

# Zika Virus: Güncel Durum, Koruyucu Aşı Çalışmaları ve Antiviral Tedavi Seçenekleri

Fatih ŞAHİNER\*, Kemal TEKİN\*\*, Ramazan GÜMRAL\*\*\*

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Ankara

\*\*Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Van

## ÖZ

Zika virusun keşfedilmesinden (1947, Uganda) bu yana yaklaşık olarak 70 yıl geçti, fakat son 10 yıla kadar bu virusun patogenezi ve klinik seyri hakkında çok az bilgi vardı. Bununla beraber, son yıllarda virusun klinik ve epidemiyolojik paterninde önemli değişiklikler meydana geldi. İlk olarak Zika virusun Guillain-Barré sendromu (GBS) gibi nörolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği öne sürüldü. Daha sonra konjenital Zika virus enfeksiyonlarının mikrosefali ve diğer bazı nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili olabileceği öne sürüldü. Bu yeni durum, başlangıçta kuşkuyla karşılanırsa da deneysel çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar ve bildiri yapılan olguların artmasıyla Zika virus enfeksiyonlarının GBS, mikrosefali ve çeşitli nörogelişimsel ve oftalmolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren yeni kanıtlara ulaşıldı. Etkilenen kişi sayısının son iki yılda milyonlara ulaşması ve Zika virus enfeksiyonlarının ciddi klinik tablolarla ilişkilendirilmesi küresel boyutta endişelere yol açtı. Bu gelişmelerin bir sonucu olarak, bir taraftan çeşitli koruyucu önlemler tartışılırken, diğer yandan yeni tedavi seçenekleri ve yeni aşılarda yürütülen çalışmalar devam etmektedir. Aynı dönemde, Zika virus enfeksiyonlarının patogenezi açıklanmaya yönelik birçok çalışma yapıldı. Bu derlemede Zika virus salgınlığının güncel durumu ve başta koruyucu aşı çalışmaları olmak üzere yeni antiviral tedavi seçenekleri ve viral patogeneze dair bilgilerin bir özeti sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Antiviral tedavi, aşı, patogenezi, Zika virus

## ABSTRACT

### **Zika Virus: Current Status, Protective Vaccination Studies, and Antiviral Treatment Alternatives**

Since the discovery of the Zika virus in 1947 in Uganda, 70 years have passed, but until the past 10 years, there was little information about the pathogenesis and clinical course of the Zika virus infection. However, in recent years, important changes have occurred in the clinical and epidemiological pattern of the virus. Firstly it was suggested that the Zika virus might be associated with some neurological disorders, such as Guillain-Barré syndrome (GBS). Then it was suggested that congenital Zika virus infections might be associated with microcephaly and other neurodevelopmental disorders. This new view was initially met with skepticism, but it has been supported by new evidence that strengthens the association between Zika virus infections and GBS, microcephaly, and various neurodevelopmental and ophthalmologic disorders, thanks to the increasing number of case reports and the results of experimental studies. The number of affected people has reached to the millions within the past two years, and the association between Zika virus infections and serious clinical manifestations has caused global concern. As a result of these developments, studies on new treatment alternatives and new vaccine trials is continuing, in addition to discussion of various protective measures. Meanwhile, many studies were conducted to explain the pathogenesis of Zika virus infections. In this review, we present a summary of the current status of Zika virus outbreaks and information on new antiviral treatment options, predominantly protective vaccine trials, and viral pathogenesis.

**Keywords:** Antiviral treatment, vaccine, pathogenesis, Zika virus

## GİRİŞ

İnsanlarda enfeksiyon neden olduğu ilk olarak

1952 yılında gösterilen bu virusun genel anlamda hafif seyirli enfeksiyonlara neden olduğu ve Asya ve Afrika arasındaki dar bir Ekvatorial hat

**Alındığı tarih:** 23.03.2017

**Kabul tarihi:** 02.05.2017

**Yazışma adresi:** Ramazan Gümröl, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İskele Binası Altıntepe Mah. İskele Cad. No:10, Tuşba / Van

**Tel:** +90 (432) 222 00 07

**e-posta:** rgumral@gmail.com

boyunca sınırlı olduğu düşünölmekteydi<sup>(1,2)</sup>. İlk Zika virus salgını 2007 yılında Yap Adası'nda (Mikronezya) ortaya çıktı ve bu salgında Zika virus enfeksiyonu ile uyumlu semptomlara sahip 185 olgu (108'i laboratuvar olarak doğrulanmış) bildirildi. Bu salgından önceki dönemde ise yaklaşık 50 yıllık bir süreçte çok az sayıda insan olgusu bildirilmişti<sup>(3,4)</sup>. 2013 yılında Fransız Polinezyası (FP)'nda ortaya çıkan ve yaklaşık 32.000 kişinin etkilendiği tahmin edilen salgında Zika virusun Guillain-Barré sendromu (GBS) da dâhil olmak üzere bazı otoimmün ve nörolojik hastalıklar ile ilişkili olabileceği öne sürüldü<sup>(5)</sup>. 2014 yılında virus Pasifik adaları (Cook adası, Yeni Kaledonya, Paskalya adası) boyunca Güney Amerika kıtasına doğru yayılırken, sivrisinek dışı bulaşma yolları tartışıldı (örneğin, cinsel temas, vücut sıvıları, kan transfüzyonu) ve bunlarla ilgili veriler ortaya kondu<sup>(4,6)</sup>. 2015 yılına gelindiğinde virus kıtasal Amerika'ya ulaştı ve enfeksiyondan etkilenen kişilerin sayısı kısa bir süre içerisinde milyonlara ulaştı<sup>(7)</sup>. Brezilya salgınında (2015) ilk kez Zika virusun neden olduğu konjenital enfeksiyonların bazı nörogelişimsel ve oküler hastalıklarla ilişkili olabileceği öne sürüldü<sup>(8,9)</sup>. Bu bildirimlerden sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Şubat 2016'da Zika virus salgınına ciddi bir halk sağlığı sorunu ve uluslararası acil durum olarak ilan etti<sup>(10)</sup>. Bu durum uluslararası sağlık örgütleri, ticari enstitüler ve bağımsız araştırmacıların Zika virus enfeksiyonlarının patogenezi, koruyucu aşı geliştirme ve tedavi seçenekleri üzerine yoğun çabalar ve araştırmalar yapmalarına öncülük etti. Bu derleme, literatürde sunulan çalışmaların bir özetini içermektedir.

