

# ZIKA VIRÜS HASTALIĞI

Tuğba Sarı,

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Denizli.

## Zika Virüs Hastalığı



- Zika virüsü (ZV); Flavivirus grubundan bir RNA virüsü
- İnsanlara en önemli bulaş yolu; *Aedes Aegypti* ve *Aedes Albopictus* türü sivrisinekler
- ZV hastalığı (ZVH) için ülkemizde tespit edilmiş 5 importe vaka

# Tarihçe

- 1947 Uganda Zika ormanında maymunda
- 1952 Uganda ve Tanzanya'da insanda
- Asya ve Afrika'da sporadik enfeksiyonlar
- 2007-Mikronezya federe devletleri
- 2014 Fransız Polinezyası
- 2015 Brezilya

# ZVH Görülen Bölgeler

World Map of Areas with Risk of Zika

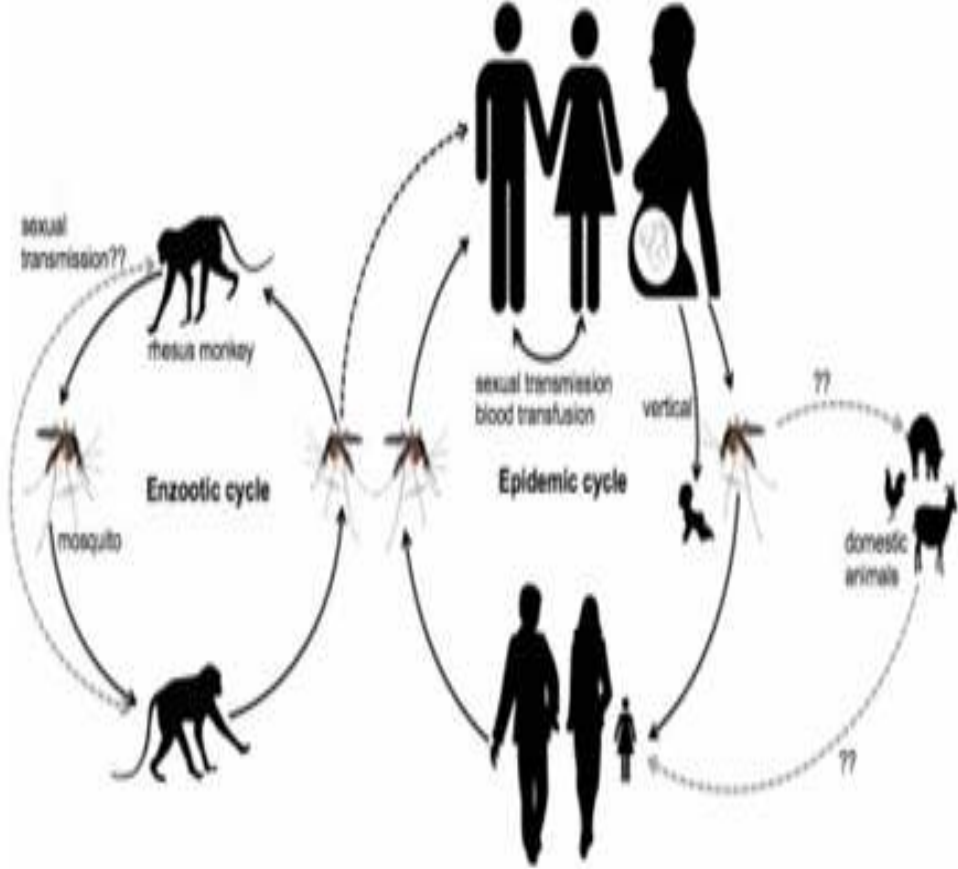


## Map Legend

- Country or territory that has ever reported Zika cases\*\* (past or current)
  - Areas with low likelihood of Zika infection because of high elevation (above 6,500 feet/2,000 meters)
  - Country with mosquito\* but no reported Zika cases\*\*
  - Country or territory with no mosquitoes that spread Zika
- \* *Aedes aegypti*  
\*\* Locally acquired, mosquito-borne Zika cases

- 2015 yılının Amerika'da en sıcak yıl olması,
- El Nino ve iklim değişikliğinin vektör sayısında artışa neden olduğu iddiaları,
- Dang virüs antikorlarının Zika virüs enfeksiyonunu kolaylaştırdığına dair hipotezler
- Bu yüzden 2010 yılından itibaren yılda 600 000-1 600 000 Dang ateşi vakasının görüldüğü Brezilya'da Zika virüs salgını olduğu iddiası
- 2018'de Brezilya'da 19029 ZVH (1379 konfirme), 2019 yılında 2062 olası vaka
- Şu anda 84'den fazla ülkede

# Zika Virüs Hastalığı Bulaşı



Ekim 2016'da Meksika'dan bildirilen bir olgu sunumunda Zika virüs nedeniyle ex olan bir vakaya eldivensiz temasla bulaş bildirilmiştir. Bulaş olan vakanın ZV endemik bölgeye seyahat, seyahat eden kişi ile cinsel temas, kan transfüzyonu ve sivrisinek sokması öyküsünün olmadığı belirtilmiştir.

