

A comprehensive review of Zika virus infection

A. Tavakoli¹, M. Esghaei¹, MH. Karbalaie Niya^{2,3}, A. Marjani¹, A. Tabibzadeh¹, M. Karimzadeh¹, SH. Monavari¹

¹ Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Research Center of Immunology, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Address: Seyed Hamidreza Monavari, Department of Virology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: +98-21-88602205; Email: Monavari.hr@iums.ac.ir

Received: 14 Jun 2018; Accepted: 15 Sep 2018

*Abstract

Zika virus is a mosquito-borne flavivirus that is becoming a new global threat. Currently, serologic (ELISA) and molecular (RT-PCR) testing make the diagnosis of Zika virus infection. There is no specific drug available for Zika virus infection, and treatment is supportive based on reducing symptoms of disease. Protection against mosquito bites is the most effective way to prevent the infection. In this systematic review, all of the English published papers on Zika virus were assessed before December 2017, and were overviewed. Bibliographic databases had searched including; PubMed, Scopus, Google scholar, and Science Direct by using the keywords such as; “Zika virus”, “Zika fever”, and “Zika infection”. In this review, the pathogenesis, epidemiology, clinical features, transmission, laboratory diagnosis, treatment, and prevention of Zika virus infection were discussed.

Keywords: Zika virus infection, Mosquito vectors, Serologic test

Citation: Tavakoli A, Esghaei M, Karbalaie Niya MH, Marjani A, Tabibzadeh A, Karimzadeh M, Monavari SH. A comprehensive review of Zika virus infection. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 22(5): 87-105.

مروری جامع بر عفونت ویروس زیکا

دکتر احمد توکلی^۱، دکتر مریم اسقایی^۱، دکتر محمدهادی کربلایی نیا^{۲،۳}، آرزو مرجانی^۱، علیرضا طیب‌زاده^۱، محمد کریم‌زاده^۱، دکتر سید حمیدرضا منوری^۱

^۱ گروه ویروس‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

^۲ پژوهشکده ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات ایمنولوژی پژوهشکده ایمنولوژی و بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران

آدرس نویسنده مسؤل: تهران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، گروه ویروس‌شناسی، تلفن ۸۸۶۰۲۲۰۵ - ۰۲۱
تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۲۴؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۶/۲۴

*چکیده

زیکا یک فلاوی ویروس منتقله از طریق پشه بوده و هم اکنون به عنوان یک تهدید جدید جهانی محسوب می‌شود. در حال حاضر عفونت زیکا به روش‌های سرولوژیکی (الایزا) و مولکولی (RT-PCR) تشخیص داده می‌شود. تاکنون هیچ درمان قطعی یا داروی خاصی برای عفونت ناشی از این ویروس وجود ندارد و رویکرد درمانی موجود بیش‌تر حمایتی و بر پایه محدود کردن علائم این بیماری است. مؤثرترین راه جهت پیشگیری از عفونت ویروس زیکا، اقدام‌های محافظتی در برابر گزش پشه ناقل این عفونت می‌باشد. در این مطالعه مروری سیستماتیک، کلیه مقالات چاپ شده تا دسامبر ۲۰۱۷ به زبان انگلیسی در زمینه عفونت ویروس زیکا مورد بررسی قرار گرفتند. این مقالات از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Google scholar و Science Direct با استفاده از کلیدواژه‌هایی نظیر "ویروس زیکا"، "تب زیکا" و "عفونت زیکا" به دست آمده‌اند. این مقاله مروری به بررسی در خصوص بیماری‌زایی، اپیدمیولوژی، خصوصیات بالینی، روش‌های انتقال، تشخیص آزمایشگاهی، درمان و پیشگیری از این عفونت می‌پردازد.

کلیدواژه‌ها: عفونت ویروس زیکا، پشه ناقل، آزمون سرولوژیکی

*مقدمه:

کم بود، چرا که این ویروس تنها در ۲۰ درصد از موارد با تب خفیف، راش و درد مفاصل همراه بود و در ۸۰ درصد از موارد، هیچ‌گونه علائم بالینی قابل مشاهده‌ای از خود بروز نمی‌داد.^(۴) در حالی که اخیراً، شیوع گسترده‌ای از عفونت با این ویروس در منطقه اقیانوس آرام، به خصوص شیوع در جزیره یاپ در سال ۲۰۰۷ و شیوع در پلی‌نزی فرانسه در سال ۲۰۱۳ رخ داده است. مواردی از عفونت با ویروس زیکا در سال ۲۰۱۴ در جزیره ایستر واقع در اقیانوس آرام و متعلق به کشور شیلی گزارش شد. به دنبال آن، شیوع گسترده‌تری از این عفونت ویروسی در آمریکای جنوبی و مرکزی و به خصوص برزیل طی سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۶ مشاهده شد که در نتیجه آن سازمان بهداشت جهانی، وضعیت اضطراری برای این عفونت اعلام کرد. در