### Viral yapı

Zika virus, Flaviviridae familyası Flavivirus cinsinin bir üyesidir ve adını Uganda'da bulunan Zika Ormanı'ndan almıştır<sup>(11,12)</sup>. Genetik araştırmalara göre, Zika virusun Afrika ve Asya kökeni (lineage) olmak üzere iki ana genotipi vardır<sup>(4)</sup>.

İki köken arasında >%95 amino asit özdeşliği bulunmaktadır<sup>(13)</sup>. Kıtasal Amerika'daki salgının Asya kökenli suştan kaynaklandığı gösterilmiştir<sup>(7,14)</sup>. Bazı araştırmacılar, Afrika kökenini Batı Afrika (Senegal-Nijerya) ve Doğu Afrika (Uganda) alt tiplerine ayırmaktadır<sup>(15)</sup>. Moleküler analizler Zika virusun genetik olarak Spondweni, Kedougou ve Bagaza viruslarıyla yakın benzerliği olduğunu ortaya koymuştur<sup>(16)</sup>. Zika virus genomu yaklaşık 11 kb (10.794 nükleotid) uzunluğunda, tek zincirli, pozitif polariteli RNA'dan oluşur ve 3.419 aminoasit kodlar<sup>(17)</sup>. İkozahedral kapsitli ve zarflı bir virus olan Zika virusun replikasyonu diğer flaviviruslara benzerlik gösterir<sup>(6)</sup>. İlk olarak viral zarf (E) glikoproteinini virusa özgü hücre reseptörlerine (insanda; DC-SIGN, Tyro3, AXL ve daha az olarak TIM-1) tutunur ve endozomlar aracılığı ile hücre içerisine alınır<sup>(18,19)</sup>. Zarf ve endozomal membranların füzyonu sonucu viral soyunma (uncoating) gerçekleşir. Pozitif iplikli enfeksiyöz RNA'dan ilk olarak bir poliprotein sentezlenir ve daha sonra bu protein viral proteaz ile (NS2B-NS3) kesilerek yapısal ve yapısal olmayan proteinlere ayrılır. Sitoplazmada gerçekleşen virus replikasyonunu; endoplazmik retikulumda toplanma ve sonrasında tomurcuklanma basamakları takip eder<sup>(6,19)</sup>. Virus son olarak ekzositoz ile hücreden ayrılır. Viral genom, üç yapısal [zarf (E), pre-membran/membran (PrM), kapsid (C)] ve yedi yapısal olmayan (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) proteini kodlamaktadır<sup>(6,20)</sup>. Zika virus potasyum permanganat, eter ve >60°C sıcaklıkta inaktive olurken, %10 etanol ile etkili bir şekilde nötralize edilemez<sup>(1)</sup>.

### Patogenez

Zika virus enfeksiyonlarının patogenezine dair bilgiler kısıtlı olmakla beraber, yeni yapılan araştırmalar ile bu konuda önemli verilere ulaşılmıştır. Geçmişte ayrıntılı olarak çalışılan diğer flavivirus enfeksiyonlarına dair bilgiler de viral patogenezin anlaşılmasına ışık tutmaktadır.

Diğer sivrisinek kaynaklı flaviviruslarda gözlemlendiği gibi, Zika virusun da ilk olarak inokülasyon yerine yakın dentritik hücrelerde replike olduğu ve daha sonra bölgesel lenf nodlarına ulaşarak kan dolaşımına geçtiği düşünülmektedir<sup>(17)</sup>. 2015 tarihli yeni bir çalışmada, insan dermal fibroblastları, epidermal keratinositler ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin; çoğu Zika virus izolatına karşı duyarlı olduğu ve enfeksiyon gelişimine izin verdiği gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. Aynı çalışmada, Zika virusun Toll-like reseptör 3 (TLR3), RIG-I ve MDA5'in transkripsiyonunu indüklediği, beta interferon gen ekspresyonunu kuvvetli bir şekilde arttıran bazı genleri stimüle ettiği ve hem tip I hem de tip II interferonların antiviral etkilerine duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Zika virusa atfedilen mikrosefali, GBS ve ensefalomyelit gibi ciddi enfeksiyon tablolarının virusun nöronal sisteme tropizm göstermesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>(21-23)</sup>. Zika virusun keşfinden birkaç yıl sonra (1952) yapılan bir çalışmada, virusun nörotropik karakteristiğine dair ilk veriler elde edilmiştir<sup>(1)</sup>. Söz edilen çalışmada, intraperitoneal olarak enfekte edilen farelerin beyinlerinde viral enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışma, virusun kan beyin bariyerini geçebildiğini gösteren ilk verileri içermesi nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Yaklaşık 20 yıl sonra (1971) yapılan ve deneysel fare modeli üzerine kurgulanmış olan farklı bir çalışmada intraserebellar olarak virus inoküle edilen yenidoğan ve beş haftalık farelerin beyin dokusu incelemelerinde, astrositlerde genişleme ve hipokampusta piriform hücrelerde destrüksiyon geliştiği saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Bununla beraber, yakın zamana kadar Zika virusun insanlarda nöroinvasiv enfeksiyonlara yol açtığına dair bir veri bulunmamaktaydı. Ancak, Zika virus ile yakın ilişkili olan Japon Ensefalit Virüsü (JEV)'nin ve Zika virus ile aynı genusta yer alan Batı Nil Virüsü (BNV)'nin ensefalit ve menenjit gibi invaziv nörolojik sistem bozukluklarına yol açmaları, Zika virusun da nörolojik sistemi etki-