## Cinsel Temas Yoluyla ZV Bulaşı

- ZV kadın ya da erkekten partnerine semptomları olmasa bile her türlü cinsel temas yoluyla,
- Son çalışmalar ZV'ün semende diğer vücut sıvılarından daha uzun süre (~10 hafta) bulunduğunu göstermektedir.
- Erkek hastalardan partnerlerine cinsel yolla ZV geçiş riski daha yüksek





- %80 asemptomatik (kadın ve <40 yaş semptom sık)
- İnkübasyon 3-14 gün
- Ateş
- Döküntü (en sık)
- Konjonktivit (nonpürülan- hiperemik)
- Eklem ağrısı
- Diğerleri kas ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, retroorbital ağrı, nadiren karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, mukozal ülser
- Semptomlar 2-7 gün
- Ölüm çok nadir görülür.
- ZVH'na bağlı 20 ölüm bildirilmiştir.

# Zika Virüs Hastalığı Vaka Tanımları



## Kuşkulu

- Ateş ,döküntü, eklem ağrısı, konjonktivit (non pürülan, hiperemik) semptomlardan en az biri
- Fetal kayıp ya da anomaliler
- GBS

## Olası

- Kuşkulu olguda Anti ZV IgM pozitifliği (diğer flaviviruslarla infeksiyon bulgusu olmaksızın) ve epidemiyolojik bağlantı

## Doğrulanmış

- Klinik örneklerde ZV antijeni, RNA'sı saptanması ya da virusun izolasyonu
- Serum ya da BOS'da Anti ZV Ig M (+) liğinin NAT ile doğrulanması ve Dang ve diğer filaviviruslar için NAT negatifliği



## ZVH Laboratuvar Bulguları ve Ayırıcı Tanı

- Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur
- Hafif lökopeni ve trombositopeni
- Serum laktat dehidrogenaz, gama glutamil transferaz ve akut faz reaktanlarında hafif artış
- Ayırıcı tanıda;
- Başta Dang ve Chikungunya
- Diğer döküntülü hastalıklar (kızamık, kızamıkçık, parvo virüs, riketsiyoz)
- Sıtma ve leptospiroz dikkate alınmalıdır.

Semptomlar başladıktan sonra 14 gün içinde  
(serum ve idrar)

ZV NAT testi

Pozitif

NAT testi negatif

Zika virus  
enfeksiyonu

Semptomlar başladıktan sonra 14 gün sonra  
(serum)

Anti ZV Ig M

PRNT

$\geq 10$  ZV  
< 10 Dang

ZV ile şüpheli temas öyküsü olan  
asemptomatik gebe

12 hafta içinde semptomatik gebe ya da fetal  
USG bulguları konjenital ZV enfeksiyonu ile uyumlu  
gebe

Gebelik boyunca 3 kez NAT testi

12 hftdan uzun süre geçmişse  
Anti ZV Ig M yeterli

Serum ve idrarda  
NAT  
Serum Anti ZV IgM

Serum NAT-,  
idrar NAT -,  
Anti ZV Ig M +

Serum ve idrar  
NAT biri +  
Anti ZV Ig M -

Serum NAT+  
idrar NAT +  
Anti ZV Ig M +/-

Serum ve idrar  
NAT biri +  
Anti ZV Ig M +

PRNT

≥10 ZV  
<10 Dang

NAT pozitifliği  
olan örnekte  
tekrarla

Negatifse 2 hft  
sonra Anti ZV IgM

Pozitif

Zika virus  
enfeksiyonu

# Konjenital ZV hastalığı tanı kriterleri

## Kuşkulu

- Aşağıdaki bulgulardan biri olan yenidoğan (YD)
- Mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon ya da beyin ve göz anomalileri, SSS'nin diğer konjenital malformasyonları ve
- Annenin epidemiyolojik bağlantı ya da laboratuvar tanısı

## Olası \_

- Şüpheli vaka kriterleri olan YD'da
- Doğumdan sonraki 2 günde serum/BOS'da Anti ZV Ig M (+) ve
- NAT (+) ya da
- Anti Dang Ig M(-)

## Doğrulanmış

- YD'dan alınan numunelerde (fetal doku, kord kanı, ya da amnion sıvısı ya da serum, BOS ya da idrar) ZV RNA, antijen ya da virus izolasyonu ya da doğumdan sonraki 2 günde kord kanı, serum ya da BOS'da Anti ZV Ig M (+) ve NAT (+)

# Konjenital Zika Sendromu

Konjenital Zika sendromu ile ilişkili mikrosefali ve SSS anomalileri şu ana kadar 3'ü ZV endemik olmayan 23 ülkeden bildirilmiştir.

## bulguları

Kraniyosinostozis, ayak deformitesi, asetabular displazi

## Genitoüriner sistem bulguları

- Kriptorşidizm, hipospadias

## Diğer bulgular

- İntrauterin gelişim anomalileri, umbilikal arter anomalileri, pulmoner hipoplazi

# Zika Virüs ve Mikrosefali



- Brezilya'da salgınında mikrosefali insidansı 20 kat artış
- ZV kortikal gelişimin farklı evrelerinde etki ederek anormal hücre proliferasyonu/apoptozis, anormal nöronal migrasyon ya da anormal post migrasyona neden olur.
- **Diğer mikrosefali sebepleri;**
- 1-Genetik anomaliler
- 2-Gebelikte geçirilen STORCH enfeksiyonları
- 3-Annenin toksin, radyasyon ve kimyasallara maruz kalması
- 4-Fetal alkol sendromu
- 6-DM gibi metabolik hastalıklar
- 7-Nutrisyonel malnutrisyon
- 8-Postpartum beyin vasküler ve nonvasküler hasarları



# Zika Virüs ve Mikrosefali

## ZV nörotropik

- \*4 ex fetüs beyin dokularında viral RNA
- \*Bütün fetal organlar incelenmiş sadece beyin dokusunda virüs
- \*35 mikrosefalili bebeğin 11'inde mikrosefaliye rağmen saçlı derinin aşırı kalın

Driggers ve ark. 11. hft.dan itibaren gebenin takiplerinde 16. hftda bebeğin kafa çevresi 47. persentilde iken, 20. haftada 24. persentile gerilediğini saptamış ve fetal beyin dokusunda ZV RNA'yı izole etmişlerdir.

