

Zika Virüs Enfeksiyonunda Güncel Durum: Türkiye Risk Altında mı?

The Current Situation of Zika Virus Infection: Is Turkey at Risk?

Tuğba Erat¹, Ergin Çiftçi¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Zika virüs enfeksiyonu, 2015 yılının anomalili bebek doğumlarının en önde gelen sebebi olmuştur. Zika virüsün bebekleri mikrosefali kılması çocuk sağlığını ve gelecek nesilleri tehdit etmektedir. Türkiye’de henüz bildirilen Zika virüs enfeksiyonu olmamasına rağmen, ulaşım koşullarının kolaylaşması nedeni ile dünyanın her noktasına seyahat olanağı bulunması bu riski artırmaktadır. Türkiye’den de salgın olan bölgelere seyahatlerin olduğu bilinmektedir. Bu derlemenin amacı dünyanın geniş bir coğrafyasında salgın olarak görülmekte olan Zika virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi, tanısı, kliniği ve komplikasyonları hakkında son literatürler ışığında bilgi sunmaktır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Guillain-Barré sendromu, Zika virüs, mikrosefali

ABSTRACT

Zika virus infection is the first major infectious disease leading to human birth defects in 2015. Zika virus gives rise to babies microcephalic and threatens the health of children and future generations. Although there is no Zika virus infections reported yet in Turkey, the ability to travel to any far countries easily, causes the increasing the risk of Zika virus infection in Turkey. We know that Turkish people travel to outbreak areas from Turkey. This review describes the current understanding of the epidemiology, transmission, clinical characteristics, and diagnosis of Zika virus infection with scanning the recent literature.

Keywords: Guillain-Barré syndrome, microcephaly, pregnancy, Zika virus

Giriş

Zika virüs enfeksiyonu, flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olan Zika virüsün sebep olduğu klinik tablodur. Virüs zarflı, ikozahedral kapsid yapısında, pozitif polariteli tek ipilikçikli bir RNA virüsüdür (1). Zika virüs insanlara temel olarak enfekte *Aedes* tipi sivrisineklerin sokması ile bulaşır. Güney Amerika’daki Zika virüs salgınında temel vektör olan sivrisinekler *A. aegypti*, daha az etkili olarak da *A. albopictus* iken Yap Adası ve Fransız Polonezyası salgınında, *A. hensilli*, *A. polynesiensis*’in de bulaşta etkili diğer iki alt tip olduğu bildirilmiştir (2,3).

Tarihçe

Zika virüs ilk olarak 1947 yılında Uganda’nın Kampala bölgesinde bulunan Zika ormanında 766 rhesus maymunun ateşli hastalık geçirmesi ile saptanmıştır (4). Bir yıl sonra ise Zika virüs aynı ormandaki sivrisineklerde (*A. africanus*) saptanmıştır. Bu dönemde Zika virüsün insanlarda hastalık yapabileceği