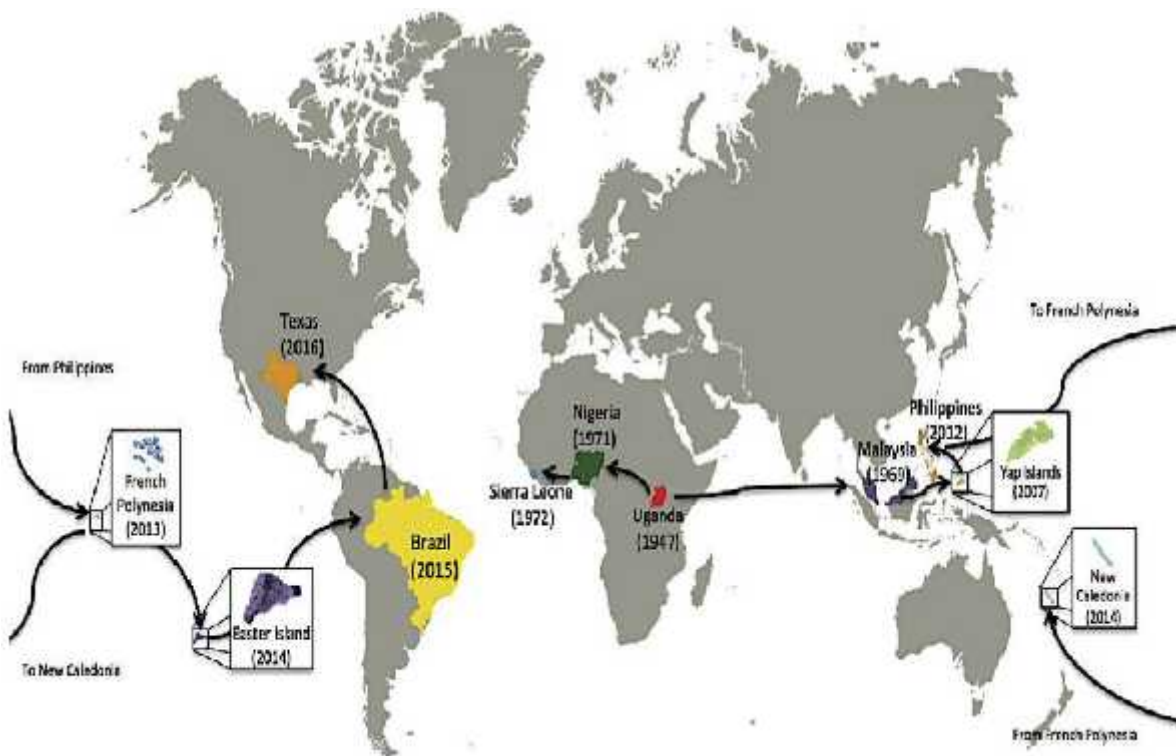
از میان بیماری‌های نوپدید در قرن ۲۱ همچون کوروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس کوروناویروس)، عفونت ویروس زیکا مشکلات و نگرانی‌های زیادی را در ارتباط با سلامت و بهداشت عمومی در سرتاسر جهان ایجاد کرده است. ویروس زیکا یک فلاوی ویروس منتقله از طریق پشه است و از این‌رو در گروه آربوویروس‌ها طبقه‌بندی می‌شود. اصطلاح آربوویروس به ویروس‌هایی اطلاق می‌شود که از طریق بندپایان منتقل می‌شوند و در واقع تعریف ویروس‌هایی است که در طبیعت از طریق انتقال بیولوژیکی بین یک میزبان مهره‌دار حساس و یک بندپای نظیر پشه حفظ می‌شوند.^(۱-۳) در سال‌های گذشته یعنی قبل از شیوع اخیر ویروس زیکا نگرانی‌ها در ارتباط با این عفونت ویروسی

شده تا دسامبر ۲۰۱۷ بر روی عفونت ویروس زیکا در پایگاه‌های Science، Google Scholar، PubMed و Direct و Scopus با استفاده از ترکیبی از کلیدواژه‌های "ویروس زیکا"، "تب زیکا"، "عفونت زیکا"، "اپیدمیولوژی"، "انتقال"، "تظاهرات بالینی"، "تکثیر"، "تشخیص" و "درمان"، تعداد ۲۱۰ مطالعه بود. معیار ورود شامل مقاله‌های منتشر شده در زمینه عفونت ویروس زیکا به زبان انگلیسی بوده است و انواع دیگر مقاله‌ها شامل مطالعه‌های موردی، نامه به سردبیر، چکیده ارایه شده در کنگره‌ها و مقاله‌های چاپ شده به سایر زبان‌ها از معیارهای خروج مطالعه حاضر محسوب شدند. با توجه به معیارهای ورود و خروج و کیفیت مقاله‌ها، در نهایت ۸۲ مقاله جهت بررسی مورد استفاده قرار گرفتند.

حال حاضر این ویروس به عنوان عامل اصلی افزایش ناهنجاری‌های عصبی نظیر میکروسفالی و سندرم گیلن باره در این مناطق محسوب می‌شود^(۶) (تصویر شماره ۱).

* مواد و روش‌ها:

در این مطالعه مروری نظام‌مند (سیستماتیک)، به بررسی و بحث در مورد آخرین اطلاعات در رابطه با عفونت ویروس زیکا پرداخته شده است که بخش عمده‌ای از این اطلاعات، حاصل مطالعات دیگر کشورها بر روی مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی مختلف و شواهد عینی آزمایشگاهی موجود در کشورهای درگیر عفونت ویروس زیکا می‌باشد. حاصل جستجوی مقاله‌های منتشر



تصویر ۱- الگوی انتشار جهانی عفونت ویروس زیکا^(۷)

تاریخچه و اپیدمیولوژی:

کشف ویروس زیکا و بیش تر آربوویروس‌های دیگر حاصل برنامه‌های تحقیقاتی بر روی تب زرد بود که توسط بنیاد راکفلر بین سال‌های ۱۹۷۰-۱۹۱۴ حمایت می‌شد. طی یک دوره ۱۰ ساله بین سال‌های ۱۹۴۷-۱۹۳۷، ده ویروس مختلف در انستیتو تحقیقاتی تب زرد جداسازی شدند و در آن، ویروس زیکا همراه با سایر ویروس‌هایی نظیر؛ ویروس نیل غربی، ویروس جنگل سیملیکی و ویروس بونیاام ورا شناسایی شد. این ویروس در سال ۱۹۴۷ طی تحقیقات بر روی ناقل ویروس تب زرد جنگلی در جنگل زیکا واقع در اوگاندا شناسایی شد. در آوریل همان سال، شیوعی از تب و ویرمی در میمون‌های رزوس مشاهده شد و طی آن، سویه‌ای از ویروس زیکا به نام MR766 از طریق تلقیح خون این میمون‌ها به داخل جمجمه نوزادان موش جداسازی گردید. به دنبال آن در سال ۱۹۴۸، ویروس زیکا از پشه‌های آئدس آفریکانوس ساکن جنگل زیکا جداسازی شد.^(۸)