leyen enfeksiyon tablolarına yol açabileceğini düşündürmekteydi<sup>(16,17)</sup>. Sonuç olarak, yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalar ve olgu bildirimleri ile Zika virusun nörolojik sistem üzerine olan etkileri aydınlatılmaya başlamıştır. Deneysel çalışmalarla Zika virusun farelerde plasenta aracılığıyla fetüse geçtiği ve nöral gelişimi hasara uğratarak mikrosefali oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir<sup>(25,26)</sup>. İn-vitro olarak yürütülen diğer çalışmalarda ise Zika virus enfeksiyonlarının insan nörosferleri ve beyin organoidlerinde büyümeyi engellediği ve insan kortikal progenitor hücrelerini hedefleyerek apoptoz ve otofaji ile hücre ölümünde artışa yol açarak nörogelişimin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir<sup>(26,27)</sup>.

Zika virus enfeksiyonlarının ciddi patolojik sonuçlarından bir diğeri de oftalmolojik tutulumla bağlı olarak ortaya çıkan hastalık tablolarıdır<sup>(28,29)</sup>. Zika virusun nöral kök hücreleri içerisine girerken kullandığı majör reseptör olan AXL reseptörlerinin insan radyal glial hücrelerde, astrositlerde, endotelial hücrelerde, gelişmekte olan insan korteksi mikrogliya hücrelerinde ve gelişmekte olan retinal progenitor hücrelerde daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiş olup, bu bilgi virusun nörogelişimsel ve retinal patolojilerle ilişkisini bir dereceye kadar açıklamaktadır<sup>(19)</sup>. Zika virusun oftalmolojik manifestasyonlar ile ilişkisi tartışılmaya başlamadan önce yakın ilişkili diğer bir virus olan BNV'un insanlarda retinal lezyonlara neden olduğu bilinmekteydi<sup>(30)</sup>. Diğer flaviviruslarda olduğu gibi, Zika virusun da göze iki ayrı yolla ulaştığı düşünülmektedir. Bunlardan birinin ilk olarak beyin invazyonu ve daha sonra retrograd transport ile optik sinir aracılığıyla göze ulaşma ve ikincisinin de hematojen yolla kan beyin bariyerini geçerek doğrudan göze ulaşma şeklinde olabileceği düşünülmektedir<sup>(31)</sup>. Zika virusun deneysel hayvan modeli çalışmalarında üveiti indüklediği ve insanlarda üveite neden olduğu da gösterilmiştir<sup>(31,32)</sup>. Bu çalışmalardan birinde,

deneySEL olarak enfekte edilen farelerde Zika virus ilişkili konjunktivit, pan-üveit, “kornea, iris, optik sinir ve retinanın hücreSEL kompartmanlarında” enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir<sup>(31)</sup>.

## Epidemiyoloji

Günümüze kadar yapılan çalışmalar Zika virusun Afrika, Asya, Pasifik adaları, Güney ve Orta Amerika ülkeleri ve yakın zamanda Kuzey Amerika'ya kadar geniş bir coğrafi alana yayıldığını göstermektedir<sup>(6,33,34)</sup>. Zika virus, keşfedildiğinden sonraki 60 yıl boyunca Afrika ve Asya dışındaki bölgelerde belirlenmemiştir. Virus 2007'de Pasifik adalarına yayılarak ilk büyük salgınına yol açmıştır. Zika virus 2013'te FP, 2015'te Güney Amerika ve 2016 yılında ise Orta ve Kuzey Amerika'ya yayıldı<sup>(6)</sup>. DSÖ ve CDC (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri, Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yayımlanan son raporlara göre virus hâlen aktif olarak yeni bölgelere yayılmaya devam etmekte olup, günümüzde ağırlıklı olarak Güney ve Orta Amerika ülkeleri olmak üzere 70'in üzerinde ülke veya bölgeye yayılmış durumdadır<sup>(33,34)</sup>. Bu epidemiyolojik değişim duyarlı bireylerden oluşan büyük popülasyonların etkilenmesi ile sonuçlanmıştır. Diğer taraftan Avrupa ve Uzakdoğu ülkeleri de dâhil olmak üzere farklı ülkelere çok sayıda import olgu bildirimleri de devam etmektedir<sup>(6)</sup>. Çok sayıda import olgu bildiriminin yapıldığı Avrupa-Akdeniz havzasının iklim koşulları ve vektör sivrisineklerin varlığı nedeniyle gelecekteki olası salgınlar için risk altında olduğu değerlendirilmektedir<sup>(35)</sup>.