## Beyin hasarı ile ilgili iddialar;

Kromozomal hasar, beyin hüclerine direk nörotrofik etki immunolojik ya da otoimmun etkiler ile olduğu yönündedir.

RT-PCR ile ZV tanısı doğrulanmış 90 annenin fetal USG takibi %50'sinde normal

## ZV'ün teratojenik etki hipotezleri

- \*Virüsün plasentadan direk fetüse etkisi
- \*plasenta üzerine etkiler
- \*Plasental intervillöz boşluklarda viral proteinler ile plasentatit etkisi

Wu, Jing, et al. "Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly." *Chinese Medical Journal* 129.19 (2016): 2347.

Martines, R.B et al. Notes from the field: Evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016, 65, 159–160

Rubin, E.J et al. Zika virus and microcephaly. *N. Engl. J. Med.* 2016, 374, 984–985.

Schuler-Faccini, L. et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016, 65, 59–62.

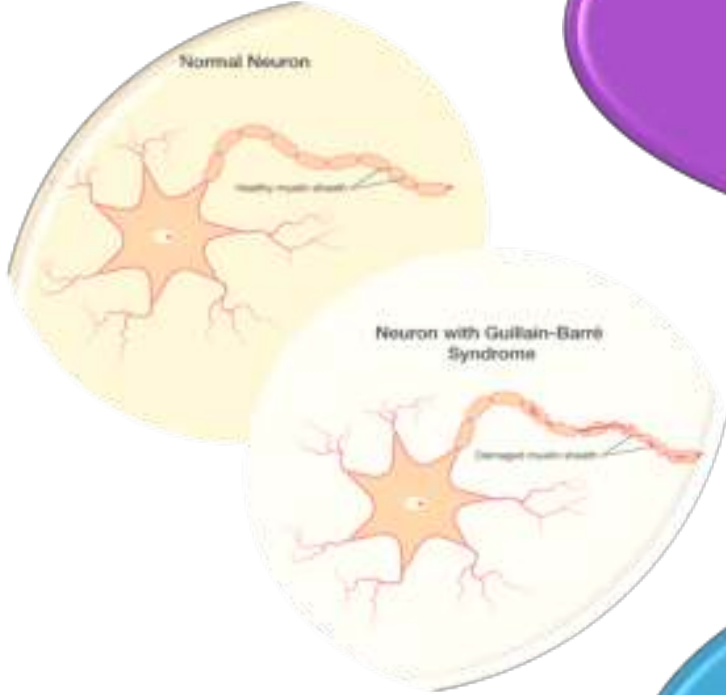
Dang, J et al. Zika virus depletes neural progenitors in human cerebral organoids through activation of the innate immune receptor TLR3. *Cell Stem Cell* 2016.

Larocca, R.A et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 2016, 536

Adibi, J.J. Et al. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Lancet* 2016, 387, 1587–1590

Noronha, L.D et al.. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2016, 111, 287–293.

# Zika Virüs ve Guillain-Barré Sendromu



GBS akut inflamatuvar demyelinizasyon ile

\*poliradikülopati

\*motor fonksiyonlar etkilenir  
\*otoimmün bir hastalıktır.

~4 haftada  
distalden başlar  
proksimale ilerler

güçsüzlük, arefleksi, kranial  
sinir tutulumu ve duyu  
bozuklukları

Şüpheli vaka:

Epidem. öykü/öyküsü olanla cinsel temas  
Ve

Ekstremitelerde bilateral flask güçsüzlük

DTR'de azalma ya da arefleksi

Güçsüzlüğün en az 12 saat-28 gün olması

Güçsüzlüğün başka tanısının olmaması

Kesin vaka: ZV (+)'liği

# Zika Virüs ve Guillain-Barré Sendromu

## Fransız Polinezyası

2013-2014 32000 insanı etkileyen salgın  
42 GBS (%98 ZV IgM ve IgG (+), %100 PRNT (+), %38 YB gereksinimi  
En sık kas güçsüzlüğü (%74), fasiyal paralizi (%64)

## Kolombiya'da 68 GBS

%97 ZVH semptomu  
%40 PCR (+)

%78'inde akut inflamatuvar polinöropati  
%59 YB gereksinimi, 4'ü exitus

Leis ve ark. literatürdeki vakaların kesin tanı kriterleri taşımadığı halde yanlış GBS tanısı aldıklarını, bu vakalar için ZV ile görülen akut flask paralizi terimi kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir.

## GBS sayısında artış olup ZV(+) GBS olan

**Ülkeler:** Brezilya, Kolombiya, Dominik, El Salvador, Fransız polinezyası, Gana, Honduras, Jamaika, Martinik, Porto Riko, Surinam, Venezuela

## GBS sayısında artış yok ancak ZV(+) GBS:

Kosta Rika, Grenada, Guetemala, Haiti, Meksika, Panama

Bölgede ZV, Dang, Chikungunya birlikte bulunduğu için hangisinin sorumlu olduğuna dair kesin kanıt yok

## Diğer nörolojik komplikasyonlar:

Ensefalit, transvers miyelit, ensefalomyelit, meningoensefalit, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, beyin iskemisi, nöropsikiyatrik ve kognitif bozukluklar

# Zika Virüs ve Gebelik

ZV gebelik ve doğum sırasında bebeğe geçebilir.