اولین موارد از عفونت انسانی ویروس زیکا در سال ۱۹۵۲ در اوگاندا و تانزانیا مشاهده گردید.^(۹) بین سال‌های ۱۹۵۱ تا ۱۹۸۱، شواهدی از عفونت‌های انسانی ویروس

زیکا در کشورهای مختلفی در آفریقا از جمله؛ سیرالئون، جمهوری آفریقای مرکزی، گابون، اوگاندا، تانزانیا و مصر و همچنین نواحی مختلفی از آسیا نظیر؛ مالزی، هند، پاکستان، فیلیپین، اندونزی، ویتنام و تایلند تأیید شد. تنها ۱۴ مورد از عفونت انسانی ویروس زیکا تا سال ۲۰۰۷ شناسایی شدند که این موارد از جنوب شرق آسیا و آفریقا منشأ گرفته بودند.^(۵) در طول ۶۰ سال اول پس از کشف ویروس زیکا، این ویروس به‌عنوان عامل عفونت‌های تک‌گیر و خوش‌خیم در آفریقا و جنوب شرق آسیا شناخته شده بود. اولین اپیدمی خارج از آفریقا و آسیا از عفونت ویروس زیکا در جمعیت انسانی در سال ۲۰۰۷ در جزیره یاپ (۴۹ مورد تأیید آزمایشگاهی) و دومین اپیدمی در سال ۲۰۱۳ در پلی‌نزی فرانسه (با بیش از ۴۰۰ مورد تأیید آزمایشگاهی) رخ داد. بعد از آن، موارد متعددی از شیوع عفونت این ویروس در ایالات مختلف برزیل، کلمبیا، مکزیک، گواتمالا، پاراگوئه، السالوادور، بونیر، ساموآ، ترینیداد و توباگو، آروبا، آرژانتین، ونزوئلا و جاهای دیگر رخ داد و سرانجام به ایالات متحده آمریکا رسید. هم‌اکنون ویروس زیکا در ۶۶ کشور منتشر شده است.^(۱۰) (جدول شماره ۱).

جدول ۱- کشورهای که موارد ابتلا به عفونت زیکا در آن‌جا گزارش شده است (تا فوریه ۲۰۱۶)^(۷)

کشور	قاره	تاریخ اولین عفونت گزارش شده	تعداد مبتلایان
نیجریه	آفریقا	۱۹۵۴	اولین مورد عفونت انسانی زیکا- موارد گزارش شده دیگر بین سال‌های ۱۹۷۵-۱۹۷۱
اندونزی	آسیا	۱۹۷۷	۷ مورد
ایالات فدرال میکرونزی	آسیا	۲۰۰۷	۷۰ درصد از جمعیت
کامبوج	آسیا	۲۰۱۰	گزارش موردی
فیلیپین	آسیا	۲۰۱۲	گزارش موردی از یک پسر بچه ۱۵ ساله
نروژ	اروپا	۲۰۱۳	به دنبال مسافرت به جزیره تاهیتی
کانادا	آمریکای شمالی	۲۰۱۳	گزارش موردی انتقال از تایلند
تایلند	آسیا	۲۰۱۴-۲۰۱۴	۷ مورد
پلی‌نزی فرانسه	-	۲۰۱۳-۲۰۱۴	-
آلمان	اروپا	۲۰۱۳-۲۰۱۴	موارد انتقال از تایلند و مالزی
ژاپن	آسیا	۲۰۱۳-۲۰۱۴	۲ مورد وارداتی از پلی‌نزی فرانسه
جزیره ایستر	آمریکای جنوبی	۲۰۱۴	۸۹ نمونه مثبت
کالدونیای جدید	آسیا	۲۰۱۴	۲ بیمار که هم‌زمان به عفونت تب دانگ مبتلا بودند
وانواتو	آسیا	۲۰۱۴	۲ مورد
ونزوئلا	آمریکای جنوبی	۲۰۱۵	-
آمریکا	آمریکای شمالی	۲۰۱۵	مواردی در نیویورک و تگزاس، هم‌اکنون ۳۱ مورد تأیید شده
مالدیو	آسیا	۲۰۱۵	گزارش موردی
ایتالیا	اروپا	۲۰۱۵	گزارش موردی
کلمبیا	آمریکای جنوبی	۲۰۱۵	۵۷۸ مورد تأیید شده با RT-PCR
برزیل	آمریکای جنوبی	۲۰۱۵	۱۳۰۰ هزار- ۴۴۰ هزار مورد
استرالیا	اقیانوسیه	۲۰۱۵	گزارش موردی

باشد. این پشه یک ناقل بسیار مهاجم بوده و به‌عنوان تهدیدی برای مناطق شهری و روستایی محسوب می‌شود. پشه‌های جنس آئدس معمولاً در طول روز عمل گزش خود را انجام می‌دهند و حداکثر فعالیت آن‌ها در اوایل صبح و اواخر روز (عصر یا غروب) می‌باشد.^(۱۴) اگرچه گزش پشه راه اصلی انتقال محسوب می‌شود، اما در بعضی موارد، عفونت با واسطه ناقل بندپا منتقل نمی‌گردد، به‌عنوان مثال انتقال ویروس زیکا از مادر مبتلا به جنین که دلیل آن، عبور ویروس از جفت است. با وجود جداسازی ویروس زیکا از شیر مادر، هنوز هیچ شواهدی در مورد احتمال انتقال این ویروس از این مسیر وجود ندارد.^(۱۵) انتقال جنسی ویروس زیکا از طریق مایع منی آلوده نیز به تأیید رسیده است.^(۱۷،۱۶)