## Bulaş ve Korunma

Virusun bulaşı başlıca sivrisinek vektörler (*Culicidae* ailesi *Aedes* cinsi) tarafından ısırılma ile olmaktadır<sup>(4)</sup>. Diğer bir yaygın bulaş yolu olarak anneden bebeğe geçiş (intrauterin yol ve perinatal bulaş) öne sürülmüştür<sup>(36,37)</sup>. Brezilya'da

yapılan bir çalışmada hamilelik döneminde enfeksiyon geçiren bazı kadınların amniyotik sıvı örneklerinde ve abortik fetüslerin beyin dokusu örneklerinde viral RNA varlığı gösterilmiştir<sup>(9,29,36)</sup>. Cinsel temas, kan transfüzyonu, anne sütü ve diğer vücut sıvıları (tükürük, idrar, semen, gözyaşı) ile temas olası bulaş yolları olarak öne sürülmüştür<sup>(37-39)</sup>. Yeni yayımlanan bir olgu sunumunda enfekte bir hastanın bakımını yapan bir kişiye doğrudan temasla Zika virus enfeksiyonu bulaştığını gösteren verilere ulaşılmıştır<sup>(40)</sup>. Zoonotik bir enfeksiyon olan Zika virusun diğer bir bulaş yolu da maymunlar veya diğer insan dışı primatlar tarafından ısırılma olarak öne sürülmüştür<sup>(41)</sup>.

Zika virus enfeksiyonlarının lokal olarak yayıldığı bölgelere yolculuk yapan ve henüz enfekte olmamış tüm bireyler (hamile kadınlarda dâhil olmak üzere) enfeksiyon riski altındadır. Enfeksiyondan korunmada temel yol; sivrisinek ısırmasından kişisel korunma-kaçınma ve sivrisineklerin eradikasyonundan ibarettir<sup>(4)</sup>. CDC ve DSÖ tarafından yayımlanan rehberlerde hamile kadınların bu bölgelere yapacakları yolculukları ertelemeleri de dâhil olmak üzere çeşitli öneriler yer almaktadır<sup>(42)</sup>.

## Klinik

Klasik Zika virus enfeksiyonları genellikle asemptomatik veya subklinik seyirlidir<sup>(12)</sup>. Ancak bazen diğer arboviral enfeksiyonlara benzer klinik semptomlar görülebilmektedir. Semptomatik hastalık yaklaşık olarak hastaların %20'sinde ortaya çıkmaktadır<sup>(43)</sup>. Semptomlar genellikle hafif ve orta derecelidir; akut başlangıçlı ateş, makülopapüler döküntü, eklem ağrısı ve konjunktivit sık görülen semptomlardır ve tipik olarak 4-7 gün içerisinde düzelmektedirler<sup>(4,43)</sup>. Diğer semptomlar ekstremitelerde ödem, retro-orbital ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, çeşitli sindirimsel sorunlar, mukoza ülserasyonları ve kaşıntı şeklindedir<sup>(4,16)</sup>.

Son 10 yıl içerisinde Zika virusun klinik ve epidemiyolojik paterninde önemli değişiklikler olmuştur. İlk olarak 2013 yılında FP salgınında otoimmün ve nörolojik hastalıkların insidansında belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir<sup>(5)</sup>. FP salgınında otoimmün veya nörolojik hastalık belirlenen 74 kişide Zika virus ile uyumlu semptomların varlığı bildirilmiş ve bunların kırkikişinde GBS varlığı gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Bu oran GBS görülme sıklığında 20 katlık bir artışa denk gelmektedir<sup>(5)</sup>. 2013 yılı Kasım ayında laboratuvar olarak doğrulanmış Zika virus enfeksiyonu olan bir kadında GBS geliştiği detaylı olarak tanımlanmıştır<sup>(5)</sup>. Bunların dışında Şubat 2015'te DSÖ tarafından bir rapor yayımlanmış ve bu raporda GBS görülme olasılığının salgının aktif olduğu Brezilya'nın bazı bölgelerinde 5-6 kat arttığı bildirilmiştir<sup>(21)</sup>. DSÖ'nün Kasım 2016'da yayımlanan daha yeni bir raporuna göre ise en az 19 ülkeden konfirme edilmiş Zika virus enfeksiyonu ile birlikte olan GBS insidans artışı bildirilmiştir<sup>(33)</sup>. Diğer bazı viral enfeksiyonlardan sonra da GBS gelişebildiği için Zika virus ve GBS arasındaki ilişki sürpriz bir durum olarak görülmemiştir. Zika virusa atfedilen diğer bir hastalık grubu ise konjenital enfeksiyonları takiben meydana gelen mikrosefali ve çeşitli nörogelişimsel defektler olup, bu olası ilişki dünya çapında endişeye neden olmuştur<sup>(9,22)</sup>. Zika virus ve nörogelişimsel defektler arasındaki olası ilişkiye dair ilk bildirimler Brezilya'dan gelmiş ve salgın sırasında mikrosefali insidansının yaklaşık 20 kat arttığı belirlenmiştir<sup>(2,9)</sup>. Ciddi bir endişeye yol açan Brezilya'daki bu uyarıdan kısa bir süre sonra FP'daki olgular retrospektif olarak incelenmiş ve salgın döneminde 17 mikrosefali olgusunun görüldüğü saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Bu sayı yıllık ortalama 0-2 olgunun bildirildiği bölge verilerinin çok üzerinde idi. DSÖ'nün Kasım 2016 tarihli raporunda 28 farklı ülke veya bölgede Zika virus ile olası ilişkili olduğu düşünülen nörogelişimsel malformasyon görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir<sup>(33)</sup>. Bahsedilen raporda toplam 2352 mikrosefali