Gebelikteki ZVH, mikrosefali ve ağır beyin gelişim kusurlarına neden olabilir.

Gebelikteki ZVH, abortus, ölü doğum, göz kusurları, işitme bozukluğu, ekstremitte anomalileri, büyüme geriliğine neden olabilir.

ZVH olan her gebenin doğumu anomalili bebek ile sonuçlanmaz.

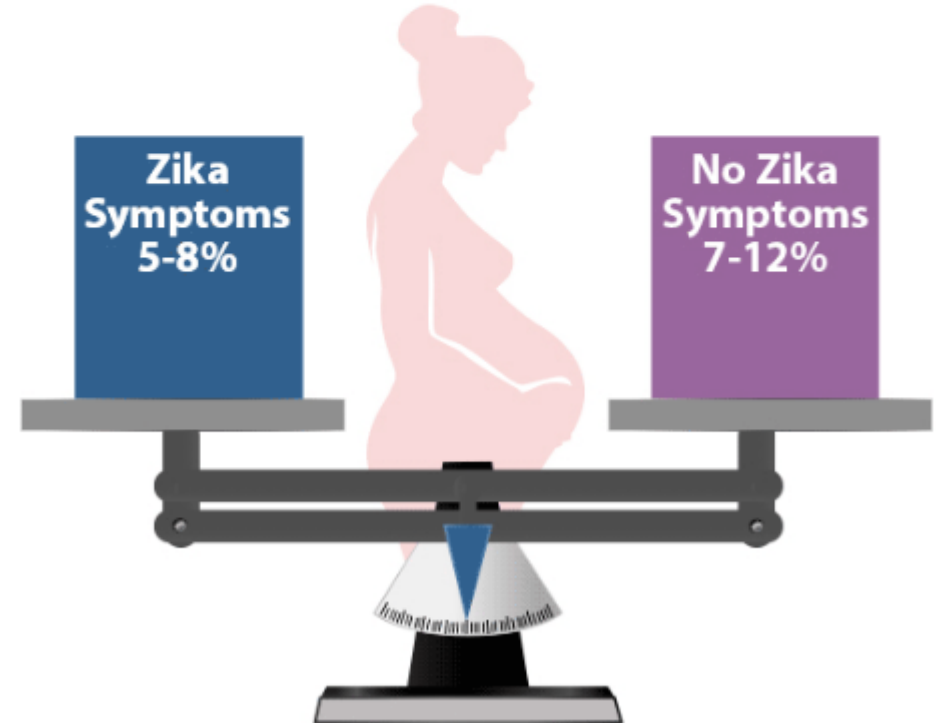
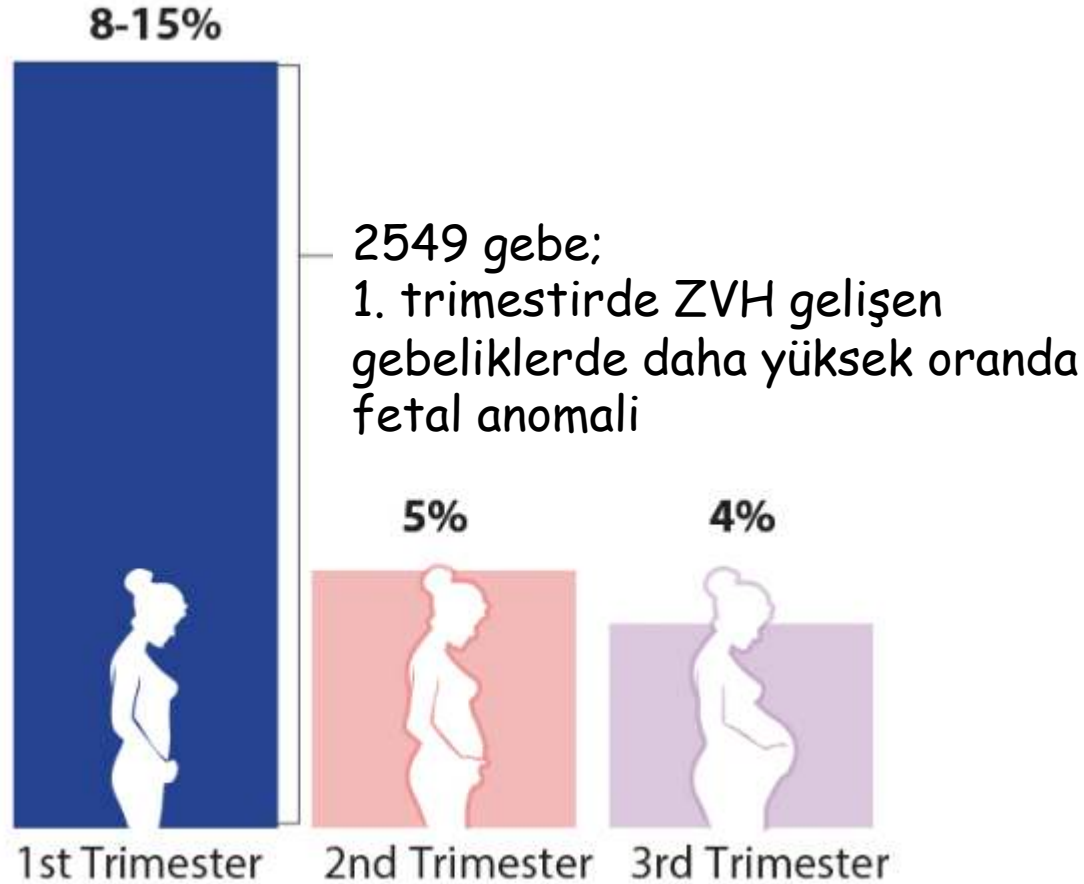
Gebelerin hastalığa daha duyarlı olduğuna ya da hastalığı daha ağır geçirilebileceğine dair kanıt yoktur.

