiyonlarının tanısında, önceleri laboratuvar tasarımı (in-house) serolojik ve moleküler testler kullanılmış^{33,39-41}, ancak kısa süre sonra geliştirilen ticari RT-PCR testleri (Altona, Almanya; Genesig, İngiltere; MyBioSource, ABD; Genekam, ABD; Fast-Track, Lüksemburg) de günümüzde kullanıma girmiştir (http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171207.pdf). CDC tarafından CHIKV ve ZIKV RT-PCR protokolleri tanımlanmış olup, bu protokoller daha önce tanımlanmış olan BNV RT-PCR testi ile aynı protokolü izlemektedir. CDC, ABD'deki laboratuvarlar için, yeterliliği kanıtlanmış primer/prob dizileri, RNA pozitif kontrolü ve CHIKV ve ZIKV RT-PCR yeterlilik panelleri ile serolojik testler için ZIKV antijeni, konjuge olmamış antikor ve pozitif kontrol serumu sağlamaktadır. CDC'nin sunduğu ZIKV-IgM ELISA testinin, CDC BNV-IgM ELISA testi ile benzer özellikte olduğu belirtilmiştir³². Ayrıca, Avrupa "Importe" Viral Hastalıkların Tanı Ağı (European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases; ENIVD) bünyesindeki 20 laboratuvar ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı, şüpheli hastaların kanından viral RNA'nın saptanmasına yönelik testleri yapabilmektedir^{58,59}.

Yakın bir zamanda ise, ZIKV enfeksiyonlarının serolojik tanısında kullanılmak üzere geliştirilen, ZIKV-IgG ve ZIKV-IgM tespitine yönelik ticari ELISA (Euroimmun AG, Almanya; MyBioSource, ABD) ve immüno Floresan antikor (IFA) (Euroimmun AG, Almanya) testleri de kullanıma girmiştir (http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171207.pdf). Bu-

gün için ülkemizde de temin edilebilen anti-Zika virus ELISA ve IFA IgG/IgM kitlerinin üreticisi olan firma (Euroimmun AG, Almanya), onay almış (CE) bu ticari yöntemlerin, yüksek özgüllüğe sahip olduğunu bildirmektedir (<http://www.zika-diagnostics.com/>).

Laboratuvar Güvenliği ve Mesleki Bulaş

Zika virusun laboratuvar kaynaklı mesleki bulaşı ile ilgili olarak 1973 yılında bir olgu bildirimini yapılmıştır⁶⁰. Yol açtıkları klinik tablolar ve serolojik özellikleri benzer olan viruslardan CHIKV biyolojik güvenlik seviyesi (biosafety level BSL)-3 ajan olarak sınıflandırılırken, ZIKV BSL-2 patojen olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle, özellikle endemik bölgelerde CHIKV enfeksiyonu dışlanıncaya kadar, şüpheli durumlarda serolojik prosedürler için kullanılan "serum örneklerine, potansiyel bulaşıcı örnek olarak muamele etmek" gereklidir⁵⁶. Tüm işlemler biyogüvenlik kılavuzları çerçevesinde uygulanmalı ve laboratuvarlarda gerçekleştirilen her bir özel prosedür için bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. İki farklı raporda, sarı humma virusu için aşılınmış (17D aşısı) üç araştırmacının, saha ve laboratuvar çalışmaları sırasında ZIKV ile enfekte olduğu bildirilmiştir^{37,60}. Dolayısıyla, riskli alanlarda çalışırken flavivirus aşılarının çapraz koruma sağlamadığı dikkate alınmalı ve standart önlemlere uyulmalıdır.

