

İnsanlarda Zika Virüsü Enfeksiyonları ve Korunma

Fulya ÇALMAN*, S. Arda ÖZTÜRKCAN**, Mesut KARAHAN***

Öz

Zika virüsü ilk olarak 1947 yılında Uganda ormanlarında yaşayan *Rhesus* maymunundan izole edilmiştir. İnsanda ilk Zika virüs enfeksiyonu 1954 yılında Nijerya’da bildirilmiştir. Virüs artropod kökenli (arbovirüs) bir virüs olup *Falaviviridae* ailesinde yer alan Flavivirüs genusunda bulunan bir virüs’dür. Bulaşma çoğunlukla *Culicidae* ailesinde yer alan *Aedes* cinsi sivrisineklerle olmaktadır. Sivrisinek haricinde insan dışı primatlar ve kemirgenler de rezervuar olarak kaynak olabilmektedir. Çoğunlukla belirtiler ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve kutanöz döküntü şeklindedir. Hastalık, sivrisinek ısırığından 3 ila 12 günlük bir kuluçka süresinden sonra oluşmaktadır. 2007 yılına kadar, Afrika ve Asya’da bulunan birçok ülkeden Zika virüsünden kaynaklı olan vakalar bildirilmiş olsa da 2007 yılında Mikronezya’da bir salgın ortaya çıkmıştır. 2015 yılında Brezilya’dan bildirilen Zika virüsü hastaları ve hastalıkla bağlantısı olabilecek komplikasyonları özellikle mikrosefali (yeni doğanlarda kafatası küçülmesi) doğum oranı artışları sebebiyle önemli bir tehdit olarak çıkmıştır. Bu durum, Zika virüsünün özellikle yeni doğan bebekler üzerinde etkili olmasına ve ciddi endişeler yaratmasına sebep olmuştur. Ayrıca Zika virüsünün etkisiyle ortaya çıktığı düşünülen Guillain-Barre Sendromu periferik bir sinir sistemi rahatsızlığı olup enfeksiyonla ilgili gelişen sıkıntıları artırmıştır. Milyonlarca insan geçmişten 2015 yılının bitimine kadar Zika virüsü tarafından etkilenmiştir. Zika virüsü hastalığı hafif seyirli etki etmesiyle beraber spesifik tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Zika virüsü ile oluşan enfeksiyonlardan korunmaya yönelik henüz bir aşı bulunmamaktadır. Bu

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 06.11.2017 & **Kabul / Accepted:** 11.12.2017

* Biyomühendis, Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi
Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: fulyacalman@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4269-0690>

** Yrd. Doç. Dr., İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, İstanbul,
Türkiye, E-posta: sozturkcan@gelisim.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7982-6988>

*** Yrd. Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi,
Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye, E-posta: mesut.karahan@uskudar.edu.tr

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8971-678X>

derlemede, Zika virüsünün yapısı, virüsün bulaşma yolları, enfeksiyonun epidemiyolojisi, patogenezi, tanısı, klinik özellikleri, alternatif tedavi yöntemleri, varsa mevcut aşılar ve korunma yolları hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Zika virüsü, insan, epidemiyoloji, korunma, sivrisinekler, mikrocefali.

Zika Virus Infections and Protection in Humans

Abstract

Zika virus was first isolated from Rhesus monkeys in April 1947. First human infection was identified in Nigeria in 1954. It is mainly transmitted from the family of Culicidae and mosquitoes in Aedes genus. Apart from mosquitoes, the virus can also serve as a reservoir in non-human primates and rodents. Most common symptoms are fever, headache, fatigue and cutaneous rash. The initial symptoms of the disease appear in 3 to 12 days after a mosquito bite. Despite the previous reports of Zika cases from Africa and Asia, the first outbreak was reported in Micronesia in 2007. The patients and symptoms associated with the disease especially microcephaly (skull shrinking in newborns) seen in Brazil in 2015 indicated the significance of this infection as a health problem. Also, a Guillain-Barré syndrome, which is thought to be caused by Zika virus, also contributed to the ever growing concerns about Zika virus. Despite the fact that Zika infection has mild symptoms, there is neither a specific treatment nor a protective vaccine against it. This review provides information about the structure of Zika virus, pathways of infection, epidemiology of illness, pathogenesis, diagnosis, clinical features, alternative treatment methods, protection methods and current vaccines, and possible prevention methods.

Keywords: Zika virus, human, epidemiology, prevention, mosquitoes, microcephaly.

Giriş

Zika virüsü (ZIKV), *Flaviviridae* ailesinde yer alan *Filavivirüs* cinsi *Spondweni* grubu bir RNA virüsüdür¹. Dengue ve Sarıhumma ile benzer özelliklere sahiptir. Bu virüs ilk olarak 1947 yılının Nisan ayında Uganda'da bulunan Zika ormanlarında yüksek ateş semptomları gösteren *Rhesus* maymunlarından izole edilmiştir^{2,3}. Virüs insanda ilk kez 1954 yılında Nijerya'da saptanmıştır. Daha

sonraki dönemlerde bu virüs, daha çok Tropikal Afrika, Güneydoğu Asya, Pasifik Adaları, Orta ve Güney Amerika ülkelerinde (Kolombiya, El Salvador, Guatemala ve Meksika vb.) halk sağlığını tehdit edecek bir boyutta yayılma eğilimi göstermiş ve artan önemle hala dikkatleri çekmektedir^{4,5}. Ayrıca, 2015 yılında Brezilya, Hollanda, Danimarka, Almanya gibi ülkelerin farklı bölgelerinden de salgınlar bildirilmiştir^{6,7}. 5 Ağustos 2017 tarihine ait dünya haritası üzerinde ZIKV dağılımı Şekil 1’de verilmiştir. Hastalığın bulaşması ve yayılmasında sivrisinekler önemli rol oynar. Virüs daha çok *Aedes aegypti* türü sivrisineklerle bulaşmakta ve yayılım göstermektedir⁵. Sivrisinek dışında hamile anneden bebeğine vertikal yolla, enfekte kan veya cinsel yolla da hastalık bulaşabilmektedir. Zika virüsünün özellikle yeni doğan bebekler üzerinde etkili olması ciddi endişeler yaratmasına sebep olmuştur. Bu virüs hamile kadınların bebeklerinde mikrosefaliye ve dolayısıyla mental geriliğe neden olmaktadır. Ayrıca bir otoimmün hastalık olan Guillain-Barre Sendromu’nun da ZIKV’den kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu sendrom sonucu kas güçsüzlüğü, el ve ayaklarda uyuşma gibi periferik sinir belirtiler oluşurken merkezi sinir sisteminde az sayıda olguya rastlanmıştır^{8,9}. Zika virüsü hastalığının belirtileri ise; bebeklerde mikrosefali, insanlarda ateş, baş ağrısı, göz nezlesi, sinirlerde kist, kızarıklık, kaşıntı ve kas ağrısı şeklinde görülmektedir^{10,11}. Hastalığın tanısı moleküler yöntemlerle virüs RNA’sının saptanması ve serolojik yöntemlerle konulmaktadır. Hastalığın spesifik bir tedavisi henüz yoktur. Enfeksiyona karşı koruyucu olarak geliştirilmiş bir aşı da bulunmamaktadır.