bilinmemektedir. Fakat daha sonra Uganda'nın farklı bölgelerinde yapılan seroprevalans çalışmalarında Zika virüs antikörleri %6.1 oranında pozitif saptanması ile insan hastalığına da yol açabileceği görülmüştür (5,6). Zika virüs kaynaklı ilk insan vakası altı yıl sonra Nijerya'da 10 yaşında kız hastanın geçirdiği ateşli viral hastalık sırasında serumda Zika virüsün gösterilmesi ile bildirilmiştir (7). İnsanda ilk semptomatik Zika virüs enfeksiyonu rapor edildikten 54 yıl sonra yani 20. yüzyılın ikinci yarısı ve 21. yüzyıl ilk yarısında Afrika ve Güney ve Güneydoğu Asya'da yaklaşık 13 sporadik insan vakası bildirilmiştir (8-12). Bilinen ilk Zika virüs salgını ise 2007 yılında Mikronezya Federal Devletleri'nde, Yap Adası'nda bildirilmiştir. Bu salgında Yap Adası'nda ikamet eden 3 yaş üstü 6892 kişiden 5005 kişinin yani %73'nün Zika virüs ile enfekte olduğunu saptanmıştır. Doğrulanmış olgu sayısı 49 olup her yaş aralığında doğrulanmış vaka bulunmaktadır. Bu ilk salgında enfekte olma oranı %73, semptomatik hastalık geçirme oranı ise %18 olduğu bildirilmiş olup hastaneye yatış ve mortalite görülmemiştir. Yani Zika virüs ile enfekte olan beş kişiden bir kişide semptomatik Zika virüs enfeksiyonu görülmektedir (13). Yap Adası salgını takiben 2013 yılında Fransız Polonezyası'nda, 2014 yılında Pasifik Adaları'nda, 2015 yılında ise Brezilya'da salgınlar görülmüştür (14-16). Şubat 2015 yılında Brezilya'da başlayan Zika virüs salgınında 11 ayda tahmini olarak 1.3 milyon kişinin enfekte olduğu düşünülmektedir. Ekim 2015'de Amerika'da Brezilya dışında ilk kez Kolombiya'da Zika virüs vakası bildirilmiş olup Mart 2016 itibari ile Amerika'nın 33 ülkesinde Zika virüs bildirilmiştir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2007 yılı ile Şubat 2016 arasında 59 ülkede Zika virüs vaka bildirim mevuttur (Resim 1). Avrupa'da ilk vaka 2013 yılında Tayland'a seyahat öyküsü olan Alman vatandaşında bildirilmiş olup ayrıca İtalya, Fransa'da sporadik vakalar bildirilmiştir (17-19).

Bulaşma

Zika virüs enfeksiyonu temel olarak enfekte sivrisinekler (*A. aegypti*, *A. albopictus*) ile insanlara bulaşır. Sivrisinekler Zika virüs viremi olan insanlardan kan emerken enfekte olur, başka insanlardan kan emerken virüsü hasta olmayan kişilere bulaştırırlar. *Aedes* tipi sivrisinekler yumurtalarını durgun su kenarlarına bırakırlar. Yumurtalar çatlamadan birkaç günden birkaç aya kadar özellikle durgun su kenarlarında canlı kalabilirler. Erişkin *Aedes* tipi sivrisinekler ev içinde ve dışında yaşayabilirler. İnsanları gündüz sokmayı tercih ederler (20,26).

Brezilya'da 2015 yılında mikrosefali oranında önceki yıllara göre belirgin artış olması ve bu bölgelerde aynı dönemde Zika virüs enfeksiyonu salgını olması Zika virüsün mikrosefali ile ilişkisi olup olmadığı sorularını akla getirmiştir. Brezilya'da gebelikte annede viral enfeksiyon geçirme öyküsü olan iki fetusun amniyon sıvısında Zika virüs PCR pozitif saptanması ile Zika virüsün intrauterin bulaşı ve konjenital anomalilere sebep olduğu gösterilmiştir. Perinatal bulaş, cinsel yolla bulaş diğer bildirilen bulaş yollarıdır (16,21-25). Anne sütü, kan transfüzyonu, organ ve doku nakilleri Zika virüsün diğer bulaş yolları olarak bilinmesine rağmen şu ana kadar raporlanmış vaka bulunmamaktadır (26,27).

Klinik Gidiş

Zika virüs enfeksiyonunun kuluçka süresi 12 güne kadar uzayabilmekle beraber genellikle yedi gün kabul edilir. İlk bildirilen salgın olan Yap Adası salgınındaki semptomlara bakıldığında en sık görülen semptomlar ateş, döküntü, konjunktivit ve artraljidir. Ateş nadiren 39-40°C'yi bulabileceği gibi genelde subfebril seyredir. Döküntü kaşıntılı, makulopapüler karakterdedir. Konjunktivit ise nonpürülandır. Semptomlar genellikle viremi süresi olan bir hafta kadar devam eder. Artralji semptom süresi en uzun olan bulgu olup iki hafta hatta daha uzun sürebilir. Diğer bulgular kusma, baş ağrısı, retroorbital ağrı ve miyaljidir. Lokalize veya jeneralize lenfadenopati olabilir (13,28).