veya santral sinir sistemi malformasyonu olgusu bildirilmiş olup, en fazla bildirim yapılan ülkeler Brezilya (2159 olgu), Kolombiya (58 olgu) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD, 31 olgu) olmuştur. Mikrosefali dışında Zika virusa atfedilen diğer bulgular arasında intrakraniyal kalsifikasyonlar, ventrikülomegali, nöronal migrasyon bozuklukları, lizensefali, pakigiri, ciddi kortikal malformasyonlar ve serebellar hipoplazi yer almaktadır<sup>(8,9,22)</sup>. Yeni yayımlanan bir makalede, 19 yaşında bir kadında Zika virus enfeksiyonunu takiben tedrici başlangıç gösteren tetrapleji, üriner retansiyon ve azalmış bilinç düzeyi ile seyreden akut dissemine ensefalomyelit tablosu bildirilmiştir<sup>(23)</sup>. Bu olgu bildirimini Zika virusun erişkinlerde de ciddi nörolojik hastalık tablolarına yol açabildiğini ortaya koyması bakımından önem taşımaktadır.

Zika virus enfeksiyonları ile ilişkili olduğu öne sürülen diğer bir hastalık grubu da çeşitli göz hastalıkları ve oftalmolojik anormalliklerdir<sup>(28,29)</sup>. Zika virus enfeksiyonlarında sık karşılaşılan göz bulgularından biri konjunktivitir. Yap Adası ve FP salgınlarında semptomatik hastaların %55-63'ünde konjunktivit görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber, Brezilya'da yapılan 2015 tarihli bir çalışmada gebelikleri süresince Zika virus enfeksiyonu ile uyumlu semptomlar gösteren 23 kadının hiçbirisinde konjunktivit görülmemiştir<sup>(12,28)</sup>. Bu nedenle araştırmacılar Zika virus ile enfekte hastaların yalnızca %10-15'inde konjunktivit geliştiğini ve bu nedenle konjunktivitini ayırıcı tanıda önemi olmadığı sonucuna varmışlardır<sup>(31)</sup>. Konjenital Zika virus enfeksiyonlarında bildirilen oküler anormallikler; fokal pigment birikimleri, koryoretinal atrofi, optik sinir anormallikleri, iris kolobomu, lens sublüksasyonu, maküler pigment birikimi, foveal refleks kaybı, makula atrofisi, bilateral hipersensitif iridosiklit, üveit ve mikroftalmidir<sup>(9,28,29,32,44,45)</sup>.



## Tanı

Zika virus enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı klinik olarak uyumlu semptomları olan hastalarda; virusa spesifik IgM ve IgG antikorlarının hasta serumu veya beyin omurilik sırasında gösterilmesi, doğrulayıcı tanı için plak nötralizasyon testi, doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle viral antijenlerin saptanması, serum ve diğer vücut sıvıları ile plasental ve fetal doku örneklerinde viral RNA'nın gösterilmesi ile konulabilmektedir<sup>(4,11,12,16,39)</sup>. Bunların dışında tanısal doğrulama veya araştırma amacı ile virusun hücre kültürlerinde üretilmesi ya da moleküler yöntemlerle genotipleme ve sekans analizi gibi ileri düzey analizler de yapılmaktadır<sup>(6,7,38)</sup>.

## Tedavi

Zika virus enfeksiyonlarının tedavisi veya önlenmesi için onaylanmış herhangi bir aşı veya tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Şüpheli Zika virus enfeksiyonlarından sonra genel olarak sıtma ve dengue gibi daha ciddi enfeksiyon tabloları ekarte edildikten sonra semptomatik tedavi önerilmektedir<sup>(42,43)</sup>. Semptomatik tedavi sıklıkla dinlenme, analjezikler, antipiretikler ve sıvı replasmanını içeren destekleyici tedaviden ibarettir. Dengue virus enfeksiyonu ekarte edilene kadar aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılmaması, onun yerine öncelikli olarak asetaminofen kullanılması önerilmektedir<sup>(42)</sup>. Zika virus enfeksiyonlarına için spesifik tedaviler henüz deneme aşamasındadır. Yakın zamanda yayımlanan bir makalede, araştırmacılar insan monoklonal antikorların (ZIKV-117) Zika virus kökenlerini hücre kültürü ve fare modelinde (gebelik süreci de dâhil olmak üzere) nötralize ettiğini gösterdiler<sup>(46)</sup>. Konvelesan serum veya plazmanın enfeksiyona karşı koruyucu özellikleri de araştırılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir<sup>(13)</sup>.

Diğer viral hastalıklar için onay almış bazı antivirallerin Zika virusa karşı olası tedavi edici etkileri de deneysel olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, azitromisin glial hücre dizileri ve astrositlerde viral proliferasyonu ve sitopatik etkilerini azalttığı gösterilmiştir<sup>(47)</sup>. Bir başka çalışmada, sofosbuvirin multiple insan tümör hücrelerinde ve insan nöronal sistem hücre dizilerinde Zika virus enfeksiyonlarını ve viral replikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>(48)</sup>. Yakın zamanda, adenozin trifosfat analoglarının Zika virusun RNA bağımlı RNA polimerazını etkili bir şekilde inhibe ettiğini ve flavonoidlerin Zika virus NS2B-NS3 proteazı üzerine inhibitör etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da yayımlanmıştır<sup>(49,50)</sup>.