Şekil 1: Dünya haritası üzerinde zika virüsü enfeksiyonu dağılımı¹



¹ <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika> Erişim tarihi: 22.10.17.

1. Zika Virüsünün Yapısı ve Biyolojik Özellikleri

Zika virüsü Flaviviridae ailesinde bulunan Flavivirüs genusunda yer alan ve tek zincir RNA'lı bir arbovirüs'dür. Yapısında yaklaşık 10.794 nükleotid ve 34.199 aminoasiti kodlayan RNA bulunmaktadır¹²⁻¹⁵. Zika virüsü diğer flavivirüsler gibi genomu yaklaşık 11 kb olup iki bitişik kodlamayan bölge içeren tek sarmallı ve pozitif iplikçikli (5' NCR-3' NCR) RNA virüsüdür. Açık okuma çerçevesi bir poliproteini kodlar. Poliprotein; kapsid (C), Ön-zar/Membran (PrM), zarf (E) olmak üzere üç yapısal ve yedi yapısal olmayan proteine (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, ve NS5) ayrılmaktadır¹⁶.

Güney Afrika'da izole edilmiş *Spondweni* virüsüyle genetik açıdan benzer özellik göstermektedir³. Zika virüsüne en yakın aile *Ilheus*, *Rocio* ve *St. Louis* ansefalit virüsleridir. Bu aile sarıhumma virüs prototipine sahiptir. Ayrıca bu aile içerisinde *Dengue*, *Japon ensefalit* ve *Batı Nil* virüsleri de bulunmaktadır^{14,15}.

Zika, ismini Uganda'daki Kampana bölgesi yakınlarında bir ormanlık bölgeden almıştır. İlk kez 1947'de Uganda'daki sarıhumma virüsü için ormansal döngünün araştırmaları yapılırken *Rhesus* maymunlarından izole edilmiştir¹⁰. İlk olarak insanlarda 1954 yılında Nijerya'da sonraki yıllar içerisinde tekrar Uganda ve ardından Tanzanya'da izole edilmiştir¹¹.

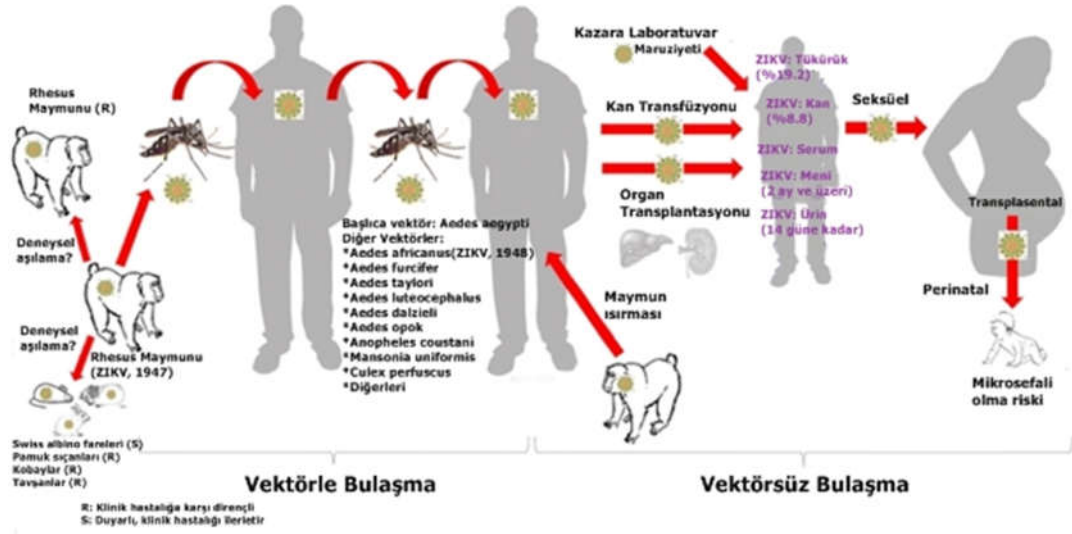
2. Patogenez

Enfeksiyon ve buna bağlı olarak gelişen hastalık oluşumu ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Buna karşın sivrisinek yoluyla dokuya bulaştırılan flavivirüslerin ilk başta inokülasyon alanının yakınlarında dentritik hücreler içinde replike olarak daha sonra lenf yumrularına ve kana geçtiği varsayılmaktadır¹⁷. Flavivirüs replikasyonu hücre sitoplazmasında gerçekleşmektedir¹⁸. Son zamanlarda hastalığın başlangıç aşamasında Zika virüsü insan kanında tespit edilebilirken viral nükleik asit ise hastalık başladıktan 11. güne kadar bulunabilmektedir^{15,19}. Zika virüsü, deneysel inokülasyon yapıldıktan sonra maymun serumunda

dokuzuncu güne kadar saptanmıştır. Zika virüsü $KMnO_4$, eter varlığında ve 60 °C'nin üstünde etkinliğini kaybeder fakat %10 etanolden etkilenmez¹¹.

