

Zika Virüs'a Genel Bakış

Mustafa Onur ALADAĞ^{1*}, Ahmet DEMİRDELEN², Rüstem DUMAN³

¹ Selçuk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, KONYA

² Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Laboratuvar ABD, KONYA

³ Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, KONYA

moaladag@selcuk.edu.tr

Öz: Uganda'nın Zika ormanlarından izole edilmiş ve bulunduğu ormanın ismini alarak Zika virüsü demişlerdir. İlk büyük salgın 2007 yılında Pasifik okyanusunun güneyinde Yap adasında patlak vermiştir. Zika virüsü Flaviviridae ailesinin bir üyesi tek iplikçikli bir RNA virüsüdür. Sarıhumma virüsü, Dang virüsü, Batı Nil virüsü, St. Louis ensefalit virüsüne benzemektedir. Zika virüsünün teşhis konulmasında diğer virüslerin neden olduğu hastalıklar olan Dang Humması ve Chikungunya hastalığı ile karıştırıldığı düşünülmektedir. Zika virüsü genellikle *Aedes aegypti* sivrisineklerinin ısırması sonucu bulaşmaktadır. Sivrisinek ısırığının dışında, insandan insana, anneden fetüse, cinsel yolla ve kan transfüzyonuyla bulaşabilmektedir. Enfeksiyonun klinik belirtileri ateş, baş ağrısı, retro-orbital ağrı, eklem ağrısı, kronik yorgunluk, halsizlik, miyalji, anoreksi, döküntü, ödem, lenfadenopati ve diyaredir. Teşhis, IgG ve IgM antikorlarının saptaması ile gerçekleştirilebilir. 2015 yılında Brezilya'da ZIKV (zika virüsü) enfeksiyonu görülmesinden sonra doğum öncesi obstetrik ultrasonda ve doğumdan sonra mikrosefali oluşumlarında artışlar gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Zika, Virüs, Flaviviridae

Zika Virus Overview

Abstract: It was isolated in Zika forests of Uganda and they call Zika virus by receiving the name of the forest which it was found. The first big epidemic was erupted in Yap island, the south of Pacific Ocean in 2007. Zika virus is the member of Flaviviridae family which is a single-stranded RNA virus. It is similar to Yellow fever virus, Dang virus, West Nile virus, St. Louis encephalitis virus. Diagnosis of Zika virus is thought to be confused with Dang Hummus and Chikungunya disease, the diseases caused by other viruses. Zika virus is usually transmitted with biting of *Aedes aegypti* mosquitoes. Apart from the mosquito bite, it can be transmitted from human to human, from mother to fetus, sexually and through blood transfusion. Clinical symptoms of the infection are fever, headache, retro-orbital pain, arthralgia, chronic fatigue, asthenia, myalgia, anorexia, eruption, edema, lymphadenopathy and diary. Diagnosis can be performed through determination of IgG and IgM antibodies. After the ZIKV (zika virus) infection was seen in Brazil, it was seen increments on prenatal obstetric ultrasound and postnatal microcephaly formations.

Keywords: Zika, Virus, Flaviviridae

1. Giriş

Uganda'nın Zika ormanlarında 1947 yılında Sarı Humma hakkında çalışmalar yapan Dick ve ark. (1952) Sarı Humma (Yellow Fever), Dang Humması (Dengue Fever) virüsü veya Theiler fare

ensefalomiyelit virüsünün FA ve GD VII suşları ile ilişkili olmayan, önceden kaydedilmemiş olan yeni bir virüs izole etti. Aynı araştırmacılar yüksek ateşli Rhesus cinsi bir maymundan aldıkları serum örneklerini fare beyinde üremesini

sağlayarak Zika Virüsü izole etmeyi başarmışlardır. Bu virüs bulunduğu ormandan kaynaklı olarak Zika Virüsü olarak adlandırılmıştır (ZIKV) (Dick ve ark., 1952).