Tanı

Zika virüs enfeksiyonu tanısı için öncelikle salgın olan bölgede ikamet etme veya o bölgelere seyahat etme öyküsünün bulunması gerekmektedir. Tanı, klinik ve laboratuvar ile konulur. Laboratuvar testi olarak Zika virüs spesifik Immünglobulin M (IgM), nötralizan antikor ve revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA bakılabilir. IgM dört günden sonra pozitifleşip 12 haftaya kadar pozitif kalabilir. Zika virüs salgını olan bölgelerde dengue virüs ve chikungunya virüs enfeksiyonlarının da sık görülmesi ve seropozitiflik olması nedeni ile çapraz reaksiyon oluşması yüksek olasılıklıdır. Sarı humma aşısı da çapraz reaksiyona sebep olabilir. Plak redüksiyon nötralizan testi (PNRT) Zika virüs spesifik antikorlar saptanması ve çapraz reaksiyona bağlı yanlış pozitifliklerin yol açtığı karışıklıkların giderilmesi aşamasında yararlı olan tanı testidir. Zika virüs enfeksiyonu semptomları olan hastalar semptom başlangıcı ile ilk bir hafta içinde başvurduğu zaman viral RNA RT-PCR ile saptanabilir (29-31). Zika virüs tanı algoritmalarında öncelikle dengue virüs ve chikungunya virüs enfeksiyonunun dışlanması gerekmektedir.

Serum ve plazma dışında tükürük, semen ve idrarda da Zika virüs bulunabildiği gösterilmiştir. Zika virüs PCR tükürük ve serumda ortalama beş gün pozitif olup, sekiz güne kadar pozitif saptanabilir. İdrarda ise temel olarak 10 gün pozitif olabileceği gibi 30 günü bulan pozitiflik, ejakülat sıvısında ise 62 güne kadar Zika virüs PCR pozitifliği bildirilmiştir (30-32).

Ayırıcı tanı

Zika virüs ayırıcı tanısında ateş ve döküntülü bir çok enfeksiyon hastalığı yer almaktadır. Bu hastalıklara örnek olarak kızamık, kızamıkçık, enterovirüsler, adenovirüs, parvovirus, riketsiya enfeksiyonu, leptospirozis ve sıtma verilebilir. Fakat ayırıcı tanıda ilk olarak akla gelen aynı coğrafyada salgın olarak görülmesi, aynı vektörlerle taşınması ve semptomatolojisinin en fazla benzerlik göstermesi nedeni ile dengue ve chikungunya virüs enfeksiyonudur. Dengue virüs, dengue ateşi, dengue hemorajik ateş ve dengue hemorajik şok olarak üç klinik prezentasyonda olabilir. Ateş, trombositopeni gibi sınırlı bulgu olabileceği gibi hemoraji, şok bulguları, organ yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden bulgular görülebilir. Chikungunya enfeksiyonunda ise ateş, artralji, lenfopeni daha ön plandadır (32-34).

Tedavi

Zika virüs enfeksiyonunun tedavisi yatak istirahati, analjezik, antipretik gibi destekleyici tedavidir. Spesifik antiviral tedavisi veya aşısı bulunmamaktadır. Dikkat edilmesi gereken dengue virüs enfeksiyonu dışlanmadan önce kanama riski nedeni ile non-steroid antiinflamatuvar ilaç veya aspirin verilmemesidir (26,35).

Korunma

Zika virüs enfeksiyonundan korunmada başlıca yöntem, aşı ve antiviral tedavisinin olmaması nedeniyle, vektör kontrolünün sağlanmasıdır. Sivrisinek sokmalarına karşı önlem almak için vücutta açık yer kalmayacak şekilde giyinilmeli, cibinlik, sivrineklik, sivrisinek kovucular kullanılmalıdır. İtici etkisinden dolayı sarı renkli ampüller tercih edilmeli, havuz veya diğer durgun su birikintilerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Havalandırma için klima kullanılan konaklama yerleri seçilmelidir. Zika virüs enfeksiyonu olan hastaların viremik dönemi olan semptom başlangıcı ile ilk yedi gün içerisinde sivrisinek sokmalarının önlenmesi insanlar arasındaki bulaşı engeller.