3. Bulaşma Yolları

Zika virüsü çoğunlukla vektörlerle bulaşır. Bulaşmada *Culicidae* ailesi ve *Aedes* cinsi sivrisinekler etkin rol oynamaktadır. *Aedes* cinsi içerisinde *Aedes aegypti* sivrisineklerinden izole edilmiş ve deneysel tabanda enfeksiyonlarla bu cinslerin Zika virüs yayılmasına sebep olabileceği ortaya çıkarılmıştır^{10,20}. *Aedes aegypti* sivrisinek türü haricinde silvatic döngü de ağırlıklı olarak diğer *Aedes* cinsleri, (*Aedes africanus*, *Aedes taylori*, *Aedes albopictus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes dalzieli*, *Aedes opok*, *Aedes apicoargenteus* ve *Aedes furcifer*), *Anopheles coustani*, *Mansonia uniformis* ve *Culex perfuscus* sinekleri de hastalığın bulaşmasında etkili olmaktadır²¹. Virüs, çoğunlukla hematofagositoz yapabilme özelliğinde olan artropodların insanlardan kan emmesi durumunda bulaşmaktadır²². Az sayıda araştırma ZIKV taşıyan hayvanların rolü üzerine yapılmıştır. Bazı yazarlar ZIKV için rezervuar olarak yabani memelilere ilişkin (insan dışı primatlar gibi) kesin bir kanıt olmadığını belirtmektedir²¹. Afrika ve Asya ülkelerinde farklı maymun türlerinde (*Rhesus* maymunları ve orangutanlar gibi) ZIKV antikoru tespit edilmiştir²³. Ayrıca araştırmalar yarasalar, çiftlik hayvanları (koyun ve keçi gibi), kemirgenler (*Tatera indica*, *Meriones hurrianae* ve *Bandicota bengalensis* gibi), aslanlar ve toynaklı hayvanlarda (çift toynaklılar, tek toynaklılar ve hortumlu memeliler gibi) ZIKV antikoru bulunduğunu bildirmiştir^{21,24,25}. Virüs, sivrisinek haricinde anneden fötusa, enfekte kan veya cinsel yolla, omurgalı hayvanlar, organ transplantasyonu ve kemik iliği yoluyla ve nozokominal olarak bulaşabilmektedir²⁶.

Şekil 2: ZIKV bulaşma yolları²**3.1. Sivrisineklerle Bulaşma**

ZIKV, çoğunlukla; viremi fazındaki insanı ısırılmış enfekte *Aedes* cinsi sivrisineklerin başka bir insanı ısırmasıyla bulaşmaktadır. Ayrıca bu sivrisinekler *Dengue* ve *Chikungunya* virüslerinin de yayılmasında etkilidir^{4,5,20,22}. Bu virüsler neredeyse aynı coğrafya üzerinde yayılma eğilimi göstermektedir. Bu sivrisinekler genellikle sabah ortası, öğleden sonra ve alacakaranlık olduğu zamanlarda ısırılmaktadır. Üreme dönemlerinde yumurtalarını; kâseler, hayvan yemleme kapları, su atığı bulunan kovalar, çiçek vazoları ve saksı gibi durgun suların yanına ya da içine bırakırlar. Bu sivrisinekler, ZIKV bulaşmış bir bireyi ısırarak enfekte olurlar ve sonra bu enfekte olan sinekler öteki sağlam bireyleri ısırarak onları da enfekte ederler^{10,27}. Virüs sivrisineklerde replike olabilmektedir¹⁰.

² <https://www.lmsmagazine.co.za/wp-content/uploads/2016/05/Zika.jpg> (Erişim tarihi: 07.12.2017).

Şekil 3: Aedes Sivrisineği³



3.2. Anneden Fötusa Bulaşma

Tüm gebelik süresince anneden fötusa bu virüs geçebilir. Yine doğuma yakın zamanda enfekte olan anneden bebeğine virüs bulaşabilir fakat bu çok nadir bir durumdur. Annenin bebeğini emzirdiği durumda virüsün bulaştığına dair bir rapor veya kanıt belgelenmemiştir. Bu yüzden emzirmenin yararlarından ötürü hastalığın görüldüğü bölgelerde de olsa anneye emzirmeye devam etmesi önerilmektedir²². Ancak epidemik bölgelerde dikkat edilmesinde yarar vardır.

3.3. Cinsel Yol veya Enfekte Kanla Bulaşma

Viremi fazında olan insandan alınan kanın başka bir insana nakledilmesiyle Zika virüs bulaşabilir^{4,5,20,22}. Ayrıca virüsün, erkekten eşine cinsel yolla bulaştığına dair bildirimler bulunmaktadır. Örnek olarak; Fransız Polonezyası'nda 2013 yılı Aralık ayında Tahitili bir hastanın semen örneğinde ZIKV tespit edilmiştir²⁸.

³ <https://tr.wikipedia.org/wiki/Sivrisinek> (Erişim tarihi: 25.12.16)

4. Klinik Bulgular

4.1. Genel Klinik Bulgular

Hastalığın semptomları, virüs bulunan sivrisineğin ısırmasıyla 3-12 gün kuluçka döneminden sonra ortaya çıkmaktadır. Enfekte olmuş kişilerin beşte biri kadarında semptomlar görülmektedir. Çoğunlukla hastalık %60-80 oranında asemptomatik olarak seyrederek. Hastalığın klinik seyri *Dengue* virüsü enfeksiyonuna benzer özellik göstermektedir²⁰. Genel olarak; ateş, baş ağrısı, göz nezlesi, sinirlerde kist oluşumu, kutanöz döküntüler, kas ağrısı, kızarıklık ve kaşıntı gibi belirtilerle hastalık ortaya çıkar. Hastalığın klinik belirtileri 4-7 gün arasında daha belirgindir. Bu dönemde görülebilen ağır hastalık tablosunda hastaneye yatırmak gerekir. Hastalıkta ölüm oranı çok düşük seviyededir. Ayrıca mikrosefali ve Gullian-Barre Sendromu'nun da bu virüs etkisiyle ortaya çıkabildiği hatırlanmalıdır^{5,22}. Dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi, klinik özellikleri bakımından arbovirüs enfeksiyonlarına benzediği için tanı koymakta zorluklar yaşanabileceğidir⁵. Çoğu zaman *Dengue* ateşiyle benzer özellikte olması sebebiyle Brezilya'da virüs çok önemsenmemekle beraber *Dengue* olarak da bildirimler olabilmektedir⁶.

4.2. Mikrosefali

Mikrosefali, ZIKV enfeksiyonları dışında gebelik döneminde genetik koşullara (kromozomal anormallikler), annenin alkol kullanmasına, radyasyon ya da civaya maruz kalmasına bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir²⁹. Mikrosefali ile ilişkili olan enfeksiyon yapan etkenlerin *herpes simpleks* virüsü (HSV), *Sitomegalovirüs* (CMV), *Treponema pallidum*, *Rubella* virüsü, *Lenfositik koriyomenenjit* Virüsü (LCMV) ve *Toksoplazma gondii* olduğu bilinmektedir. Bu sebeplere bağlı olarak ciddi derecede mikrosefali bulunan bebeklerde zekâ geriliği, kasılma nöbetleri, işitme ve görme kaybı görüldüğü bildirilmiştir^{22,30}. Bu görülen sorunlar ömür boyu sürebilirken durumun seyrine göre değişen aralıkta veya bazen hayati tehlike boyutunda olabilmektedir²². Brezilya'da görülen ZIKV salgınında, mikrosefali ile doğan bebek sayısının artmış olduğu rapor edilmiştir. Avrupa

Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (ECDC) yaptığı araştırmalar sonucunda; Brezilya'da görülen mikrosefali bebek sayısı 2010 yılında 153, 2011 yılında 139, 2012 yılında 175, 2013 yılında 167, 2014 yılında 147 olarak görülürken 28 Kasım'dan itibaren 2015 yılında 1248 vaka rapor edilmiştir²². Hem Pernambuco hem de Paraíba eyaletlerinde çok fazla artış olduğu saptanmıştır. ZIKV enfeksiyonu saptanan bir bebekte görülen mikrosefali durumu Şekil 4'te görülmektedir.