Dick ve ark., 1948 yılında aynı ormanda toplanan sineklerde yapılan çalışmalarda Zika virüsünü *A. africanus* sineğinden izole etmişlerdir. (Dick ve ark., 1952). İlk insanda tespiti ise 1952 yılında Uganda ve Tanzania Birleşik Cumhuriyeti'nde Zika virüsüne karşı nötrleştirici antikorların varlığını gösteren bir çalışmada belirtildi (Smithburn, 1952).

1954 yılında Doğu Nijerya'daki sarılık salgınıyla ilgili araştırmada Sarı Humma şüphesi olan üç hastadan birinde Zika virüsü izole edilmiş, diğer iki hastada da bu virüse karşı serum antikor titresinde bir artış sergilediği tespit edilmiştir (Macnamara, 1954).

Zika virüsü bulunduğu sivrisinekle Hindistan, Endonezya, Malezya ve Pakistan dâhil olmak üzere Asya'nın ekvatora yakın

bölgelerinde yayılım yapmıştır. Fakat salgın belirtilmemiştir. 1964'de Uganda'da sivrisineklere izole edilen Zika suşlarıyla çalışırken hastalanan Simpson DI Zika virüsü enfeksiyonu belirtilerini; insanlarda görülen hastalık hafif semptomlar olarak belirtmiştir (Simpson, 1964). Bu kadar yayılım yapan virüsün hastalık olarak bildirilmemesi Zika virüsünün Sarı humma ve Chikungunya hastalığının ile klinik benzerliğinden dolayı olduğu düşünülmektedir (Haddow ve ark., 2012).

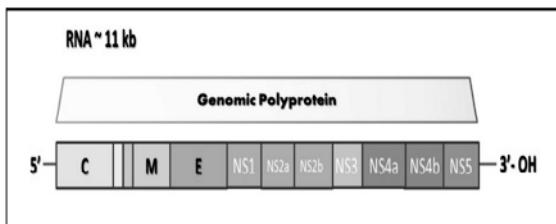
İlk büyük salgının olduğu 2007 yılına kadar sadece 14 adet Zika virüsü hastası tespit edilmiştir (Duffy ve ark., 2009). Pasifik Okyanusu'nun güneyinde bulunan Yap Adası'ndaki salgın tüm dünyaya bildirilmiş olup (Lanciotti ve ark., 2018) daha sonra Fransız Polinezyasında da salgınlar olmuştur. Asya Avrupa ve Amerika kıtalarının ekvatora yakın yerleşim yerlerinde de salgınlar bildirilmiştir.



Şekil 1. 11 Mart 2017 ZIKV tespit edilen bölgeler. (<http://www.healthmap.org>)

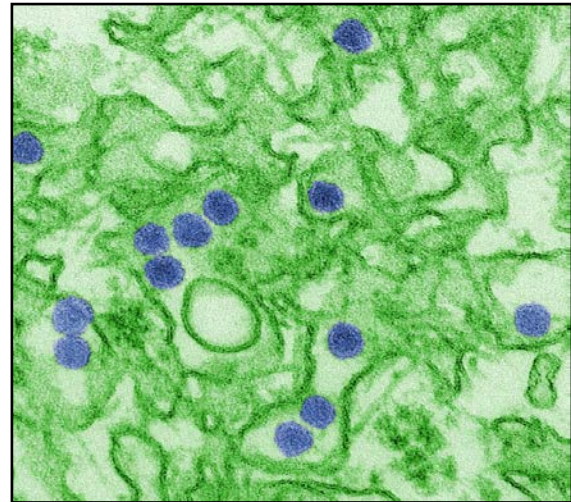
ZİKA Virüsü (ZIKV)

Flaviviridae ailesinin bir üyesi olan ZIKV, başlangıçta tek bir poliprotein olarak çevrilen ve daha sonra translasyonel olarak üç yapısal proteine (C, PrM veya M ve E) ayrılmış bir RNA virüsüdür. ZIKV, membranı (prM), zarfı (E) kapsidi (C) olmak üzere üç yapısal proteine işlenmiş bir poliproteini şifreleyen pozitif tek sarmallı bir genomik RNA içermektedir (Kuno ve ark., 1998; Al-Qahtani ve ark., 2016).