براساس تحقیق‌های انجام گرفته مشخص شده است که ژنوم ویروس زیکا قادر است تا ۶۲ روز در مایع منی پایدار بماند.^(۱۸) مواردی از انتقال ویروس زیکا از طریق رابطه جنسی مقعدی و رابطه جنسی از طریق واژن نیز گزارش شده است.^(۱۹) انتقال عفونت ویروس زیکا از مادر به جنین در کل دوره حاملگی نیز به تأیید رسیده است. طیف کامل ضایعه‌های بالینی حاصل از عفونت مادرزادی ویروس زیکا ناشناخته است؛ با این وجود مواردی از میکروسفالی، آنروفی مغز، بزرگ شدن بطن و کلسیفیکاسیون داخل جمجمه و همچنین نقایص چشمی در نوزادان مبتلا به عفونت ویروس زیکا گزارش شده است. همچنین احتمال انتقال ویروس از طریق تزریق خون و فرآورده‌های خونی نیز وجود دارد.^(۲۰)

بیماری‌زایی:

انسان به احتمال زیاد به‌عنوان میزبان مخزن و محل تکثیر اولیه ویروس زیکا محسوب شده و چرخه این ویروس بیش‌تر در پریمات‌های غیرانسانی و پشه‌ها حفظ می‌شود. بعد از گزش و خون‌خواری پشه آئدس از یک بیمار مبتلا به ویرمی زیکا، چرخه عفونت این ویروس آغاز می‌گردد. تکثیر ویروس احتمالاً در سلول‌های اپیتلیال روده میانی پشه شروع شده و سپس به غدد بزاقی پشه‌ها

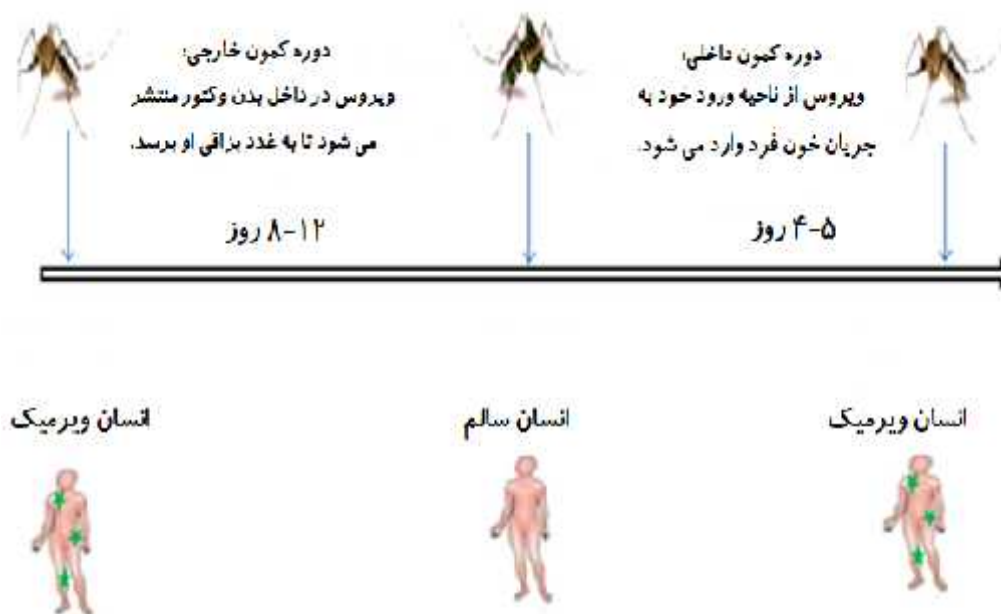
با بررسی‌های فیلوژنتیکی مشخص شده که اپیدمی اخیر عفونت ویروس زیکا از اپیدمی پلی‌نزی فرانسه منشأ گرفته که طی آن، ویروس زیکا از طریق انتشار در عرض اقیانوس آرام، به امریکای جنوبی رسیده است. سازمان بهداشت جهانی در ماه می سال ۲۰۱۵، اولین انتقال ویروس زیکا از طریق پشه به انسان را در قاره آمریکا و در کشور برزیل تأیید کرد و پس از آن، ویروس به سرعت به سایر کشورهای واقع در این قاره منتشر گردید و تا ۲۹ ژانویه ۲۰۱۶، دست‌کم ۲۲ کشور تحت تأثیر این عفونت قرار گرفتند. در پایان سال ۲۰۱۵، وزارت بهداشت برزیل برآورد کرد که بین ۱۳۰۰ هزار تا ۴۴۰ هزار مورد ابتلا به بیماری ویروس زیکا رخ داده است.^(۱۱) در اکتبر ۲۰۱۵، یک افزایش غیرعادی در تعداد نوزادان تازه متولد شده مبتلا به میکروسفالی در ایالتی در شمال شرق برزیل مشاهده شد و در پایان همان سال در کل برزیل، بیش از ۳۵۰۰ نوزاد تازه متولد شده مبتلا به میکروسفالی گزارش گردید. براساس اطلاعات حاصل از تحقیق‌های بعدی، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا در ۱۵ ژانویه ۲۰۱۶ به زنان باردار توصیه کرد تا مسافرت خود را به نواحی اندمیک عفونت ویروس زیکا به‌تعویق بیندازند. با توجه به گسترش فعلی ویروس زیکا، کارکنان مراکز مراقبتی بهداشتی زنان و زایمان باید در مورد ویروس زیکا و اثرهای بالقوه این ویروس در طول بارداری آگاهی کامل داشته باشند.^(۱۲)

انتقال:

مشابه با سایر آربوویروس‌ها، ویروس زیکا دارای یک چرخه انتقالی پیچیده بین بندپایان و میزبان مهره‌دار است. پشه آئدس آجیپتی (*Aedes aegypti*) ناقل اصلی عفونت ویروس زیکا در نواحی حاره‌ای محسوب می‌شود. این پشه از خون افراد آلوده تغذیه کرده و ویروس را به افراد سالم منتقل می‌کند.^(۱۳) تصور بر این است که گونه دیگری از پشه آئدس به‌نام آئدس آلبوپیکتوس (*Aedes albopictus*) نیز در انتقال ویروس نقش داشته