Geçirilmiş ZVH, gelecekteki gebelikleri etkilemez.

Ne biliyoruz?



Gebelik sırasında geçirilen ZVH nedeniyle gelişen fetal anomali oranı semptomu olan ve olmayan gebelerde benzer oranda





# Zika Virüs ve Gebelik

ZV'ün gebeyi veya gebeliği nasıl etkileyeceęi

Gebe bir kadın ZV'ye maruz kalırsa; ZVH olma ihtimali

Fetus enfekte olursa doğum defektlerinin gelişip gelişmeyeceği

Viral yük ve viral özelliklerin fetusa geçişteki etkisi

Gebelikte enfeksiyonun fetusa ne zaman zarar verebileceęi

Gebenin ZV endemik alana ne zaman seyahat edebileceęi

Ne  
bilmiyoruz?





Gebeliği sırasında  
Zika virüs  
enfeksiyonu gelişen  
1450 annenin bebeği  
en az bir yıl takip  
edilmiş

6%

ZV ilişkili mikrosefali, beyin ve  
göz defektleri gibi doğum  
anomalileri

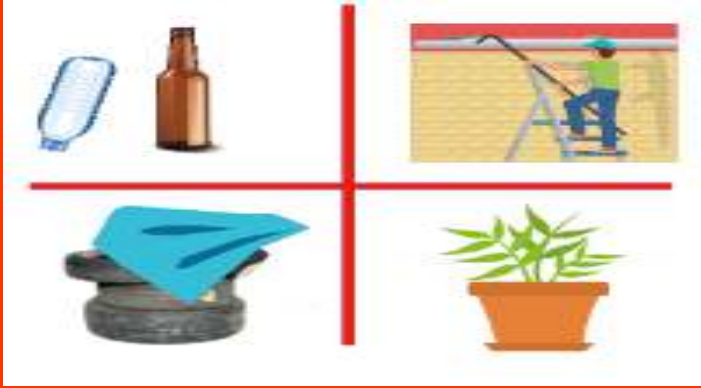
9%

Nöbet geçirme,  
hareket ve gelişim kusurları gibi  
ZV ilişkili olabilecek nörolojik  
bozukluklar

# Tedavi

- Spesifik bir tedavisi yoktur.
- Henüz koruyucu aşı ya da profilaktik tedavi yoktur.
- Hidrasyon ve analjezik, antipiretikler önerilir.
- Dang ateşi olasılığı nedeniyle kanama riskini arttırabileceğinden aspirin (çocuklarda reye sendromu) ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (çocuklarda ve gebede kontrendike) önerilmez.

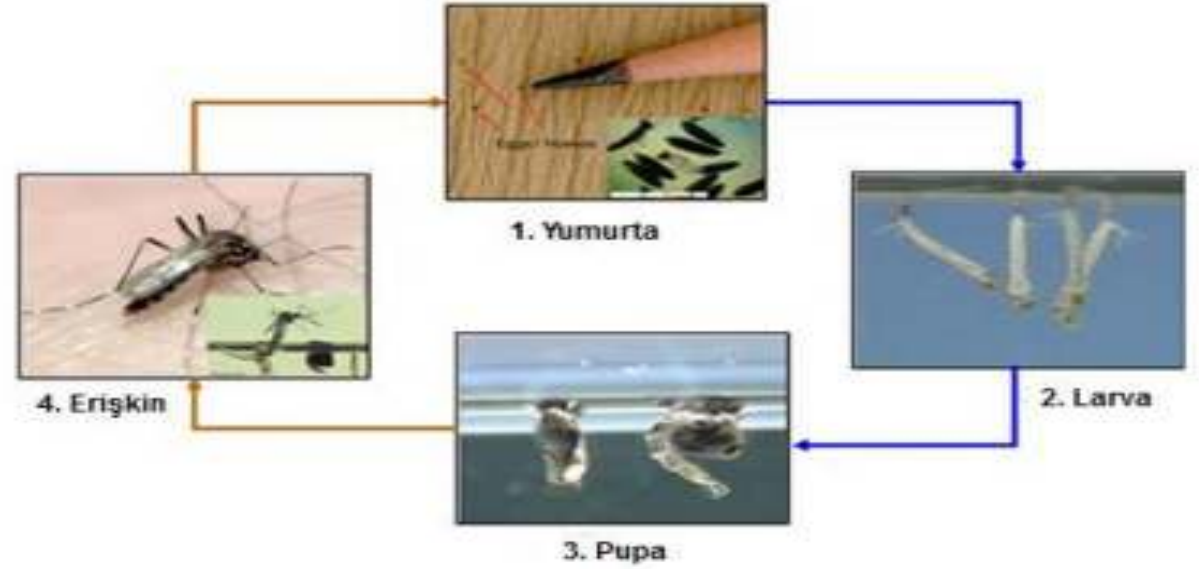
## Korunma<sup>iler</sup>



- Ülkemizde 67 sivrisinek türünün varlığı bilinmektedir.
- Bunlar arasında *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*, *Aedes*, *Orthopodomyia* en yaygın olanlarıdır.
- *Aedes* türleri;
- Konutlar çevresindeki lağım, araba lastikleri, kuyu, sarnıç, fıçı, kova ve içinde yağmur suyu birikebilecek her türlü kapları yaşam alanı olarak kullanır.
- *Aedes* türleri ortalama 400 yumurta bırakırlar.
- Larvalar kuru ortamlarda yumurta içerisinde bir kaç günde gelişir ancak su ile karşılaşıncaya yumurtadan çıkarlar.