Şekil 2. ZIKV Genomu şematik gösterimi

RNA genomu yedi tane yapısal olmayan NS proteinlerini (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ve NS5) kodlamaktadır.



Şekil 3. Flaviviridae ailesinin bir üyesi olan Zika virüsünün dijital olarak renklendirilmiş olan transmisyon elektron mikroskopik görüntüsüdür. Burada mor renkte olan virüs parçacıkları, 40 nm çapında, dış zarf ve iç yoğun bir çekirdek ile bulunur (www.cdc.gov/zika/geo/index.html)

Bu NS proteinlerinden altısı (NS2A - NS5), endoplazmik retikulum zarının sitoplazmik tarafında bir replikasyon kompleksi oluşturur. Lipidlerle birleşen glikosil NS1, hücrelerde bir homodimer oluşturur. Bu viral replikasyon ve geç dönemde enfeksiyon için gereklidir. NS1, aynı zamanda, bir heksamerik lipoprotein parçacığı olarak hücre dışı boşluğa salgılanır. NS1 viral enfeksiyon için önemli bir antijenik belirteçdir (Song ve ark., 2016).

Bu yapıdan dolayı Sarıhumma virüsü, Dang humması virüsü (DENV), Japon ensefalit virüsü (JEV), Kene ensefalit virüsü (TBEV), Batı Nil virüsü (WNV), St. Louis ensefalit virüsü de olmak üzere Flavivirus cinsinin diğer üyelerine benzemektedir (Kuno ve Chang, 2007).

ZIKV, NS1 (172-352) homodimerinin yapısı, bir yüzey üzerinde sürekli bir β -sarmalına sahiptir. Her bir monomerin antiparalel β -sarmalında bir merdivenin basamakları gibi düzenlenmiş 20 β -iplikçığı bulunur. Homodimerin dış tarafında yüzey düzensiz olup, döngü yapılarının karmaşık bir düzenlenmesiyle oluşturulmuştur. Bu aralıklı ilmeklerin çoğu, β 4 ve β 5 arasında ikincil yapıdan yoksun bir sarmaldır. Flaviviridae familyasında yüksek oranda korunan potansiyel bir N-bağlı glikozilasyon

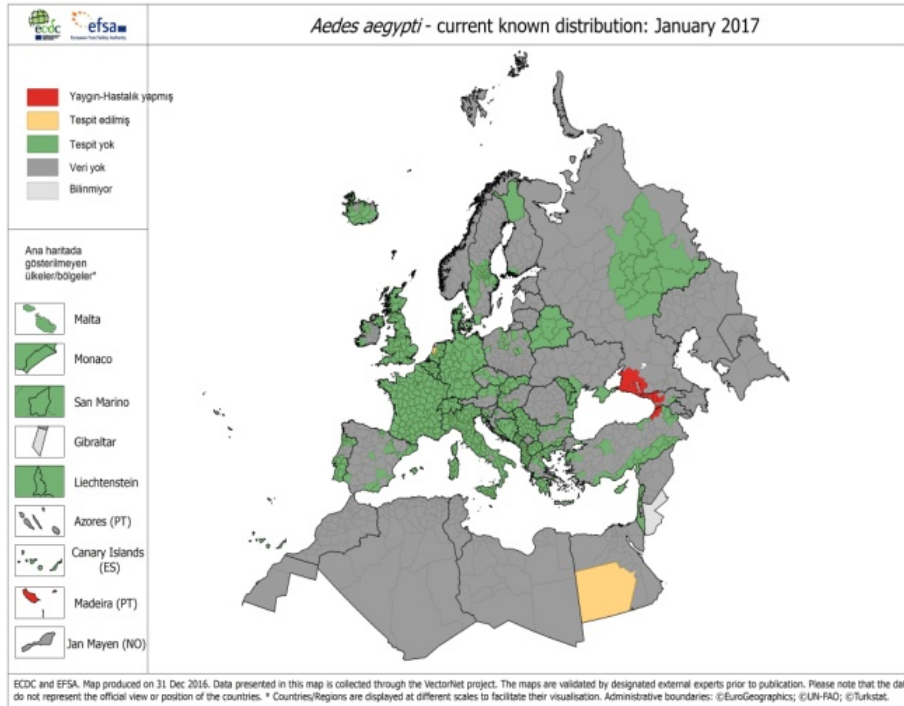
bölgesi, β 3- β 4 halkasında bulunur (Song ve ark., 2016).