ویروسی) طی ۱۰ روز اول بعد از عفونت و شروع علائم به حداکثر مقدار خود رسیده و قابل شناسایی خواهد بود. تیترا ویروس در خون معمولاً پایین و در حدود هزار تا ۱۰ هزار کپی در هر میلی‌لیتر است. با این حال، ایجاد سطوح بالایی از ویروسی (۱۰^۹-۱۰^۷ کپی در هر میلی‌لیتر) و یا ویروسی طولانی‌مدت نیز محتمل است. در طول هفته اول بعد از عفونت، ویروس نسبتاً به میزان بالایی در ادرار، بزاق و دیگر مایعات بدن دفع می‌شود. یک ویژگی منحصر به فرد ویروس زیکا، گرایش به بافت بیضه است و حتی برای ماه‌ها بعد از حذف ویروس از خون، در مایع منی دفع می‌شود. مکانیسم‌های عفونت و مخزن سلولی برای ویروس زیکا در بافت بیضه ناشناخته باقی مانده است. به دنبال عفونت، هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال القا می‌شود. آنتی‌بادی‌های Igm علیه فلاوی ویروس‌ها معمولاً برای ۲ تا ۳ ماه قابل ردیابی هستند؛ اما پایداری آن‌ها به مدت بیش از یک سال نیز ممکن است؛ در حالی که آنتی‌بادی‌های Igg معمولاً برای ماه‌ها یا سال‌ها قابل تشخیص باقی مانده و احتمالاً موجب محافظت مادام‌العمر می‌شوند.^(۳۳)

می‌رسد. بعد از ۸ تا ۱۲ روز دوره کمون خارجی و پس از این که بزاق پشه به خوبی آلوده شد، با گزش یک انسان سالم توسط این پشه، آلودگی و عفونت در وی ایجاد می‌شود. دوره کمون داخلی این ویروس در داخل میزبان انسانی نیز ۴ تا ۵ روز است (تصویر شماره ۲).^(۱۰) زمانی که ویروس زیکا از طریق گزش پشه وارد پوست انسان می‌شود، فیروپلاست‌های پوستی در لایه زیر جلدی، کراتینوسیت‌های پوستی و سلول‌های لانگرهانس آلوده می‌شوند. این سلول‌ها برای عفونت و تکثیر ویروس زیکا به عنوان سلول‌های مجاز محسوب شده و دارای گیرنده‌هایی در سطح خود هستند که باعث اتصال و ورود ویروس به آن‌ها می‌شود که از آن جمله می‌توان به گیرنده‌های DC-SIGN، AXL، Tyro3 و TIM-1 اشاره کرد. بعد از تکثیر ویروس زیکا در سلول‌های بافت موضعی، ویروس توسط جریان خون به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای و از آنجا به سایر بافت‌ها نظیر سیستم اعصاب مرکزی و عضله قلب منتشر می‌شود. همچنین قادر است از سد جفتی عبور کند و منجر به آلودگی جنین شود.^(۳۲و۳۱) معمولاً ژنوم ویروس زیکا در خون انسان (بار



تصویر ۲- چرخه زندگی ویروس زیکا بین پشه‌های آندس و میزبان انسانی^(۱۰)

ویروس به صورت عمده در طحال قابل شناسایی بود، در حالی که در موش‌های دارای نقص در اینترفرون، میزان بالایی از ویرمی و درگیری چندین ارگان از جمله؛ طحال، کبد، کلیه، بیضه، مغز و نخاع مشاهده گردید که البته بیش‌ترین بار ویروسی در طحال، مغز و بیضه گزارش شد.^(۳۳-۶۳) در مجموع، این مطالعات شواهدی از علت ارتباط بین عفونت ویروس زیکا و میکروسفالی را فراهم کرد.^(۳۷)

اگرچه مدل‌های موشی یک ابزار مناسب تحقیق بر روی بیماری‌های عفونی می‌باشد، اما به‌طور کامل قادر به شبیه‌سازی عفونت انسانی و رشد جنینی نیست. از این‌رو، مطالعه بر روی پریمات‌های غیرانسانی جهت فهم بهتر مکانیسم بیماری‌زایی فلاوی ویروس در انسان‌ها و همچنین بررسی اثربخشی واکسن‌ها و داروهای ضدویروسی امری ضروری است. مطالعه بر روی عفونت ویروس زیکا در میمون‌های رزوس از جمله میمون‌های باردار در حال انجام است و یافته‌های اولیه در این زمینه نیز منتشر شده است. این مطالعه‌ها نشان داده است که عفونت با کاهش کل گلبول‌های سفید خون و دفع ژنوم ویروس در ادرار و ترشحات دهانی همراه است. حداکثر ویرمی طی ۲ تا ۶ روز بعد از عفونت قابل مشاهده بوده و ۲۱ روز بعد از عفونت، حضور آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در سرم قابل شناسایی خواهد بود. نکته مهم دیگر این است که حیوانات باردار، ویرمی پایداری را تا ۵۹ روز بعد از عفونت تجربه کردند که این یافته‌ها هم‌راستا با نتایج به دست آمده از خون مادران باردار و آلوده به ویروس زیکا است.^(۳۸، ۳۹)

علایم بالینی:

اولین اطلاعات در ارتباط با علایم بالینی عفونت ویروس زیکا در سال ۱۹۵۶ با انجام مطالعه‌ها بر روی یک فرد داوطلب، منتشر گردید.^(۴۰) این فرد یک مرد ۳۴ ساله اروپایی بود که به‌صورت زیرجلدی با سویه‌ای از ویروس زیکا که در سال ۱۹۵۴ از نیجریه جداسازی شد