## Aşı çalışmaları

Mikrosefali olgularının ve diğer nörolojik komplikasyonların kümülatif olarak artışından sonra Şubat 2016'da DSÖ Zika virus salgınının toplum sağlığını tehdit eden acil bir durum olduğunu deklare etti<sup>(10)</sup>. Etkilenen kişi sayısının kısa süre içerisinde milyonlara ulaştığı görüldü. Zika virusa karşı oluşan koruyucu immüniteye dair bilgilerimiz şu an için sınırlıdır<sup>(14)</sup>. Bununla beraber, Dengue virus, Sarıhumma virusu, Tickborne Ensefalit virusu ve JEV gibi diğer flaviviruslara karşı koruyucu aşuların geliştirilmiş olması aşı üreticisi şirketleri Zika virusa yönelik koruyucu aşı üretme yönünde cesaretlendirmiştir<sup>(51)</sup>. Henüz Zika virusa karşı onaylanmış herhangi bir koruyucu aşı bulunmamakla beraber, 20'den fazla enstitünün bu konuda araştırmalar yaptığı bilinmektedir<sup>(52,53)</sup>. Bu çalışmaların çoğu hâlen geliştirme aşamasında olup her gün bunlara yenileri ilave edilmektedir (Tablo 1). Son olarak sentetik bir DNA plazmit aşısının (GLS-5700) güvenli olup olmadığını, tolere edilebilirliğini ve immünojen etkinliğini değerlendirmek için yapılması planlanan Faz-1 çalışmalarının FDA (Food and Drug Administration, ABD) tarafından onaylandığı bildirildi<sup>(52)</sup>.

**Tablo 1. Zika virus enfeksiyonları için yürütülen koruyucu aşı çalışmaları ve deneysel modeller.**

Aşı adı (üretici firma-kurum)	Aşı tipi	Deneysel model	Çalışma sonuçları ve koruyuculuk
prM-Env DNA aşısı (Bharat)	DNA plazmid aşısı	Vero hücre kültürü Balb/c, SJL ve C57BL/6 fare modelleri	Farelerde, üç haftalık süre sonunda viral zarf proteinine özgül antikor yanıtı olduğu ELISA testi ile gösterildi. Tek doz aşılama ile Zika virusa spesifik nötralizan antikor olduğu ve tam koruma sağladığı gözlemlendi <sup>(51)</sup> .
ZPIV aşısı (Bharat)	Pürifiye inaktive virus aşısı	Vero hücre kültürü	İntramusüler yoldan yapılan tek doz aşılamının tam koruma sağladığı gözlemlendi. Faz 1 çalışmalarının yapılması planlama aşamasında <sup>(51)</sup> .
ZPIV aşısı (Bharat)	Pürifiye inaktive virus aşısı	Rhesus maymunu	Aşılanan hayvanların tümünde Zika virus E proteinine spesifik antikor geliştiği ELISA testi ile gösterildi. Aşılamının başlangıcından iki hafta sonra mikronötralizasyon testi (MN50) ile bu antikorların nötralizan özelliği ortaya kondu <sup>(54)</sup> .
prM-Env DNA aşısı (Bharat)	DNA plazmid aşısı	Rhesus maymunu	Aşılanan hayvanların tümünde boost immunizasyondan 4 hafta sonra Zika virus spesifik nötralizan antikor titresini ve aynı zamanda saptanabilir Env-spesifik IFNg yanıtlarını indüklediği gösterildi. Yalnızca başlangıç aşılaması yapıldıktan sonra ise düşük titreli yanıt olduğu belirlendi <sup>(54)</sup> .
RhAd52-prM-Env aşısı (Bharat)	Adenovirus tip 52 vektör bazlı aşı	Rhesus maymunu	Tek aşılamadan sonra 2. haftada tüm maymunlarda Zika virusa özgü nötralize edici antikor yanıtı geliştiği gözlemlendi. Aşının ilk haftadan sonra Env-spesifik hücrel immün yanıtları indüklediği gösterildi <sup>(54)</sup> .
Ad5 ZIKV-Efl (Pittsburgh Üniversitesi, ABD)	Adenovirus vektör temelli aşı; Kodon optimize Zika virus E antijenini ekspres eden adenovirus serotip-5 vektörü	C57BL/6 fare	Aşılanan farelerden doğan yavruların hepsinde, kilo kaybı veya nörolojik bulgular olmaksızın öldürücü Zika virus enfeksiyonuna karşı koruyucu yanıt geliştiği gösterildi <sup>(20)</sup> .
MNA ZIKV-rEfl (Pittsburgh Üniversitesi, ABD)	Prototip subünit aşı, rekombinant Zika virus E aşısı	C57BL/6 fare	Aşılanan farelerde Zika virus enfeksiyonuna karşı kısmi (%50) koruyucu yanıt alındı <sup>(20)</sup> .
Sentetik DNA aşısı (Wistar)	Zika virusun pre-membran + zarf proteinlerini hedefleyen sentetik DNA aşısı	Fare modeli	Fare modellerinde antijen spesifik hücrel ve humoral bağışıklık ve nötralizasyon aktivitesi oluşturduğu bildirildi <sup>(55)</sup> .
GLS-5700 (InOvio/GeneOne)	Zika virus pre-membran ve zarf (prM-Env) proteinlerini kodlayan sentetik DNA plazmid aşısı.	Fare ve rhesus maymunu	Fare ve primat modellerinde olumlu antikor ve T hücre yanıtları elde edildi. Faz-1 çalışmalarının başlatılması FDA tarafından onaylandı <sup>(52)</sup> .
ZIKV mRNA-LNP aşısı	Zika virus pre-membran ve zarf (prM-Env) proteinlerini kodlayan lipid- nanopartikül ile kapsüllenmiş nükleosid modifiye mRNA aşısı	Fare ve rhesus maymunu	Tek seferde düşük doz intradermal aşılama ile fare ve rhesus maymunlarında yüksek düzey nötralizan antikor yanıtı ile koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir <sup>(56)</sup> .