Şekil 4: Normal kafa boyutuna sahip bir bebek ile mikrosefaliye sahip bebeklerin kıyaslaması⁴



4.3. Guillain-Barre Sendromu (GBS)

GBS nadir olarak görülen bağışıklık sistemi hücrelerinin sinir hücrelerine zarar vermesiyle ortaya çıkan periferik sinir sistemi ve otoimmün hastalıdır. Bu sendrom ciddi belirtiler ile kendini göstermektedir. Derinin birçok yerinde yaygın olarak görülen kıpırtılar, el ve ayak parmak uçlarında uyuşmalar, kaslarda güçsüzlük veya tembellik, daha ileri aşamada felç ve hatta solunum durması, kalıcı sinir hasarları gibi belirtilerle seyreder³¹. Bu belirtiler haftalarca veya aylar boyunca devam edebilmektedir. GBS'na yakalanan birçok hasta tamamen iyileşme gösterebilirken bu durum bazı hastalarda kalıcı hasara sebep olabilir ve hatta nadir olarak da ölüme neden olabilir. Fransız Polinezyası'nda ZIKV

⁴ <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children/zika-syndrome-birth-defects.html>. (Erişim tarihi: 22.10.17)

epidemisinden sonra otoimmün ve nörolojik hastalıklar neredeyse 20 kat artmıştır³². Bu epidemide yaklaşık 268.000 nüfusa sahip olan bir yerde toplam 74 hastada otoimmün ve nörolojik hastalık gözlenmiş olup bu 74 hasta içerisinde 42 hastada ise GBS'u saptanmıştır⁵. Aynı çalışmada ZIKV ve GBS oranındaki artış için; aynı zamanlarda görülmeleri dışında kanıtlanmış olan herhangi bir bağlantı bulunamamıştır.

5. Epidemiyoloji ve Coğrafik Yayılma

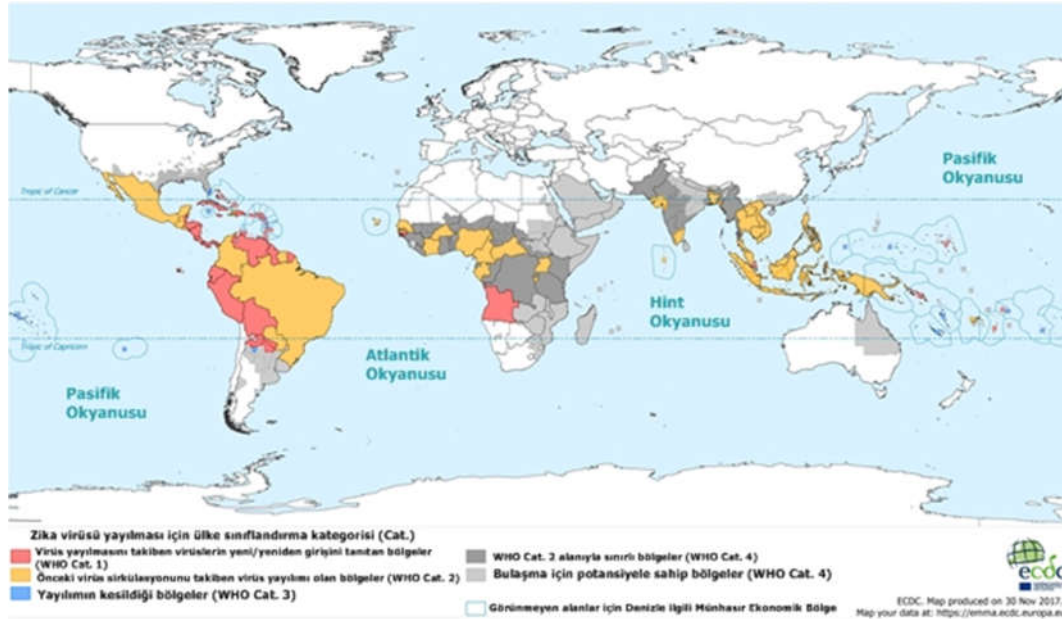
5.1. Hastalığın Görüldüğü Ülkeler

ZIKV, ilk olarak Nisan 1947 yılında Uganda ormanlarında *Rhesus* maymunlarından izole edilmiştir. ZIKV enfeksiyonu ve hastalık ilk olarak 1954 yılında Nijerya'da tanımlanmıştır. 1952 yılında yapılan bir araştırmada Uganda'da görülen zika prevalans oranı %6,1 olarak saptanmıştır⁵. Daha sonra, 1971 ve 1975 yıllarında Nijerya'da bu virüs enfeksiyonları tekrar saptanmıştır. 1977 ve 1978'de Endonezya'da Java adasında 219 kişinin ateş belirtisiyle başvurması üzerine yapılmış olan araştırmaların sonucunda ZIKV prevalans oranı %7,1 olarak saptanmıştır³³. 1979 yılında tekrar Nijerya'da 130 hasta serumlarının %52'sinde Zika'ya özgün nötralizan antikolar bulunmuştur³⁴. Daha sonraki zamanlarda hastalıkla ilgili bildirimler dikkat çekici nitelikte olmamıştır. Fakat 2000'li yılların başlamasıyla ZIKV enfeksiyonuna ilgili bildirimler tekrar başlamıştır. 2007 ve 2013 yıllarında Kamboçya, Endonezya ve Tayland'da seyrek olarak olgu bildirimleri olmuştur^{5,35}. Ayrıca 2007 yılında Yap Adası'ndan Mikronezya Federal Eyaletlerinde onaylanan 49 hasta ve 59 olası şüpheye sahip hastalar saptanmıştır. Bu hastaların sahip olduğu semptomlar; ateş, eklem ağrısı ve göz nezlesi şeklinde gözlenmiştir. Mikronezya'da yayılan enfeksiyonun vektörü *Aedes hensilli* olarak bulunmuştur³⁶. 2007'de Gabon ülkesinde *Chikungunya* (*CHIKV*) ve *Dengue* (*DENV*) virüsleriyle ilgili büyük çaplı bir epidemi meydana gelmiştir. Daha sonra 2010 yılında aynı virüsler üzerinden tekrar salgın rapor edilmiştir. Her iki görülen salgında da elde edilen serumlarda ve sivrisineklerde ZIKV bulunmuş olup 2007 yılına özgü 5 serum örneği ve 2 *Aedes albopictus* sivrisineklerde yapılan incelemeler sonucunda ZIKV saptanmıştır. Bu ülkede