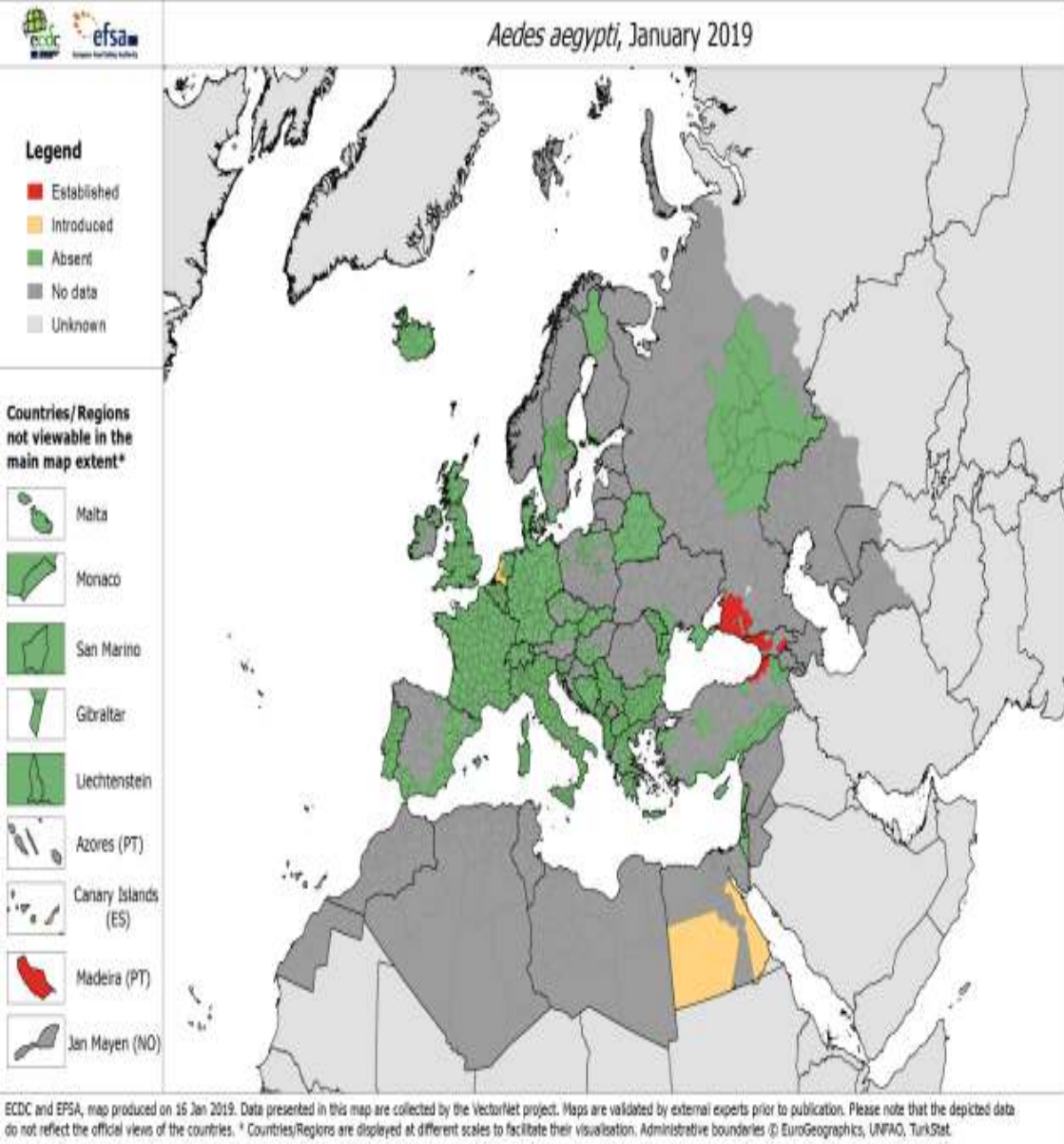
# Vektör Hakkında Genel Bilgiler

- *Ae. aegypti* ve *Ae. albopictus* türleri günün her zamanı aktif olsalar da sabah erken saatlerde ve öğleden sonra daha aktiftirler. Aedes türleri 400 m'den fazla uçamaz.