ارتباط بین عفونت ویروس زیکا و ایجاد میکروسفالی در جنین به‌وسیله شناسایی ویروس عفونی و ژنوم آن در جفت، حفره آمنیوتیک و مغز جنین مبتلا به میکروسفالی به تأیید رسیده است.^(۲۶-۲۴) این ویروس قادر به انتقال از طریق جفت و ایجاد آثار ترانژنونی است و این موضوع نمایان‌گر مکانیسم‌های منحصر به فرد ویروس زیکا برای عبور از سد جفتی بوده که باعث آسیب جنینی خواهد شد.^(۳۷) جالب است بدانیم ویروس زیکا به‌طور خاص می‌تواند در سلول‌های جفت انسانی تکثیر کرده و ایجاد آلودگی نماید. بیش‌ترین میزان عفونت در سلول‌های اپی‌تلیال آمنیوتیک جفت در اواسط بارداری مشاهده شده است؛ در حالی که مراحل آخر بارداری، سلول‌های جفت جهت تکثیر و عفونت ویروس زیکا استعداد کم‌تری داشتند.^(۳۸) ویروس‌ها و عوامل دیگری نیز در آلودگی جنین و اختلال در رشد آن تاکنون گزارش شده‌اند.^(۳۹، ۴۰) این ویروس همچنین می‌تواند در ماکروفاژهای جدا شده از جفت انسان در مقایسه با تروفوبلاست سلولی جفت به میزان بیش‌تری تکثیر کرده و ایجاد آلودگی نماید. عفونت منجر به القای پاسخ ایمنی ضدویروسی در ماکروفاژهای آلوده و ایجاد یک اثر آسیب سلولی محدود می‌شود؛ بنابراین این سلول‌ها ممکن است نقشی در انتشار ویروس داشته باشند.^(۳۱)

شایان ذکر است که استفاده از مدل‌های حیوانی به منظور مطالعه بیماری‌زایی عفونت ویروس زیکا در افراد باردار و جنین و همچنین ارزیابی اثربخشی واکسن و مولکول‌های ضدویروسی دارای اهمیت اساسی می‌باشد. از طرفی عفونت نوروها و آستروسیت‌ها نیز منجر به ایجاد آسیب سلولی می‌گردد که این موضوع قبلاً در مطالعه‌های اولیه در موش‌هایی که مغز آن‌ها با پروتوتایپ سویه آفریقایی ویروس زیکا (MR766) آلوده شده بود، مشاهده گردیده است.^(۳۲) در مدل‌های موشی بالغ آلوده با هر دو ویروس زیکا (MR766) و ویروس‌هایی که اخیراً جداسازی شده‌اند، گرایش عصبی این ویروس به تأیید رسیده است.^(۳۳-۳۵) در موش‌های تایپ وحشی آلوده، ژنوم

سلول‌های بافتی، افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و در نهایت میکروسفالی می‌شوند.^(۴۲)

محققین بر این باورند که مشکلات نورولوژیک نوزادی ناشی از عفونت ویروس زیکا محدود به میکروسفالی نبوده و طیف گسترده‌تری از عوارض عصبی را در بر می‌گیرد.^(۴۳) البته لازم است یادآور شویم که یکی از پیامدهای کسب عفونت ویروس زیکا در بزرگسالان، ابتلا به سندرم گیلن باره است. شواهد حاکی از آن است که در طی اپیدمی‌های زیکا، شیوع سندرم گیلن باره به یک‌باره افزایش زیادی داشته است. گزارش‌هایی که از پلی‌نزی فرانسه به‌دست آمده گویای افزایش ۲۰ برابری میزان بروز این سندرم می‌باشد؛ به‌طوری‌که شیوع این سندرم قبل از اپیدمی‌های زیکا، ۱ تا ۳ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر بوده که این مقدار به ۴۲ مورد در سال رسیده است.^(۴۴،۴۳) این سندرم یک بیماری خودایمنی بوده و منجر به فلج حاد یا نیمه حاد می‌شود و ایمونوگلوبولین IGM ضدویروس زیکا در بیماران، مسئول احتمالی ایجاد این سندرم محسوب می‌شود. علائم ابتلا به این سندرم در حدود ۶ روز بعد از علائم عمومی بیماری آغاز می‌شود و با کاهش توانایی حرکتی و حتی راه رفتن در بیمار همراه است و این وضعیت تا ۳ ماه ادامه خواهد داشت.^(۴۵) با این‌حال، بیماری حاد و شدید ناشی از ابتلا به عفونت ویروس زیکا به‌ندرت رخ می‌دهد و تا سال ۲۰۱۶ کم‌تر از ۱۰ مورد مرگ و میر در افراد بزرگ سال به‌علت آلودگی با ویروس زیکا گزارش شده است. با توجه به دوره کمون، سوبه ویروسی و سطح ایمنی افراد، تنها بخشی از افراد آلوده، بیماری علامت‌دار را تجربه خواهند کرد.^(۴۶) به‌طوری‌که علائم بالینی فقط در ۲۰ تا ۲۵ درصد از افراد آلوده به ویروس دیده شد و شامل؛ هماتواسپرمیا، سستی و ناتوانی بدن، از دست دادن موقتی توانایی شنوایی، تهوع، اسهال، ایجاد زخم در غشاهای موکوسی و ترومبوسیتوپنی بود.^(۴۷،۴۸)

به‌طور کلی علائم ابتلا به عفونت ویروس زیکا با تب ملایم، سردرد، خستگی، درد و التهاب مفاصل، درد

آلوده شده بود. علائم اولیه در این فرد شامل تب و سردرد خفیف بود به‌طوری‌که سردرد در این شخص در حدود ۲ روز ادامه داشت. بر مبنای آن، زیکا یک بیماری ملایم، خود محدودشونده، همراه با تب و بدون ایجاد مشکلی حاد معرفی شد. البته با آن‌که نشانه‌ای از ظهور راش در این بیمار مشاهده نشده و تغییری در تعداد سلول‌های خونی او ایجاد نگردید، در روزهای چهارم و ششم بعد از عفونت توانستند ویروس را از خون او جداسازی کنند. در طول اپیدمی‌های زیکا در ایالت یاپ (یکی از ایالت‌های فدرال میکرونزی) و پلی‌نزی فرانسه، شایع‌ترین علائم بالینی گزارش شده شامل؛ تب، راش، تورم و درد مفاصل، درد عضله، التهاب ملتحمه چشم و خستگی بودند.^(۱۴)