Zika virüsünün teşhis konulmasında diğer virüslerin neden olduğu hastalıklar olan Dang Humması ve Chikungunya hastalığı ile karıştırıldığı düşünülmektedir (Haddow ve ark., 2012).

Bulaşma

Zika virüsü genellikle *Aedes aegypti* sivrisineklerinin ısırması sonucu bulaşmaktadır. *Aedes albopictus* sivrisineğinin de bulaştırdığı bilinmektedir. Sivrisinek ısırığından başka, insandan insana, anneden fetüse, cinsel yolla ve kan transfüzyonuyla bulaşabilmektedir. Doku ve organ nakillerinde bulaşma ile ilgili bir bildirim yapılmasa da bu yolla da bulaşabileceği teorisi vardır (Morgan Hennessey ve ark., 2016). *Aedes aegypti* Türkiye’de de tespit edilmiş olup (Eren ve ark., 1996), ülkemizde Zika virüsüne rastlanılmamıştır.

Dişi *Aedes* sivrisineği ZIKV virüsünü memelinin derisine permisif enfeksiyonla enfekte eder. Deri fibroblastları, epidermal keratinositler ve olgunlaşmamış dendritik cilt immün hücreleri ZIKV enfeksiyonuna müsaade ettiği bulunmuştur (Hamel ve ark., 2015).



Şekil 4. Ocak-2018'de *Aedes aegypti* Avrupadaki dağılımı
 (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-january-2018-0>)

Flaviviral replikasyon Flavivirus cinsinden olan Batı Nil virüsü (WNV) ve Sarıhumma virüsü hücre stoplazmasında olurken ZIKV ile enfekte olan hücrenin nükleusunda da virüse ulaşılmıştır (Buckley ve Gould, 1988).

Belirtiler

Enfeksiyonun klinik belirtileri ateş, baş ağrısı, retro-orbital ağrı, eklem ağrısı, kronik yorgunluk, halsizlik, miyalji, anoreksi, döküntü, ödem, lenfadenopati ve diyaredir. Çoğu durumda, enfeksiyon 3-6 gün sürer ve ortalama hastalık süresi, hafif ve kendini sınırlayan şekildedir (Kutsuna ve ark., 2014). Konjonktivit yaygın olarak görülürken, artralji, baş ağrısı ve halsizlik daha az belirgindir. Şok komplikasyonları ve

hemorajik belirtiler bildirilmemiştir. (Maharajan ve ark., 2016). Bununla birlikte, Fransız Polinezyası'nda nörolojik bir komplikasyon olan Guillain-Barre sendromu bildirilmiştir (Cao-Lormeau ve ark., 2016).

Tanı

Genelde hafif belirtiler ve kendi kendini sınırlayan hastalık nedeniyle, ZIKV enfeksiyonlarının tanı konulması düşük, bildirilme olasılıkları yüksektir. Sarıhumma ve Chikungunya ile ZIKV hastalık belirtilerinin benzerliği nedeniyle, ZIKV salgınının boyutunun tanımlanmasını ve tanı konulmasını zorlaştırmaktadır (Kutsuna ve ark., 2014).

Teşhis, IgG ve IgM antikorlarının saptanması ile gerçekleştirilebilir. Serolojik

testlerde ZIKV, Dengue ve Sarıhumma ile yakın akrabalığından dolayı, çapraz reaksiyon gösterebilmektedir (Pinto ve ark., 2015).