Kaynak: CDC

# Vektör Dağılımı- *Aedes aegypti*



ECDC'nin 2019 haritası,

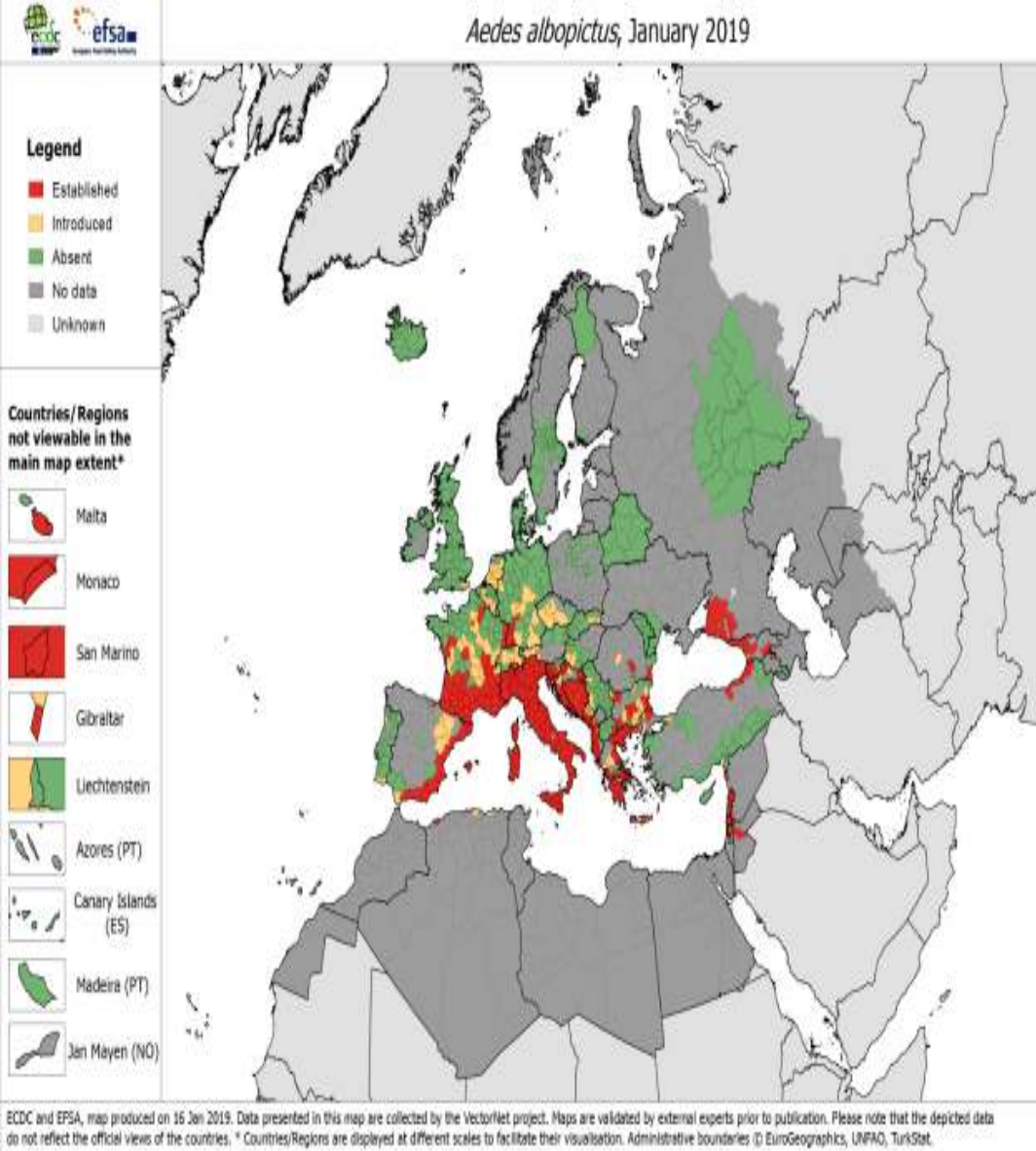
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi *A. aegypti* ve *A. albopictus*'un Karadeniz Bölgesindeki Dağılımlarının Belirlenmesi ve Arbovirüs Varlığının Araştırılması Projesi" sonuçlarına göre;

*Aedes aegypti*;

Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Artvin'den başlamak üzere Giresun il sınırına kadar ve Batum'dan Kırım Yarımadasına doğru yayılmakta