Zika virüsün şu an için bilinen en ciddi komplikasyonu mikrosefali ve nörolojik gelişim bozukluklar olması sebebi ile gebeler veya gebelik planı olanlar salgın bölgelerine seyahat etmemesi konusunda uyarılmalıdır (36).

Zika virüs ile Guillain-Barré sendromu ilişkisi

Zika virüs enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen ilk Guillain-Barré sendromu vakası 2013 yılında Fransız Polenezyası salgını sırasında bildirilmiştir. Kırk yaşındaki bir kadın hasta, Zika virüs enfeksiyonunun yedinci gününde alt ekstremitelerde tetraparezi, bilateral fasial paralizi, derin tendon reflekslerinde azalma gibi bulgular ile Guillain-Barré sendromu tanısı almış, ventriküler taşikardi, ortostatik hipotansiyon nedeni ile yoğun bakım ünitesinde izlenmiştir. Hastanın 28. gün bakılan Zika virüs plak redüksiyon nötralizasyon testi (PNRT) pozitif saptanmıştır (37). 2013-2014 yılı Fransız polenezyası salgınında ülke genelinde ortalama yılda üç ile beş vaka arasında değişen Guillain-Barré sendromunun altı aylık salgın döneminde 42 vakayı bulduğu bildirilmiştir. Bu bulgular Zika virüs Guillain-Barré sendromu ilişkisini akıllara getirmiştir (38). Dünya sağlık örgütü Nisan 2016 verilerine göre toplam 13 ülkede Zika virüs ilişkili Guillain-Barré sendromunda artış bildirilmiştir (39).

Gebelikte Zika virüs enfeksiyonu

Zika virüs enfeksiyonu, salgın bölgelerinde son bir yılda anomalili bebek doğumlarına sebep olan etkenlerin başında gelmektedir. Zika virüs, konjenital enfeksiyonlar grubu olan TORCH grubu enfeksiyonlara dâhil edilmiştir. Bu nedenle Zika virüs gebelik arasındaki ilişki üzerinde çok durulmuştur. Daha önceki yıllara bakıldığında Brezilya'da mikrosefalili bebek doğumu ortalama 163 vaka/yıl iken, 2015 yılında 4000 vaka/yıl mikrosefalili bebek doğumu olmuştur. Mikrosefalili bebeklerin oranında artış olması ile beraber eş zamanlı olarak Brezilya'nın bu bölgelerinde Zika virüs enfeksiyonu salgını olması akıllara Zika virüs-mikrosefalili bebek ilişkisini getirmiştir. Takipte iki gebenin fetal ultrasonunda fetus baş çevresinin -2.6 ve -3.1 SD'nin altında olması ve yapılan amniyosentez sonucu amniyon sıvısında Zika virüs RT-PCR'ının pozitif saptanması ile bu ilişki gösterilmiştir. Bu iki vakanın fetal ultrasonunda mikrosefaliye ek olarak serebral parankimde kalsifikasyonlar, vermis, korpus kallosum disgenezisi, beyin atrofi, kistik asimetrik ventrikülomegali, talamus yokluğu, beyin sapı ve ponsun ince olması gibi anomaliler olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca göz anomalileri, gözün normal anatomik gelişiminde bozukluk ve kalsifikasyonlar da saptanmıştır. Mikrosefalili veya farklı beyin anomalileri olup doğum sonrası ölen bebeklerin beyin dokusunda veya plasentasında Zika virüs viral antijen ve RNA pozitifliği gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada gebelik döneminde Zika virüs enfeksiyonu geçirme ve serum Zika virüs PCR pozitifliği olan 42 gebe kadın takibe alınmış ve 12'sinde (%29) oranında ultrasonografik anomali saptanmıştır. Daha önce bilinen anomalilere ek olarak intrauterin gelişim geriliği, plasental yetmezlik, oligohidroamniyozda olabileceği saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda ilk trimesterde geçirilen Zika virüs enfeksiyonunun anomalili bebek doğumuna sebep olduğu düşünülmekle beraber gebeliğin 22-26. haftalarda geçirilen Zika virüs enfeksiyonunun da mikrosefaliye sebep olduğunu görülmüştür (21-23,28). Şu an için hala Zika virüs enfeksiyonunun gebelerdeki insidansı veya gebelerde daha ağır geçirildiğine dair bilgi yoktur. Bilinmeyen diğer bir soru Zika virüsüne yakalanan gebelerin anomalili bebek doğurma oranıdır. CDC klavuzlarında da gebelikte Zika virüs enfeksiyonu geçiren veya salgın olan bölgelerde ikamet eden gebelerin takibe alınması ve anomalili bebek saptanması durumunda amniyosentez yapılması önerilmektedir. Gebelikte Zika virüs enfeksiyonu geçiren annelerin bebekleri uzun dönem izleme alınması ve yeni saptanan bir bulgu olması durumunda bildirim yapılması önerilmektedir (40). Günümüzde önerilen en önemli korunma yöntemi gebelerin veya gebelik planı olanların salgın bölgelerine seyahat etmemesidir. CDC klavuzlarında da bildirildiği gibi gebeler, gebelik planı olanlar, Zika virüsün ejekülat sıvısında 62 güne kadar saptanabilmesi nedeni ile cinsel yolla bulaşında fetüs gelişimini etkilemesi konusunda uyarılmalıdır.