Serolojik testlerde çapraz reaksiyon probleminden dolayı, ZIKV'yi tespit için tek aşamalı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tercih edilen bir testtir (<http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikv-testing-algorithm.pdf>). RT-PCR testi ile ZIKV tespiti için başta serum olmak üzere idrar ve tükürük numunesi de kullanılabilir (Musso ve ark., 2015).

Akut fazın belirtilerinin başladıktan sonraki ilk 7 gün boyunca, viral RNA sıklıkla serumda tanımlanır; bu nedenle RT-PCR, ZIKV'yi saptamak için bu aşamada tercih edilen testtir (<http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikv-testing-algorithm.pdf>). İdrar numunesi ile tespit ise hastalığın başlamasından 10 güne kadar yapılmalıdır (Gourinat, 2015). Bununla birlikte, tükürük ve idrar örnekleri kan örneklerinin yerini alamaz (Musso ve ark., 2015). Ayrıca ZIKV'e özgü testlerin olmaması ZIKV enfeksiyonunun teşhis edilmesini zorlaştırmaktadır (Fauci ve ark., 2016).

Wong ve ark. (2017), ZIKV ve DENV (ZIKV ile yakın ilişkili Filavivirüs) enfeksiyonlu 153 hastanın örneklerini kullanarak yaptığı çalışmada; NS1 ve NS5 (daha fazla virüse özgü antikorları

indükleyen) multipleks immünoassay ölçme tekniğiyle daha az bir sürede (4 saatten az) ve daha az bir numune ile (10 µl) serolojik bir testin geliştirilebileceğini belirtmiştir.

Ülkemizde ZIKV tetkikleri, Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Referans Laboratuvarında yapılmaktadır. RT-PCR ile numune çalışma ve gönderme şekilleri tablo halinde belirtilmiştir (<http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/d153d7fdc1844a2e951a109f949dac0c.pdf>).

ZIKV Anomalileri

2015 yılında Brezilya'da 2015 yılında ZIKV enfeksiyonu görülmesinden sonra doğum öncesi obstetrik ultrasonda ve doğumdan sonra mikrosefali oluşumunda artışlar gözlemlendi. Nisan 2016'da, prenatal ZIKV enfeksiyonu ile mikrosefali ve beyin anormallikleri arasında nedensel bir ilişki bulunduğu resmen ilan edildi. ZIKV mikrosefali ve fetal beyin hasarı dışında kas-iskelet sistemi, oküler, baş-yüz anomalileri, genitoüriner, pulmoner ve diğer bulgularda dahil olmak üzere bir dizi gelişimsel anormalliği içermektedir (Rasmussen ve ark., 2016).

Korunma

Zika Virüsü % 50 oranında 6 aya kadar, gliserol ve kuruma sonrası ise 30 aya kadar korunabilir. Anestezik etere duyarlıdır ve termal ölüm noktası 30 dakika boyunca 58 °C'dir (Dick, 1952).

Sağlık Bakanlığı 25/12/2015 tarihinde yaptığı basın açıklamasında Zika virüsü enfeksiyonundan korunmak için hastalığın görüldüğü bölgelerde sivrisinek ısırıklarından korunmak esas olduğunu, klimalı, sivrisineklerden korunmuş mekanlarda kalmaya özen gösterilmesi gerektiğini, açıkta kalan cilt için sivrisinek kovucular kullanılması gerektiğini, kapalı giysiler (uzun kollu gömlek ve uzun pantolon gibi) giyilmesi gerektiğini

bildirmiştir. Ayrıca Zika virüsü enfeksiyonu olan bölgelere seyahat edecek vatandaşların, özellikle gebelerin 7/24 hizmet veren Alo Seyahat Sağlığı Danışma Hattından (444 77 34) ve Seyahat Sağlığı Merkezlerinden bilgilendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (<http://www.saglik.gov.tr/TR,3489/zika-virusu-hastaligina-iliskin-basin-aciklamasi-25122015.html>).