Tablo 1’de özetlenenler dışında Zika virus aşısı geliştirme çalışmalarında sarıhumma, Dengue, Lentivirus, Baculovirus ve Measles aşısı virusunun vektör olarak kullanıldığı rekombinant, inaktive pürifiye, attenüe ve canlı aşı modelleri ile E-protein nanopartiküllerinin, sentetik peptitlerin

ve rekombinan proteinlerin kullanıldığı teknolojiler de denenmektedir<sup>(52,53)</sup>. Ayrıca çoklu korumayı hedefleyen ve Zika virus ile beraber Sarıhumma ve Chikungunya virus yüzey antijenlerini içeren ikili veya üçlü şimerik aşı modelleri üzerine yapılan çalışmalar da devam etmektedir<sup>(53)</sup>.

## Sonuç

Aralık 2016'da DSÖ tarafından Zika virus salgını için ilan edilen acil durumun sonlandırıldığı bildirildi<sup>(33,34)</sup>, ancak Zika virus ve ilişkili tablolar hâlâ önemini korumaya devam etmektedir. Şöyle ki, Zika virus kompetan vektörlerin bulunduğu, ancak virusun henüz ulaşmadığı yeni bölgelere yayılmaya devam etmektedir. Enfeksiyonun henüz ulaşmadığı riskli bölgelerden biri de Akdeniz havzası olup<sup>(35)</sup>, bu bölgede ortaya çıkacak bir salgının ülkemizi de etkileyeceği açıktır. Sonuç olarak, özellikle son bir yıl içerisinde çok sayıda klinik ve deneysel çalışmayla viral replikasyon, enfeksiyonun patofizyolojisi, neden olduğu hastalıkların klinik özellikleri, virusun kıtalararası yayılımı ve global etkileriyle ilgili yüzlerce makale yayımlandı. Bunlara ek olarak koruyucu aşı geliştirme stratejileri ile yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik yoğun çalışmalar devam etmekte olup, literatüre her gün yeni veriler eklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. **Dick GW.** Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:521-34. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90043-6](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90043-6)
2. **Fauci AS, Morens DM.** Zika virus in the Americas - Yet another arbovirus threat. *N Engl J Med* 2016; 374:601-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1600297>
3. **Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al.** Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360:2536-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa080571>
4. **Ioos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M.** Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44:302-7. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>
5. **Oehler E, Watrin L, Larre P, et al.** Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014; 19:pii=20720. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720>
6. **Şahiner F.** Zika virus salgınının küresel yayılımı: Güncel bilgiler ve belirsizlikler. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50:333-51. <https://doi.org/10.5578/mb.24167>
7. **Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K.** First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110:569-72. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150192>
8. **Brito C.** Zika Virus: A new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port* 2015; 28:679-80. <https://doi.org/10.20344/amp.7341>
9. **Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al.** Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:59-62. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>
10. **World Health Organization.** Zika Situation Report, Neurological Syndrome and Congenital Anomalies, 5 February 2016. [[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1)]. (Erişim tarihi: Aralık 2016).
11. **Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ.** Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509-20. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)
12. **Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, et al.** Detection of Zika virus infection in Thailand, 2012-2014. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93:380-3. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0022>
13. **Dowd KA, DeMaso CR, Pelc RS, et al.** Broadly neutralizing activity of Zika virus-immune sera identifies a single viral serotype. *Cell Rep* 2016; 16:1485-91. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.049>
14. **Dawes BE, Smalley CA, Tiner BL, et al.** Research and development of Zika virus vaccines. *NPJ Vaccines* 2016; 1:16007(1-7).
15. **Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, et al.** Imported Zika virus infection from the Cook Islands into Australia, 2014. *PLoS Curr* 2014; 6:ecurrents.outbreaks.4635a54dbffba2156fb2fd76dc49f65e.
16. **Shapshak P, Somboonwit C, Foley BT, Alrabaa SF, Wills T, Sinnott JT.** Zika Virus (Chapter 18). In: Shapshak P, Sinnott JT, Somboonwit C, Kuhn J, eds. *Global Virology I. Identifying and investigating viral diseases*. 1st ed. Springer Publ., New York, 2015:477-500. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2410-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2410-3_18)
17. **Hayes EB.** Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1347-50. <https://doi.org/10.3201/eid1509.090442>
18. **Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al.** Biology of Zika Virus infection in human skin cells. *J Virol* 2015; 89:8880-96. <https://doi.org/10.1128/JVI.00354-15>
19. **Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR.** Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell* 2016; 18:591-6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.03.012>
20. **Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston T, Falo LD Jr, Gambotto A.** Preventative vaccines for Zika virus outbreak: Preliminary evaluation. *EBioMedicine* 2016; 13:315-20. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.09.028>
21. **Araujo LM, Ferreira ML, Nascimento OJ.** Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74:253-5. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160035>
22. **França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, et al.** Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; 388:891-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)
23. **Niemeyer B, Niemeyer R, Borges R, Marchiori E.** Acute disseminated encephalomyelitis following Zika virus infection. *Eur Neurol* 2016; 77:45-6. <https://doi.org/10.1159/000453396>
24. **Bell TM, Field EJ, Narang HK.** Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch*