KORUNMA ve KONTROL

Zika virus, her zaman selim bir enfeksiyon etkeni değildir ve ortaya çıktığı yerde kısa bir süre içerisinde en sık rapor edilen hastalıklardan birisi haline gelebilir³. Zika virus enfeksiyonlarının önlenmesi için bir aşının bulunmaması nedeniyle, enfeksiyondan korunma başlıca sivrisinek ısırmasından bireysel olarak kaçınma ve sivrisineklerin eradikasyonuna dayanır⁸. Toplum düzeyinde korunma, sivrisineklerin yumurtlama bölgelerini (sakı bitkilerinin tabakları, çukurlar, su rezervuarları, kullanılmış lastikler) ortadan kaldırarak sayılarının azaltılması veya insektisitler ile müdahaleden ibarettir. Kişisel korunma ise, böcek kovucuların kullanılması, kapı ve pencerelerin sineklikli olması, sivrisinek koruyucu cibinliği olan yatakların tercih edilmesi (özellikle bebekler ve enfekte kişiler için) ve uzun kollu kıyafetlerin giyilmesi gibi önlemleri içerir^{8,30,32,48,57}. Hastalığın yayılmasından sorumlu olan sivrisineklerin, çoğunlukla gündüz saatlerinde insanları ısırdukları da dikkate alınmalıdır^{7,57}. Zika virus, enfeksiyonun ilk haftasında kanda bulunabilir ve sivrisinekler tarafından ısırılma aracılığıyla başka bir kişiye bulaştırılabilir. Bu nedenle duyarlı kişileri korumak ve enfeksiyonun yayılımını azaltmak amacıyla hastalığın ilk haftasında (viremik dönem) sivrisinek sokmasından kaçınmaya ayrıca özen gösterilmelidir^{30,48}. Bunların dışında CDC ve DSÖ tarafından yayımlanan geçici rehberlerde, özellikle hamile kadınlar için olmak üzere seyahatlerin kısıtlanması veya ertelenmesi tavsiye edilmiş ve henüz kanıtlanmamış olsa da, cinsel temas ile bulaş riski olduğu için belirli koruyucu önlemler açıklanmıştır^{9,57}.

TEDAVİ

Zika virus enfeksiyonları için kullanılan özgül bir antiviral tedavi veya aşı bulunmamaktadır. Tedavi genellikle semptomatiktir ve destekleyici niteliktedir; başlıca dinlenme, asetaminofen ve antihistaminik ilaçların kombine kullanımı ile sıvı takviyesini içerir^{8,30}. Kanama riski olasılığından dolayı DENV enfeksiyonu dışlanana kadar aspirin ve diğer steroid olmayan

antiinflamatuvar ilaçların kullanımından özellikle kaçınılması önerilmektedir³⁰. Konjenital ZIKV enfeksiyonu olan bebeklerin tedavi ve takibi ise, mevcut durumları yönetme, zaman içinde çocuğun gelişimini izleme ve ortaya çıkan sorunların çözümüne odaklanmıştır.

SONUÇ

Ülkemizde henüz ZIKV tanısı almış yerel veya ithal hiçbir enfeksiyon olgusu bildirilmemiştir. Bununla beraber yakın geçmişte, ZIKV ile benzer klinik tablolara neden olan viral etkenlerin neden olduğu seyahat ile ilişkili enfeksiyon olguları rapor edilmiştir. 2012 ve 2013 yıllarında yayımlanan iki ayrı raporda, Hindistan'a seyahat öyküsü olan iki kişide sırasıyla Chikungunya ateşi ve dang ateşi olguları tanımlanmış olup, bu olgular söz konusu enfeksiyonlar için Türkiye'den bildirilen klinik ve laboratuvar olarak teyit edilmiş ilk ithat olgular olarak kayıtlara geçmiştir^{61,62}. Ayrıca, seroepidemiolojik çalışmalar ZIKV ile aynı vektörlerle bulaştırılabilen DENV'in Türkiye'deki varlığına işaret etmektedir⁶³. Zika virus bulaşından ve salgınlarından sorumlu olan *Aedes* cinsi sivrisineklerin ülkemizin de içinde bulunduğu bölgelerdeki varlığını gösteren çalışma verileri^{44,64}, gelecekte ZIKV ile karşılaşma olasılığımıza işaret etmektedir. Salgının Brezilya gibi nüfus yoğunluğu yüksek ülkelere yayılmış olması ve son bir yıl içinde dünya genelinde ithal olguların sayısındaki hızlı artış, ZIKV enfeksiyonlarının yeni bölgelere yayılma riskinin arttığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Chastel C. When some Flaviviruses are throwing our certainties. *Bull Soc Pathol Exot* 2012; 105(4): 251-5.
2. Brito C. Zika Virus: A new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port* 2015; 28(6): 679-80.
3. Shapshak P, Somboonwit C, Foley BT, Arabaa SF, Wills T, Sinnott JT. Zika virus, pp: 477-500. In: Shapshak P, Sinnott JT, Somboonwit C, Kuhn J (eds), *Global Virology I. Identifying and Investigating Viral Diseases*. 2015, 1st ed. Springer Publ., New York.
4. 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). pii:20720.
5. 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.
6. Oliveira Melo AS, Malinge G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(1): 6-7.
7. World Health Organization. Zika Situation Report. Neurological Syndrome and Congenital Anomalies. 5 February 2016. WHO, Geneva. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1
8. Ios S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44(7): 302-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus. CDC, Atlanta. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). 21 January 2016. ECDC, Stockholm. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>
11. The International Committee on Taxonomy of Viruses. Zika virus in ICTV, 7th Report. <http://www.ictvonline.org/proposals/ICTV%207th%20Report.pdf>; <http://www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp>

12. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, et al. Detection of Zika Virus infection in Thailand, 2012-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93(2): 380-3.
13. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46(5): 521-34.
14. Boorman JP, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1956; 50(3): 238-42.
15. Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, et al. Imported Zika virus infection from the Cook Islands into Australia, 2014. *PLoS Curr* 2014; 6. pii: ecurrents.outbreaks.4635a54dbffa2156fb2fd76dc49f65e
16. Grard G, Caron M, Mombouli IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2681.
17. Fagbami A. Epidemiological investigations on arbovirus infections at Igbo-Ora, Nigeria. *Trop Geogr Med* 1977; 29(2): 187-91.
18. 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.
19. Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(4): 569-72.
20. 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.
21. Attar N. ZIKA virus circulates in new regions. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14(2): 62.
22. 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.
23. Moore DL, Causey OR, Carey DE, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol* 1975; 69(1): 49-64.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Countries with local Zika transmission. ECDC, Stockholm. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-information-travellers.aspx
25. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46(5): 509-20.
26. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(9): 1347-50.
27. Olson JG, Ksiazek TG, Gubler DJ, et al. A survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in Lombok, Republic of Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol* 1983; 77(2): 131-7.
28. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas - Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med* 2016; 374(7): 601-4.
29. 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.
30. The Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Alert. Zika virus infection, 7 May 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30078&Itemid=999999›
31. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(2): 381-2.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Areas with Zika. 9 February 2016. CDC, Atlanta. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>
33. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20(23). pii:21153.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus disease in the United States, 2015-2016. CDC, Atlanta. <http://www.cdc.gov/zika/geo/united-states.html>
35. Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(10): 1887.

36. Goorhuis A, von Eije KJ, Douma RA, et al. Zika virus and the risk of imported infection in returned travelers: Implications for clinical care. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14(1): 13-5.
37. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5): 880-2.
38. 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.
39. 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.
40. 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). pii: 20685.
41. Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(8): 1412-4.
42. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro Surveill* 2014; 19(4). pii: 20683.
43. Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5): 911-3.
44. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife* 2015; 4: e08347.
45. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77(4): 442-5.
46. 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). pii: 20751.
47. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016; 387(10015): 228.
48. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 63-7.
49. 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.
50. 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.
51. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1): 84-6.
52. 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). pii: 20761.
53. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366(9497): 1653-66.
54. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch* 1971; 35(2): 183-93.
55. Calvet GA, Filippis AM, Mendonça MC. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol* 2016; 74:1-3.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Memorandum: Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. February 7, 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf>
57. 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.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region. 25 May 2015. ECDC, Stockholm. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-Zika%20virus-southamerica-Brazil-2015.pdf>

59. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Zika virus. KLİMUD, Ankara. https://www.klimud.org/public/uploads/files/zika_virus_bilgilendirme.pdf
60. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. Arch Gesamte Virusforsch 1973; 43(4): 315-9.
61. Uyar Y, Aktaş E, Yağcı Çağlayık D, Ergönül O, Yüce A. Yurt dışı kaynaklı bir dang ateşi olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. Mikrobiyol Bul 2013; 47(1): 173-180.
62. Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Korukluoğlu G, Ertek M, Unal S. Ankara'ya Hindistan Yeni Delhi'den gelen bir Chikungunya ateşi olgusu: Türkiye'nin ilk yurt dışı kaynaklı olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. Mikrobiyol Bul 2012; 46(1): 122-8.
63. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S, et al. Investigation of dengue virus and yellow fever virus seropositivities in blood donors from Central/Northern Anatolia, Turkey. Mikrobiyol Bul 2010; 44(3): 415-24.
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.