Kaynaklar

- Al-Qahtani AA, Nazir N, Al-Anazi MR, Rubino S, Al-Ahdal MN (2016). Zika virus: a new pandemic threat. *The Journal of Infection in Developing Countries* 10: 201–207.
- Buckley A, Gould EA (1988). Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virüs. *Journal of General Virology* 69: 1913–1920.
- Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet* 387: 1531–1539.
- Dick GWA, Smithburn KC, Haddow AJ (1948). Mengo encephalomyelitis virus: Isolation and Immunological properties. *Br J Exp Pathol* 29: 547–558.
- Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ (1952). Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 46(5): 509–520.
- Dick GWA (1952). Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 46(5): 521–534.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS (2009). Zika virus outbreak on Yap Island Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360(24): 2536–2543.
- Eren H, Yağcı Ş, Tanyüksel M (1996). Ankara yöresinde bulunan sivrisinek (Diptera:Culicidae) türleri. *Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*: 25.

- Fauci AS, Morens DM (2016). Zika virüs in the americas-yet another arbovirus threat. *N Engl J Med* 374: 601–604.
- Gourinat AC (2015). Detection of zika virus in urine. *Emerging Infectious Disease Journal* 21(1): 84–86.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, Guzman H, Tesh RB, Weaver SC (2012). Genetic characterization of zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 6(2): 1477.
- Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekcharyawat P, Neyret A, Luplertlop N, Perera-Lecoin M, Surasombatpattana P, Talignani L, Thomas F, Cao-Lormeau VM, Choumet V, Briant L, Desprès P, Amara A, Yssel H, Missé D (2015). Biology of Zika virus infection in human skin cells. *Journal of Virology* 89(17): 8880–8896.
- Kuno G, Chang GJ (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol* 152(4): 687–696.
- Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB (1998). Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *Journal of Virology* 72 (1): 73–83.
- Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, Matono T, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. (2014). Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan. *Euro Surveill* 19(4): 20683.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Lave JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR (2018). Genetic and serologic properties of Zika virüs associated with an epidemic. *Emerg Infect Dis* 14(8): 1232–1239.
- Morgan Hennessey DVM, Marc Fischer MD, Staples MD (2016). Zika virus spreads to new areas-region of the Americas. *American Journal of Transplantation* 16(3): 1031–1034.
- Pinto Junior VL, Luz K, Parraeira R, Ferinho P (2015). Zika virus: a review to clinicians. *Acta Medica Portuguesa* 28(6): 760–765.
- Macnamara FN (1954). Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 48(2): 139–145.
- Maharajan MK, Ranjan A, Chu JF, Foo WL, Chai ZX, Lau EY, Ye HM, Theam XJ, Lok YL (2016). Zika virus infection: current concerns and perspectives. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 51(3): 383–394.
- Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM (2015). Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology* 68: 53–55.

- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein AM, Petersen LR, (2016). Zika virus and birth defects- reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine* 374(20): 1981–1987.
- Simpson DI (1964). Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 58(4): 335–338.
- Smithburn KC (1952). Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *The Journal of Immunology* 69(2): 223–234.
- Song H, Qi J, Haywood J, Shi Y, Gao GF (2016). Zika virus NS1 structure reveals diversity of electrostatic surfaces among flaviviruses. *Nature Structural & Molecular Biology* 23(5): 456–459.
- Wong SJ, Furuya A, Zou J, Xie X, Dupuis AP, Kramer LD, Shi PY (2017). A multiplex microsphere immunoassay for Zika virus diagnosis. *EBioMedicine* 16: 136–140.
- <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-january-2018-0> (Eriřim Tarihi:11.02.2018).
- Revised diagnostic testing for Zika, Chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories (2016)
- <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikv-testing-algorithm.pdf> (Eriřim Tarihi:11.02.2018).
- <http://www.saglik.gov.tr/TR,3489/zika-virusu-hastaligina-iliskin-basin-aciklamasi-25122015.html> (Eriřim Tarihi: 02.06.2017).
- <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/d153d7fdc1844a2e951a109f949dac0c.pdf> (Eriřim Tarihi: 02.06.2017).
- <http://www.healthmap.org> (Eriřim Tarihi:11.02.2018).
- <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>(EriřimTarihi: 11.02.2018)