meydana gelmiş olan salgının *Aedes albopictus* kaynaklı olduğu ortaya çıkmıştır. Filogenetik araştırmalar sonucunda Gabon'da gözlenen Zika virüsünün Afrika kökenli olduğu gösterilmiştir³⁷. 2013 yılında Fransız Polinezyası'nda ZIKV salgını gözlenmiş olup ZIKV genomu saptanmış olan 2 vaka da yapılan filogenetik çalışmada Asya genotipi olduğu ortaya konmuştur. 2013 yılında ortaya çıkan salgın en büyük salgındır³⁸. Bu salgın sonrasında Japonya, Fransa ve Paskalya Adası'nda da ZIKV tespit edilmiştir⁵.

Özet olarak, Zika virüsü, yapılmış olan virolojik çalışmalarda, Afrika ülkeleri (Uganda, Nijerya, Gabon, Senegal, Fildişi Sahili, Tanzanya, Mısır, Orta Afrika Cumhuriyeti ve Sierra Leone) ve Asya ülkelerinde (Kamboçya, Hindistan, Endonezya, Malezya, Pakistan, Filipinler, Singapur, Tayland ve Vietnam) ortaya çıkmıştır. Son yıllarda ise Okyanusya (Mikronezya, Polinezya, Yeni Kaledonya ve Cook Adaları) kıtasından vakalar bildirilmiştir^{24,34,37,39}. 1 Aralık 2017 tarihinde ECDC'de yayımlanan harita Şekil 5'te gösterilmektedir.

Şekil 5: Zika virüsü enfeksiyonuna sahip ülkeler⁵



⁵ <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/current-zika-transmission-worldwide>

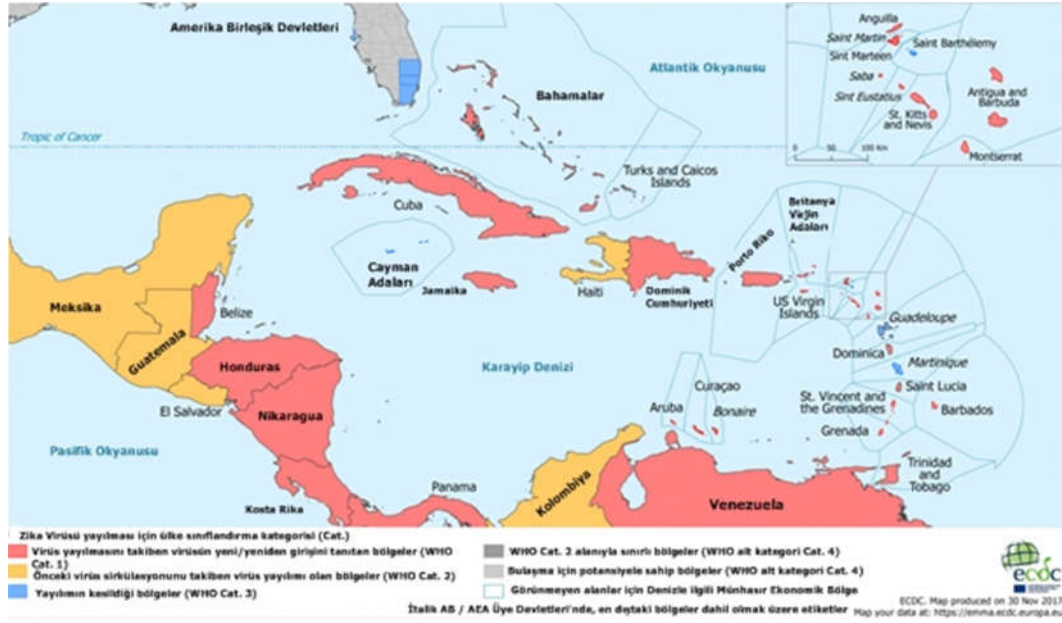
Erşim tarihi: 06.12.2017.

5.2. Avrupa Ülkelerinde Zika Virüsü

ECDC tarafından 4 Şubat 2016 tarihinde Avrupa Birliği ülkelerinde ZIKV enfeksiyonları görülmediği rapor edilmiştir. 2015-2016 yıllarının ilk aylarında farklı ülkeleri ziyaret eden turistlerin bazılarında hastalık teşhis edilmiştir⁴⁰. Hollanda'da üç haftalık Paramaribo seyahatinden dönen 60 yaşında kadın hasta; kızarıklık, kaşıntı, ateş, eklem şişmesi ve sivrisinek ısırıkları belirtileriyle başvurması üzerine Avrupa Ülkelerinde bildirilen ilk olgudur ve bu hastada ZIKV klinik tanısı hastalığın 3.günü alınan bir örnek üzerinde PCR (Erasmus MC, Rotterdam) ile tespit edilmiştir⁴¹. Son yıllarda İngiltere'de üç kişi ve Almanya'da Latin Amerika ve Karayiplere yolculuk yapmış olan beş kişinin zika virüsü taşıdığı saptanmıştır^{42,43}. Danimarka'dan da hastalığa dair bildirimler saptanmıştır⁴⁴.

5.3. Amerika Kıtası'nda Zika Virüsü

Kolombiya ve Brezilya'da 2015 yılında ZIKV epidemileri çok sıklıkla rapor edilmiştir. Ayrıca 2014 yılında Fransız Polinezyası'nda GBS'u gözlenen hasta oranında artışlar olmuştur. 2015 Ocak ayında Teksas Eyaleti'nde Latin Amerika'ya yolculuk yapan bir kişide ZIKV enfeksiyonu ortaya çıkmıştır. Yine 2015 yılında Güney Amerika'dan ilk kez bildirimler yapılmıştır . 2015 yılında Brezilya'da konjenital mikrosefali olgularında ciddi bir oranda artış meydana gelmiştir. 2014'de 150 vaka olan konjenital mikrosefalili bebek sayısı 2015'de 2400 vaka şeklinde rapor edilmiştir. Aynı zamanda 28 Kasım 2015'te Brezilya Sağlık Bakanlığı, mikrosefali görülen yeni doğan bir bebeğin otopsi sonucunda ZIKV bulunduğunu bildirmiştir⁴⁵. Panama'da 17 Aralık 2015 yılında yaşları 25-59 arasında değişiklik gösteren ve laboratuvar araştırmaları sonucunda doğrulanmış 4 kişide ZIKV vakası ortaya çıkmıştır. Karayip adalarından da Martinique ve Porto Riko'dan hastalık rapor edilmiştir⁴⁶. Genel olarak, Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Karayiplerde bulunan 21 ülkede ZIKV salgını görülmüştür⁴⁷.