در طی اپیدمی‌های دیگر زیکا و ورود بعدی آن به برزیل مشخص شد که این ویروس می‌تواند باعث مشکلات عصبی حاد در هر دو گروه نوزادان و بزرگسالان نیز گردد. پس از بررسی اپیدمی‌های زیکا و تأثیرهای حاصل از آن، افزایش چشمگیری در تعداد کودکان مبتلا به مشکلات سیستم عصبی از جمله میکروسفالی مشاهده گردید؛ به‌طوری‌که تا قبل از اپیدمی زیکا، میزان بروز سالانه نوزادان مبتلا به میکروسفالی در پلی‌نزی فرانسه یک عدد بود که بعد از اپیدمی این مقدار به ۱۷ عدد رسید (با مجموع جمعیت ساکن در حدود ۲۸۰ هزار نفر) و چنین روند افزایشی در برزیل هم کاملاً مشخص بود.^(۱۴) این موضوع احتمال ارتباط عفونت ویروس زیکا با میکروسفالی را مطرح کرد و سرانجام وجود این ارتباط در آوریل ۲۰۱۶ توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا با جداسازی ژنوم ویروس زیکا از مایع آمنیوتیک و همچنین مغز جنین مادران آلوده به این ویروس به تأیید رسید.^(۴۱) از آن‌جا که گرایش ویروس به جفت باعث آلوده شدن جنین و ورود ویروس به سلول‌های مغز جنین می‌شود، آلوده شدن سلول‌های پیش‌ساز نورونی و کاهش رشد و عملکرد آن‌ها امری اجتناب‌ناپذیر است. تمام این موارد باعث کاهش تمایز

خطر انتقال از مادر به جنین و ایجاد عوارض در او مربوط به ۳ ماهه اول بارداری است.^(۵۳) اگرچه ژنوم ویروس زیکا در افرادی که متحمل سقط جنین شده‌اند جداسازی شده است، با این حال ارتباط بین سقط جنین و عفونت با این ویروس هنوز به اثبات نرسیده است. از طرفی شواهد نشان می‌دهد پتانسیل انتقال جنسی (حتی دهانی و مقعدی) زیکا وجود دارد و این ویروس از کشت مایع منی افراد مبتلا به هماتواسپرما (وجود خون در منی) جداسازی شده است. طی آزمایش‌هایی که بر روی موش صورت گرفته، مشخص شده که ویروس زیکا تمایل زیادی به تکثیر در پروستات، بیضه‌ها و کیسه منی دارد.^(۵۴) همچنین مطالعه‌ها نشان داده که احتمال انتقال جنسی تا ۴۱ روز بعد از انتقال اولیه نیز وجود دارد.^(۱۸)

ویروس زیکا در افراد بدون علامت و علامت‌دار به ترتیب تا ۱۰ و ۸۰ روز قابل ردیابی است و حتی گاهی با RT-PCR می‌توان ژنوم ویروس را تا ۱۸۸ روز از نمونه منی شناسایی کرد.^(۵۵) علایم افراد ناقل ویروس به شکل هماتواسپرما و التهاب پروستات ظهور می‌کند و بیش‌ترین خطر انتقال از مردان علامت‌دار به زنان است. به دلایل مذکور از سپتامبر ۲۰۱۶، اعلامیه‌ای توسط جامعه پزشکی تولیدمثل آمریکا با همکاری سازمان بهداشت جهانی و مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا منتشر گردیده که در آن اهدای اسپرم و تخمک در افراد مبتلا به زیکا یا افرادی که به مناطق اندمیک مسافرت و در آن‌جا رابطه جنسی را تجربه کرده‌اند تا ۶ ماه برای آن‌ها ممنوع شده است.^(۵۶)

عضلانی و التهاب ملتحمه چشم شروع شده که معمولاً یک هفته ادامه خواهد داشت و سپس راش‌های ماکولو پاپولار ظاهر می‌شوند و تنها در صورتی می‌توان بیماری را با این نشانه‌های بالینی تشخیص داد که هیچ اپیدمی دیگری از آربوویروس‌ها در منطقه نباشد؛ ولی معمولاً اپیدمی‌های زیکا با اپیدمی‌های آربوویروس‌های دیگر همزمان است. خوب است بدانیم که ظهور راش یکی از علایم اصلی است که در ۹۰ درصد از بیماران دیده می‌شود و معمولاً از صورت و تنه شروع شده و سپس در کل بدن منتشر می‌شود.^(۴۶) علایم دیگر نیز شامل؛ درد دور چشم، استفراغ، لنفوآدنوپاتی، اختلال‌های خون‌ریزی‌دهنده، کاهش تعداد پلاکت، افزایش ترانس آمینازهای کبدی و در برخی از موارد، مننژو آنسفالیت و میلیت می‌باشند؛ به طوری که این ویروس حتی از مایع مغزی نخاعی بیماران نیز جداسازی شده است. همچنین در ۳۰ درصد از جنین‌های مادران آلوده نیز ضایعه‌هایی در قریبه و اعصاب بینایی مشاهده شده است.^(۴۹) (جدول شماره ۲).