Türkiye’de Zika virüs

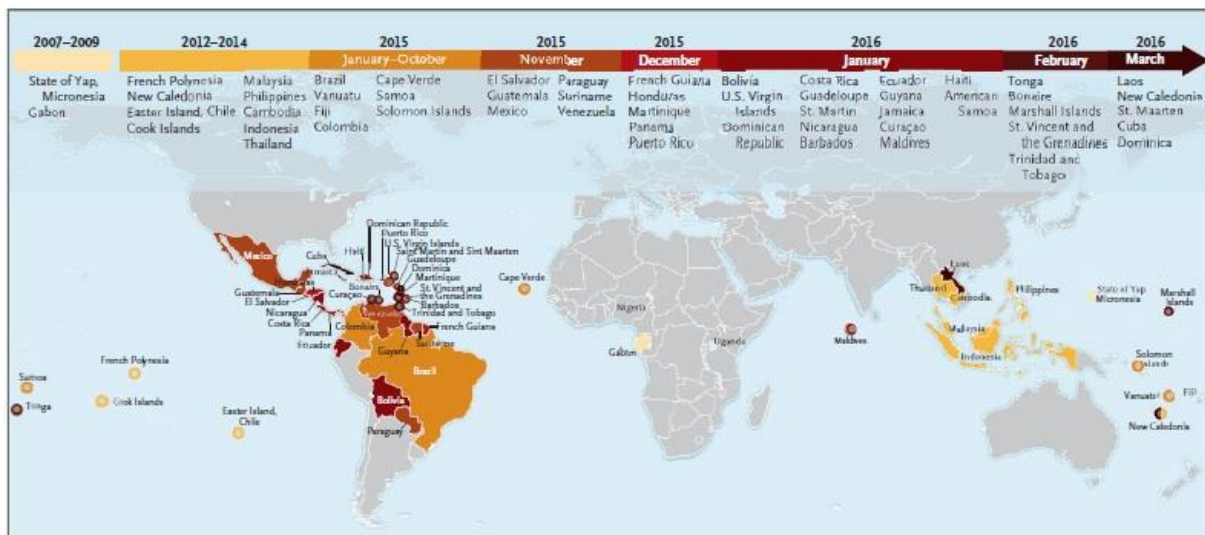
Türkiye’de henüz bildirilen Zika virüs enfeksiyonu olmamasına rağmen, ulaşım koşullarının kolaylaşması nedeni ile dünyanın her noktasına seyahat olanağı bulunması bu riski artırmaktadır. Türkiye’den de salgın olan bölgelere hatırı sayılır oranda seyahatlerin olduğu bilinmektedir. Örneğin 2016 yılında Brezilya’da yapılan Rio karnavalı programına Türkiye’den katılım olmuştur. Ağustos 2016 yaz olimpiyatlarının Brezilya’nın 2. büyük şehri olan Rio de Janeiro’da yapılacak olması ve ülkemizden bu bölgelere katılımın olacağına bilinmesi nedeni ile bu bölgelere seyahat sonrası iki hafta içinde Zika virüs enfeksiyonu semptomları gösteren hastalarda Zika virüs enfeksiyonu aklımıza gelmelidir. *Aedes* tipi sivrisineklerin ülkemizde de saptanması endişe uyandırmakla birlikte bu sivrisineklerin Zika virüsü taşımadığı bulunmuştur. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Şubat 2016’da Zika virüs hastalığı bilgilendirme ve vaka yönetim rehberi yayınlamıştır. Ülkemizde de Zika virüs enfeksiyon tanısı düşündüğümüz hastaların bildirimini yapmalı, tetkikleri gönderilmelidir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’nda Zika virüs PCR, seroloji ve dokuda PCR çalışılmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and zika viruses. *Arch Virol* 2007; 152: 687-96.
- 2) Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L et all. *Aedes hensilli* as a potential vector of chikungunya and zika viruses. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(10): e3188.
- 3) Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O595-6.
- 4) Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 509-20.
- 5) Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 521-34.
- 6) Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1953; 47: 13-48.
- 7) Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954; 48: 139-145.
- 8) Smithburn KC. Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and Borneo. *Am J Hyg* 1954; 59: 157-63.
- 9) Hammon WM, Schrack WD, Sather GE. Serological survey for a arthropod borne virus infections in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* 1958; 7: 323-28.
- 10) Pond WL. Arthropod-Borne Virus Antibodies in Sera from Residents of South-East Asia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1963; 57: 364-71.
- 11) Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)* 1979; 83: 213-19.
- 12) Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; 75: 389-93.