- 1971; 35:183-93.  
<https://doi.org/10.1007/BF01249709>
25. **Li C, Xu D, Ye Q, et al.** Zika virus disrupts neural progenitor development and leads to microcephaly in mice. *Cell Stem Cell* 2016; 19:672.  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.10.017>
  26. **Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, et al.** The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* 2016; 534:267-71.  
<https://doi.org/10.1038/nature18296>
  27. **Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, et al.** Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016; 352:816-8.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaf6116>
  28. **de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al.** Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134:529-35.  
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0267>
  29. **Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr.** Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016; 387:228.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00006-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00006-4)
  30. **Alpert SG, Ferguson J, Noël LP.** Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:733-5.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00452-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00452-5)
  31. **Miner JJ, Sene A, Richner JM, et al.** Zika virus infection in mice causes panuveitis with shedding of virus in tears. *Cell Rep* 2016; 16:3208-18.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.079>
  32. **Furtado JM, Espósito DL, Klein TM, Teixeira-Pinto T, da Fonseca BA.** Uveitis associated with Zika virus infection. *N Engl J Med* 2016; 375:394-6.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1603618>
  33. World Health Organization. Situation Report Zika Virus Microcephaly Guillain-Barré Syndrome, 24 November 2016. [<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/24-november-2016/en/>]. (Erişim tarihi: Aralık 2016).
  34. US Department of Health and Human Services, CDC. All Countries & Territories with Active Zika Virus Transmission, last updated: November 21, 2016. [<http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html>]. (Erişim tarihi: Aralık 2016).
  35. **Escadafal C, Gaayeb L, Riccardo F, et al.** Risk of Zika virus transmission in the Euro-Mediterranean area and the added value of building preparedness to arboviral threats from a One Health perspective. *BMC Public Health* 2016; 16:1219.  
<https://doi.org/10.1186/s12889-016-3831-1>
  36. **Oliveira Melo AS, Malinger 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.  
<https://doi.org/10.1002/uog.15831>
  37. **Grischott F, Puhon M, Hatz C, Schlagenhauf P.** Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2016; 14:313-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.07.002>
  38. **Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al.** Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:880-2.  
<https://doi.org/10.3201/eid1705.101939>
  39. **Musso D, Nhan T, Robin E, et al.** Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19:pii=20761.  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>
  40. **Swaminathan S, Schlager R, Lewis J, Hanson KE, Couturier MR.** Fatal Zika virus infection with secondary nonsexual transmission. *N Engl J Med* 2016; 375:1907-9.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1610613>
  41. **Leung GH, Baird RW, Druce J, Anstey NM.** Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015; 46:460-4.
  42. **Şahiner F, Sığ AK, Savaşçı U, Tekin K.** Gebelikte Zika virus enfeksiyonları: Salgınlar ve olgu yönetimi. *Cukurova Med J* 2016; 41:143-51.  
<https://doi.org/10.17826/cutf.159192>
  43. **Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al.** Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:63-7.  
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e3>
  44. **Fontes BM.** Zika virus-related hypertensive iridocyclitis. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79:63.  
<https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160020>
  45. **Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al.** Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134:912-8.  
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1784>
  46. **Sapparapu G, Fernandez E, Kose N, et al.** Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature* 2016; 540:443-7.  
<https://doi.org/10.1038/nature20564>
  47. **Retallack H, Di Lullo E, Arias C, et al.** Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:14408-13.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>
  48. **Bullard-Feibelman KM, Govero J, Zhu Z, et al.** The FDA-approved drug fosfobuvir inhibits Zika virus infection. *Antiviral Res* 2016; 137:134-40.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.023>
  49. **Hercík K, Kozak J, Šála M, et al.** Adenosine triphosphate analogs can efficiently inhibit the Zika virus RNA-dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2016; 137:131-3.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.020>
  50. **Lim HJ, Nguyen TT, Kim NM, Park JS, Jang TS, Kim D.** Inhibitory effect of flavonoids against NS2B-NS3 protease of ZIKA virus and their structure activity relationship. *Biotechnol Lett* 2017; 39:415-21.  
<https://doi.org/10.1007/s10529-016-2261-6>
  51. **Larocca RA, Abbink P, Peron JP, et al.** Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 2016; 536:474-8.  
<https://doi.org/10.1038/nature18952>
  52. **Tripp RA, Ross TM.** Development of a Zika vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:1083-5.  
<https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1192474>
  53. World Health Organization. Vaccine Pipeline Tracker, Zika Virus. [<https://docs.google.com/spreadsheets/d/19otvINcayJURCMg76xWO4KvuyedYbMZDcXqbyJGdcZM/pubhtml#>]. (Erişim tarihi: Aralık 2016).
  54. **Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, et al.** Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* 2016; 353:1129-32.  
<https://doi.org/10.1126/science.aah6157>
  55. **Muthumani K, Griffin BD, Agarwal S, et al.** In vivo protection against ZIKV infection and pathogenesis through passive antibody transfer and active immunisation with a prMEnv DNA vaccine. *NPJ Vaccines* 2016; 1:16021.  
<https://doi.org/10.1038/npjvaccines.2016.21>
  56. **Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, et al.** Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* 2017; 543:248-51.  
<https://doi.org/10.1038/nature21428>