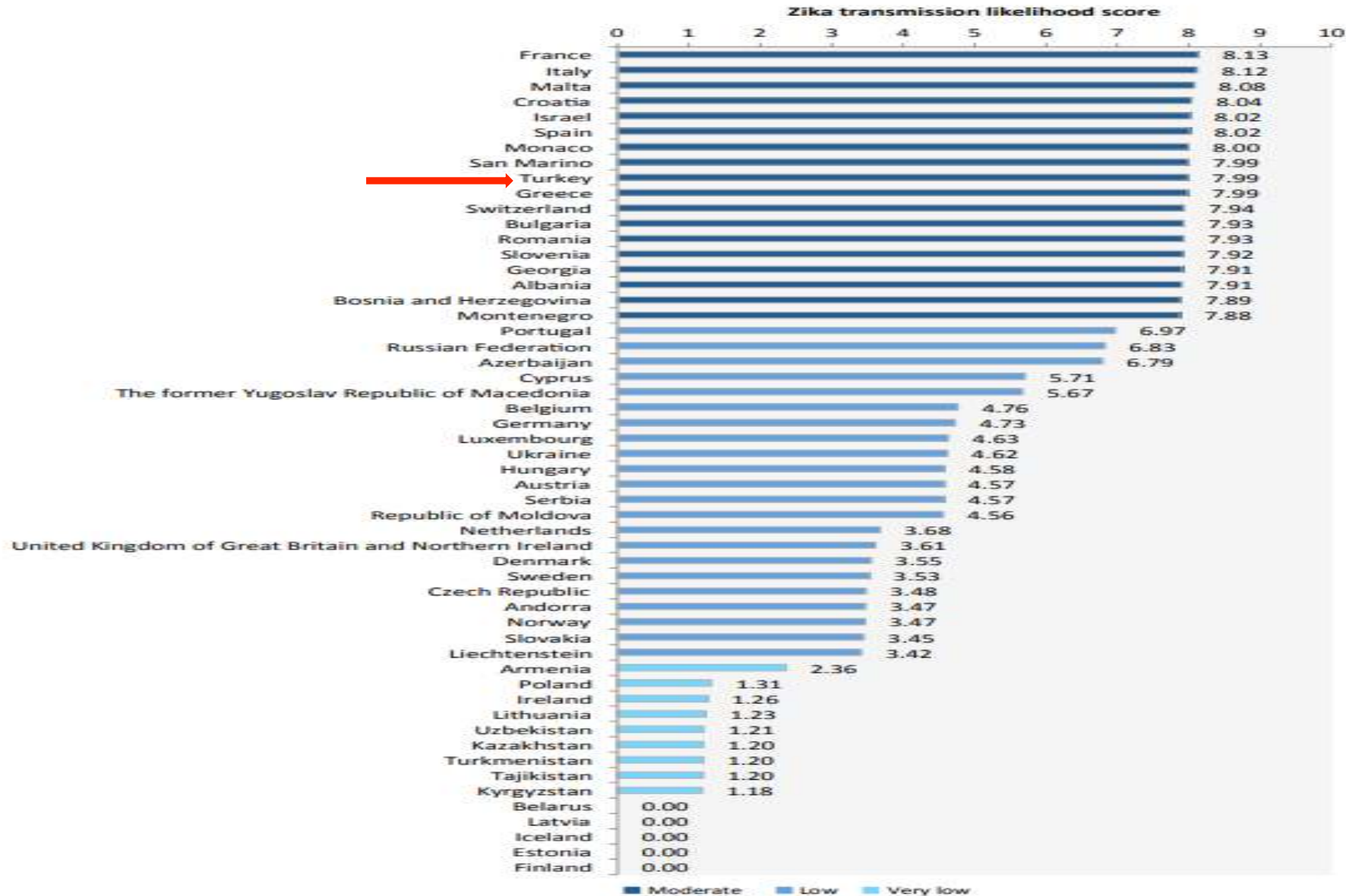
# Vektör Dağılımı - *Aedes albopictus*



- *Ae. albopictus*'un Batıda Kocaeli'ye, doğuda Giresun'a kadar yayılmış
- 5-7 yıl içinde Orta Anadolu'ya kadar yayılacağı tahmin edilmekte

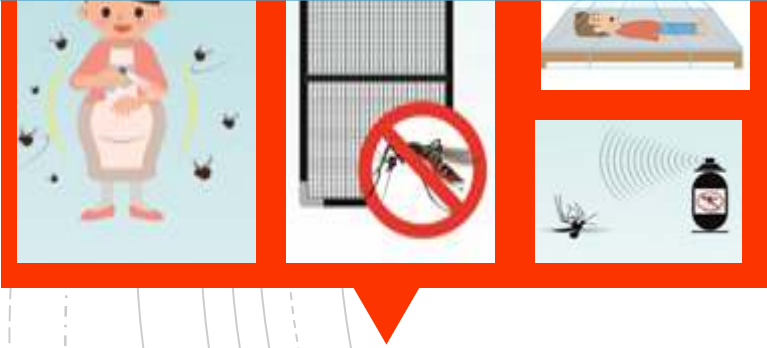


# Zika Virüs Bulaşı Açısından Riskli Ülkeler Sıralaması



# Korunma Önlemleri

Seyahat sonrası bir kişinin Zika virüs hastalığına yakalanması halinde;  
Başka insanlara hastalığı bulaştırmaması için semptomlar başladıktan sonra,  
3 hafta süreyle sivrisinek sokmalarından korunması gerekmektedir



- Konaklamak ve dinlenmek amacıyla kalınan yerlerde klima, pencerelerde sineklik ve uyurken cibinlik kullanılmalı
- SB'dan ruhsatlı ve onaylı repellentler (sivrisinek kovucular) kullanılmalıdır.
- Aedes türü sivrisinekler gün boyu aktif olduğundan korunma önlemlerine gün boyu uyulmalıdır.

# Olası ZV maruziyeti olanlar veya ZV hastalığı olanlar



- **Kadın**
- Semptomlar başladıktan sonra ya da son olası ZV maruziyetinden sonra cinsel yolla bulaşı önlemek için 8 hafta süreyle korunmalıdır
- **Erkek**
- Semptomlar başladıktan sonra ya da son olası ZV maruziyetinden sonra cinsel yolla bulaşı önlemek için 6 ay süreyle korunmalıdır

## Entegre Sivrisinek M¼cadelesi

- Farklı biyolojik dönemlere etkili ve çevreye zararı en az yöntemler kullanılmalı
- Sivrisinek mücadelesinde en önemli aşama, larva mücadelesi ve uçkun hale gelmeden imha edilmesi
- Günümüzde, hedef dışı canlılara zarar vermeyen biyolojik larvasidler (*Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*, *Wolbachia* spp.) bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır

DSÖ tarafından ZVH'nin artık küresel bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıktığı duyurulsa da, ZVH'nin yanı sıra, sarı ateş, dang ateşi ve çikungunya gibi hastalıkların da vektörü olan *Aedes cinsi* sivrisineklerin ülkemizde de bulunmaları nedeniyle bu hastalıklarla ülkemizde de karşılaşılabilceği unutulmamalıdır.





TEŞEKKÜR EDERİM