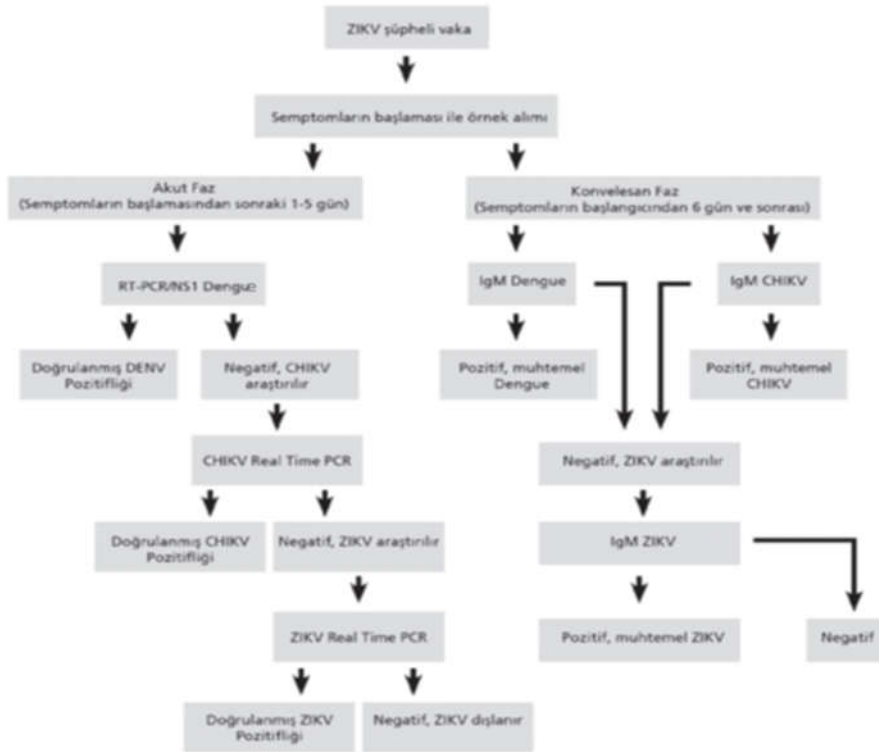
Şekil 6: Latin Amerika'da Zika virüsü enfeksiyonu⁶**6. Zika Virüsü Enfeksiyonu Tanısı**

ZIKV tanısı esas olarak akut hasta kişilerin klinik örneklerinden viral RNA izolasyonu ile anlaşılmaktadır. ZIKV RNA'ları idrarla tespit edilebilir²⁶. Virüsün gözlenmiş olduğu dönem kısa olmakla beraber bulguların başlangıcı itibarıyla ilk 3-5 gün içerisinde virüsün doğrudan tespit edilmesi gereklidir. İdrardan alınan örneklerde virüs RNA'sı hastalığın başlamasından 10 güne kadar tespit edilebilmektedir²². Virüsle ilgili RNA izolasyonunda RT PCR yöntemi kullanılarak doku örnekleri, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve serum örnekleri üzerinden araştırmalar yapılabilmektedir²⁰. Filtre kağıdında ZIKV tespit edilebilir. DENV hastalığı tespitini iyileştirmek amacıyla Pasifik ülkelerinde filtre kağıdı kullanılmıştır⁴⁸. Bu protokol şimdi Pasifikte (Solomon Adaları Yayın Kuruluşu) arbovirüs salgınlarını (DENV, CHIKV ve ZIKV) ve leptospirozu tespit etmek için Louis Malardé Enstitüsü'nün (Fransız Polinezyası) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) iş birliği ile rutin olarak kullanılmaktadır⁴⁹⁻⁵¹.

⁶ <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/zika-transmission-caribbean> Erişim Tarihi: 06.12.2017.

ZIKV'nün serolojik çalışmaları genellikle ELISA testi kullanılarak Plak azaltma nötralizasyon testinin (PRNT) standart protokollerine göre gerçekleştirilir^{52,53}. Kan alınmasının zor olduğu zamanlarda özellikle çocuk gruplarında tükürük örnekleriyle de virüsün tespit edilebileceği bildirilmektedir²⁸. Ultrasonografi 'de mikrosefali gözlenen bazı hamilelerde amniyon sıvısıyla ya da yeni doğan bebeğin doku ve kan örnekleriyle virüsün RNA'sının tespit edilebileceği bildirilmiştir⁵⁴. Laboratuvar tanımlamasında zika, dengue ve sarıhummayla benzerliğinden dolayı, yapılan antikor testleriyle bu virüslerle çapraz reaksiyon oluşturabilir¹⁵. Diğer flavivirüslerin endemik olduğu bir toplumda ZIKV şüphesi varsa, virüsün serolojik tanı yorumlanması zordur²⁶. Bunun sebebi, IgM ve IgG analizlerinde yüksek çapraz reaksiyonlar yanlış-pozitif sonuçlara neden olabilmektedir²⁶. Özellikle tanı sırasında endemik yerlere yolculuk hikâyesi'nin dinlenmesi ve klinik yanında ZIKV ile ilgili olan hastalıkların incelenmesi önemlidir^{55,56}. Tanı algoritması Şekil 6'da gösterilmektedir.

Şekil 7: Tanı Algoritması⁷



⁷ <http://Zikavirusnet.com/guidelines.html> Erişim tarihi: 10.01.2017.

7. Tedavi Yöntemleri ve Mevcut Aşılar

ZIKV hafif seyirli etki etmesiyle beraber spesifik tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ağrı ve ateş için ilaç tedavisi, dinlenme ve yeterli sıvı takviyesi önerilmektedir. Bunların haricinde kaşıntı ve döküntüler için antihistaminik ilaçlar kullanılmaktadır. Öneriler, ateş ve ağrı için asetaminofen, kaşıntılı döküntülerde antihistaminik ve sıvıların içilmesi üzerine kurulu semptomların tedavisi üzerinedir. Ayrıca tedavide aspirin ve nosteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması önerilmemektedir. Bunun sebebi, diğer flavivirüs vakalarında ortaya konan kanamayla ilişki belirtilerde, çocuklarda ve 13-19 yaşlarında olan kişilerde Reye Sendromu'na neden olabilmesidir. Semptomların başlangıcından sonraki ilk günlerde (viremik fazda) diğer kişilerin enfeksiyon olmasını ve sivrisinek sokmasını önlemek için hasta izolasyonu önerilir. Zika virüsüne yönelik hastalığa karşı koruyucu mevcut bir aşı bulunmamaktadır^{5,20,22,57}.