- 13) Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2536-43.
- 14) Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 2016; 161: 665-8.
- 15) Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1885-6.
- 16) Jouannic JM, Friszer S, Leparc-Goffart I, Garel C, Eyrolle-Guignot D. Zika virus infection in French Polynesia. *Lancet* 2016 March 1 (Epub ahead of print)
- 17) Zika virus spreads to new areas — region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 55-8.
- 18) Zika virus microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Geneva: World Health Organization, March 17, 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204633/1/zikasitrep_17Mar2016_eng.pdf)
- 19) Tappe D, Rissland J, Gabriel M, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill.* 2014 Jan 30; 19(4)
- 20) <http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/surveillance-and-control-of-aedes-aegypti-and-aedes-albopictus-us.pdf>
- 21) Oliveira Melo AS, Malingier 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: 6–7.
- 22) Zika virus infection among U.S. pregnant travelers - August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 211-4.
- 23) Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 159-60.
- 24) 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)
- 25) Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May; 17(5): 880-2
- 26) Lyle RP, Denise JJ, Ann MP and Margaret AH. Zika virus. *N Engl J Med* 2016 Apr 21; 374(16): 1552-63
- 27) Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016 March 1 (Epub ahead of print)
- 28) Brasil P, Pereira JP, Raja Gabaglia C, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro — preliminary report. *N Engl J Med* 2016 March 4 (Epub ahead of print)
- 29) Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. 2008; *Emerg Infect Dis* 14: 1232-9
- 30) 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

- 31) Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 84-6.
- 32) Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Zika virus. *BMJ* 2016 Feb 26; 352: i1049
- 33) Kelsler EA. Meet dengue's cousin, Zika. *Microbes Infect.* 2016 Mar; 18(3): 163-6
- 34) World Health Organization. Zika Virus Disease, Interim case definition. 2016 12 February. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>
- 35) Malone RW, Homan J, Callahan MV, et al. Zika Response Working Group Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Mar 2; 10(3): e0004530.
- 36) <http://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>
- 37) Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014 Mar 6; 19(9).
- 38) Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016 Apr 9; 387(10027): 1531-9.
- 39) <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/28-april-2016/en/>
- 40) <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6502e1.htm#F1> down.



Resim 1: Zika virüs salgınında son durum