8. Korunma Yolları

Hastalık çoğunlukla sivrisinekler tarafından bulaştığı için sivrisineklere karşı korunmak gereklidir. Sinek kovucu ilaçlar üreticinin tavsiyesiyle kullanılmalıdır. Fakat 3 aydan küçük bebekler için sinek kovucuların kullanılması uygun değildir. Özellikle seyahat etmiş olan çocuklar, hamileler, immün sisteminde bozukluk görülen kişiler, ciddi kronik rahatsızlığı bulunan bireyler yolculuk öncesinde sinek kovucu kullanımında ve diğer kişisel koruyucu tedbirlerin alınması hususunda hekime danışmalıdır. Ayrıca sulak bölgelerde bulunan sivrisinek yumurtalarının böcek ilacıyla azaltılması korunma açısından etkili bir yoldur. Bataklıkların kurutulması da korunmaya katkı sağlamaktadır.

Sivrisinekler aracılığıyla bulaşan Zika virüsünün yayılmasını önlemek amacıyla endemik olarak görülen yerlere ziyaret öncesinde ve esnasında CDC tarafından aşağıdaki gibi uyarılar yapılmaktadır²²:

Uzun kollu giysiler ve uzun paçalı pantolonlar giyilmelidir. Konaklama sırasında pencere ve kapılardan sivrisineklerin girmesi önlenmelidir (pencerelerde ve

kapılarda sivrisineklik, tül perdeler vb). Açık bölgelerde uyuması durumunda cibinlikler kullanılmalıdır. Sağlık ve çevre kurumlarınca önerilen repellent solüsyonlar kullanılmalıdır.

CDC bebekler ve çocuklar için de bazı uyarılar ve korunma yöntemleri belirtmiştir²²: Eğer 2 yaşından küçükse çocuklar sinek kovucuların kullanılması uygun görülmemektedir. Bu yüzden çocuklara ve bebeklere kollarını ve bacaklarını tamamıyla kapatacak şekilde giysiler giydirilmelidir. Aynı zamanda bebeklerin arabaları ve yataklarının üzeri tül, bez vb. gibi sivrisineklerin geçmesini engelleyecek şekilde örtülmelidir. Sinek kovucuların 2 yaşından büyük çocuklarda kullanılması önerilmektedir. Anneler ve babalar kendi elleriyle çocukların el, kol, bacak ve yüz bölgesine sinek kovucuları sürebilirler.

ZIKV teşhisi konmuş kişiler, hastalığın ilk haftasında kanında virüs olacağından dolayı sivrisinekler tarafından ısırılmaya karşı tedbirler almalıdır. Bunun sebebi; hasta kişiden de kan emen sivrisinekler, daha sonra virüsü sağlıklı bir kişiye kan emerken bulaştırabilmektedir.

Sonuçlar ve Öneriler

Zika virüsü tek zincirli bir RNA virüsüdür ve ayrıca bir arbovirüstür. *Flaviviridae* ailesinde yer almaktadır. Afrika ve Asya bölgelerinde, Okyanusya ve Amerika kıtalarında ve hatta Avrupa ülkelerinde yayılmış olan bir hastalıktır. En önemli bulaşma yolu sivrisinekler aracılığıyla olmaktadır. Bunun haricinde hamilelik döneminde anneden fötusa bulaşma ve enfekte kan veya cinsel yollar aracılığıyla da hastalık sağlıklı bireylere bulaşabilmektedir. Özellikle bebeklerde mikrosefaliye yol açmaktadır. Yeni doğan bebekte zekâ geriliği, işitme kaybı, görme kaybı vb. gibi bozukluklar görülmektedir. Bu yüzden hastalık, endişe duyulmasına sebep olmaktadır. Mikrosefali haricinde otoimmün bir hastalık olan GBS'nun da bu virüsten kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. GBS'u kişide; el ve ayak parmak uçlarında uyuşmalar, kaslarda güçsüzlük veya tembellik gibi bozukluklara sebep olabilmektedir. Hastalığın kendine özgü bir tedavi yöntemi bulunmamakla beraber ağrı ve ateş için ilaç tedavisi, dinlenme, yeterli sıvı

takviyesi ve antihistaminik ilaçlar kullanılması önerilmektedir. Bu virüse karşı geliştirilmiş olan koruyucu mevcut bir aşı bulunmamaktadır. ZIKV enfeksiyonlarından korunmak için sivrisineklerle mücadele amacıyla yukarıda bildirilen tüm önlemler alınmalıdır. Ayrıca her ülkenin vektör kökenli enfeksiyonlarla ilgili mücadele programı olmalı ve bu program içinde eğitim, laboratuvar alt yapısı ve erken uyarı sistemleri yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wong P-SJ, Li M-zI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): A potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(8):e2348. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002348>.
2. Kale M. Zika virus yeni bir pandemi mi? *Ayrıntı Dergisi*. 2016;3(36):52-56.
3. Uyar Y. Yeniden önem kazanan arboviral enfeksiyon etkeni: Zika virüs. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*. 2016;73(1):89-98.
4. Cadu R, Harish T. Zika virus: A new global threat for 2016. *Health*. 2015;386:243-244. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00014-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00014-3).
5. Ioos S, Mallet H-P, Leparç GI, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2014;44(7):302-307. Doi: 10.1016/j.medmal.2014.04.008.
6. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J-P, Gourinat A-C. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(2):381. Doi: 10.3201/eid2102.141553.
7. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, De Oliveira JVC, Diallo M, Zanotto PMA. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th

- century. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(1):e2636. Doi: 10.1371/journal.pntd.0002636.
8. Öztürk I. Küresel tehdit: Zika virüsü. *Tubitak Bilim ve Teknik*. 2016;580:30-33.
 9. Gregory MA, Gregory RJ, Podd JV. Understanding guillain-barré syndrome and central nervous system involvement. *Rehabilitation Nursing*. 2005;30(5):207-212. Doi: 10.1002/j.2048-7940.2005.tb00112.x.
 10. Dick G, Kitchen S, Haddow A. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952;46(5):509-520.
 11. Dick G. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952;46(5):521-534.
 12. Cook S, Holmes E. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (Family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Archives of Virology*. 2006;151(2):309-325. Doi: 10.1007/s00705-005-0626-6.
 13. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: A previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *Journal of General Virology*. 2016;97(2):269-273. Doi: 10.1099/jgv.0.000381.
 14. Kuno G, Chang G-JJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus Flavivirus. *Journal of Virology*. 1998;72(1):73-83.
 15. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8):1232. Doi: 10.3201/eid1408.080287.
 16. Slavov S, Otaguiri K, Kashima S, Covas D. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(5):e5420. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165420>.
 17. Diamond MS, Shrestha B, Mehlhop E, Sitati E, Engle M. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated

- infection by West Nile encephalitis virus. *Viral Immunology*. 2003;16(3):259-278. Doi: 10.1089/088282403322396082.
18. Buckley A, Gould E. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *Journal of General Virology*. 1988;69(8):1913-1920. Doi: 10.1099/0022-1317-69-8-1913.
 19. Filipe A, Martins C, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Archiv für die gesamte Virusforschung*. 1973;43(4):315-319.
 20. Higgs S. Zika virus: Emergence and emergency. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2016;16(2):75-76. Doi: 10.1089/vbz.2016.29001.hig.
 21. Bueno MG, Martinez N, Abdalla L, dos Santos CND, Chame M. Animals in the Zika Virus Life Cycle: What to Expect from Megadiverse Latin American Countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(12):e0005073. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005073>.
 22. Zika Virus. <https://www.cdc.gov/zika/index.html>. Erişim Tarihi: 22.10.2017.
 23. Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, Andau M, Spielman A, Gubler DJ. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;64(5):310-316. Doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.64.310>.
 24. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1983;77(4):442-445.
 25. Andral L, Bres P, Casals J, Panthier R. Studies on yellow fever in Ethiopia. 3. Serological and virological study of the forest fauna. *Bulletin of the World Health Organization*. 1968;38(6):855-861.
 26. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(3):487-524. Doi: 10.1128/CMR.00072-15.
 27. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: A global concern. *Annals*

- of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2016;15(1):13. Doi: 10.1186/s12941-016-0128-2.
28. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(2):359. Doi: 10.3201/eid2102.141363.
 29. Schuler-Faccini L. Possible association between Zika virus infection and microcephaly. *MMWR-Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65.
 30. Brito C. Zika virus: A new chapter in the history of medicine. *Acta Medica Portuguesa*. 2016;28(6):679-680.
 31. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-barre syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9497):1653-1666. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67665-9.
 32. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghawche F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Eurosurveillance*. 2014;19(9):20720.
 33. Olson J, Ksiazek T. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1981;75(3):389-393.
 34. Fagbami A. Zika virus infections in Nigeria: Virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *Epidemiology & Infection*. 1979;83(2):213-219.
 35. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013;89(3):516-517. Doi: 10.4269/ajtmh.13-0029.
 36. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(24):2536-2543. Doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
 37. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Ondo SM, Jiolle D, Fontenille D, Paupy C, Leroy EM. Zika virus in Gabon (Central Africa)—2007: A new

- threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(2):e2681. Doi: 10.1371/journal.pntd.0002681.
38. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry L, Mallet P, Sall A, Musso D. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(6):1085. Doi: 10.3201/eid2006.140138.
39. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*. 2009;15(9):1347. Doi: 10.3201/eid1509.090442.
40. Zika Virus Infection. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx. Erişim Tarihi: 22.12.2016.
41. Zika virus - Netherlands ex Suriname. <http://promedmail.org/post/20151213.3858300>. Erişim Tarihi: 02.01.2017.
42. Zika virus: Five German infections after Americas trips. <http://www.bbc.com/news/world-europe-35437877>. Erişim Tarihi: 05.01.2017.
43. Zika virus: Three Britons infected, say health officials. <http://www.bbc.com/news/uk-35391712>. Erişim Tarihi: 05.01.2017.
44. Anderson S. Zika in Europe: Man in Denmark tests positive for mosquito-borne virus following return from South and Central America. 2016. <http://www.independent.co.uk/news/world/europe/zika-in-europe-patient-in-denmark-tests-positive-for-mosquito-borne-virus-after-return-from-south-a6836001.html>. Erişim Tarihi: 05.01.2017.
45. Brazil Declares Emergency After Over 2400 Babies Are Born With Brain Disorder. <http://newsworldindia.in/world/brazil-declares-emergency-after-over-2400-babies-are-born-with-braindisorder/164280/>. Erişim Tarihi: 30.12. 2016.
46. Zika virus infection – Panama. <http://www.who.int/csr/don/22-december-2015-zika-panama/en/>. Erişim Tarihi: 02.01.2017.
47. Zika virus: President Obama calls for urgent action. <http://www.bbc.com/news/world-us-canada-35417979>. Erişim Tarihi: 02.01.2017.

48. Aubry M, Roche C, Dupont-Rouzeyrol M, Aaskov J, Viallon J, Marfel M, Lalita P, Elbourne-Duituturaga S, Chanteau S, Musso D, Pavlin B, Harrison D, Kool J, Lormeau V. Use of serum and blood samples on filter paper to improve the surveillance of dengue in Pacific Island Countries. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(1):23-29. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.05.010>.
49. Organization WH. Pacific syndromic surveillance report. Week 13, ending 30th March, 2014. *World Health Organization Western Pacific Region, Manila, Philippines*. 2014.
50. Organization WH. *Asia Pacific strategy for emerging diseases progress report 2015: Securing regional health*. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific, 2015.
51. Musso D, Roche C, Marfel M, Bel M, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Improvement of leptospirosis surveillance in remote Pacific islands using serum spotted on filter paper. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;20:74-76. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.002>.
52. Johnson AJ, Martin DA, Karabatsos N, Roehrig JT. Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(5):1827-1831.
53. Maeda A, Maeda J. Review of diagnostic plaque reduction neutralization tests for flavivirus infection. *The Veterinary Journal*. 2013;195(1):33-40. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.08.019>.
54. McCarthy M. First US case of Zika virus infection is identified in Texas. *The BMJ: Leading General Medical Journal*. 2016. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i212>.
55. Healio. Infectious Disease. <http://www.healio.com/infectious-disease>. Erişim Tarihi: 22.10. 2017.
56. Junior VLP, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. Zika virus: A review to clinicians. *Acta Medica Portuguesa*. 2015;28(6):760-765.
57. Zika Virus. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>. Erişim Tarihi: 10.05.2017.