علایم بالینی عفونت ویروس زیکا بسیار شبیه به تب دانگ و چیکونگونیا بوده و جهت تشخیص قطعی آن در مناطق اندمیک باید از آزمون‌های آزمایشگاهی بهره برد. گاهی به علایم اولیه بیماری زیکا، سندرم شبه دانگ نیز می‌گویند.^(۵۰) معیارهای تشخیصی عفونت ویروس زیکا شامل ظهور بثورات جلدی و تب بیش از ۳۷ درجه بوده و با علایمی نظیر؛ درد عضلانی و مفصلی، التهاب غیرچرکی و پُر خون ملتحمه چشم، سردرد، بی‌قراری و حتی مرگ نیز می‌تواند همراه باشد.^(۵۱و۵۲) از آن‌جا که ویروس زیکا قابلیت انتقال از طریق جفت را دارد، بیش‌ترین

جدول ۲- علایم بالینی اصلی عفونت ویروس زیکا

احتمال وقوع	طول دوره	مشخصه‌های اصلی	علایم بالینی
۸۰ تا ۹۳ درصد	۶ روز	راش‌های پراکنده در سرتاسر بدن و از جمله بر روی کف دست و پا، همراه با خارش یا بدون خارش	راش ماکولوپاپولار/ خارش شدید
۷۸ درصد	-	-	خستگی/ بی‌حالی/ ضعف بدنی
۶۵ تا ۷۲ درصد	۳ روز	معمولاً ملایم، شروع ناگهانی تب بسیار بالا (تقریباً ۳۹ درجه سانتی‌گراد) بسیار نادر و تنها در ۲ بیمار برزیلی، ۷ بیمار اندونزیایی و یک بیمار کلمبیایی گزارش شده است	تب
۶۵ تا ۶۰ درصد	۳ تا ۷ روز	عمدتاً مفاصل دست، پا و زانو را درگیر می‌کند	تورم و درد مفصل/ درد عضله
۵۵ تا ۶۳ درصد	۳/۵ روز	درگیری هر دو چشم همراه با التهاب و پُر خونی	التهاب ملتحمه چشم
۴۰ تا ۴۶ درصد	-	-	سردرد

تشخیص آزمایشگاهی:

بسته به کشور درگیر، همانند کوروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس کوروناویروس)، ویروس زیکا ممکن است به عنوان پاتوژن سطح ۲ یا ۳ طبقه بندی شود. به عنوان مثال کشور انگلستان، ویروس زیکا را به عنوان پاتوژن سطح ۳ طبقه بندی کرده و از این رو برای تحقیق‌ها بر روی این ویروس نیاز به آزمایشگاه با سطح ۳ ایمنی زیستی است. با این حال مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا و سازمان بهداشت جهانی، این ویروس را به عنوان پاتوژن سطح ۲ رده بندی کرده اند. براساس تحقیق‌های صورت گرفته، مشخص شده است که این ویروس توسط پرمنگنات پتاسیم ۰/۵ درصد، ۲۴ ساعت تماس با اتر و همچنین دمای بالاتر از ۶۰ درجه سانتی گراد غیرفعال می‌شود.^(۱۴۳) تشخیص صحیح و کارآمد عفونت ویروس زیکا ممکن است نقش مهمی را در مدیریت عفونت و غلبه بر موارد شیوع زیکا بازی کند. در حال حاضر، عفونت زیکا به روش‌های سرولوژیکی (IgM-ELISA)، آزمون پلاک و آزمون خنثی سازی به همراه روش‌های مولکولی (RT-PCR) تشخیص داده می‌شود. سایر فلاوی ویروس‌ها نظیر ویروس تب دانگ در مرحله حاد خود می‌تواند از طریق شناسایی پروتئین NS1 در خون تشخیص داده شود؛ اما این آزمون هنوز برای عفونت ویروس زیکا وجود ندارد.^(۹۵-۸۷)

تشخیص عفونت زیکا به دلیل همپوشانی علایم این عفونت با علایم سایر بیماری‌های آربو ویروسی و همچنین واکنش متقاطع گسترده بین آنتی بادی‌های القا شده توسط عفونت فلاوی ویروس‌ها مشکل است.^(۶۰-۶۱) از این رو تشخیص آزمایشگاهی عفونت حاد زیکا متکی به استفاده از آزمون‌های مولکولی جهت تشخیص مستقیم ژنوم ویروسی در خون و دیگر نمونه‌های بیولوژیکی است. به علت هزینه بالای آزمون‌های مولکولی، در صورتی که قابلیت انجام این گونه آزمایش‌ها محدود باشد، انجام آزمون بر روی برخی از گروه‌های خاص دارای اولویت است. این گروه‌ها شامل زنان باردار مشکوک به

ناهنجاری‌های مادرزادی جنین، زنان بارداری که تاریخچه‌ای از عفونت زیکا در طول بارداری داشته‌اند، افراد در معرض سندرم گیلن باره یا دیگر علایم نورولوژیکی می‌باشند. مسافران که از کشورهای اندمیک به نواحی که وکتورهای آئدس آجیپتی یا آئدس آلبوپیکتوس در آنجا حضور دارند برمی‌گردند نیز در اولویت آزمون هستند. جهت جلوگیری از انتقال ویروس زیکا از طریق خون و اهدای عضو، غربالگری خون‌دهندگان با استفاده از آزمون اسید نوکلئیک (NAT) در بعضی از کشورها انجام می‌شود. آزمون زیکا به عنوان آزمون غربالگری قبل از لقاح در مردان و زنان در معرض خطر عفونت نیز توصیه می‌شود.^(۶۲)

روش‌های روتین آزمایشگاهی جهت تشخیص عفونت حاد زیکا شامل آزمون‌های مولکولی برای شناسایی RNA ویروس زیکا در خون و ادرار و روش‌های الایزا یا ایمونوفلورسانس برای شناسایی آنتی بادی‌های IgM و IgG در سرم می‌باشد. از آزمون‌های خنثی سازی ویروس جهت تأیید اختصاصیت آنتی بادی‌های شناسایی شده توسط الایزا و ایمونوفلورسانس استفاده می‌شود. جداسازی ویروس در کشت سلولی تنها در آزمایشگاه‌های رفرانس مجهز انجام می‌شود. بر طبق ECDC، تأیید بیمار مبتلا به عفونت زیکا در حضور حداقل یکی از معیارهای آزمایشگاهی زیر انجام می‌شود؛ شناسایی RNA یا آنتی ژن‌های ویروس زیکا در یک نمونه بالینی، جداسازی ویروس از یک نمونه بالینی، شناسایی آنتی بادی‌های IgM اختصاصی علیه ویروس زیکا در نمونه‌های سرم و تأیید آن توسط آزمون خنثی سازی، افزایش چهار برابری در تیتراژ آنتی بادی‌های اختصاصی علیه ویروس زیکا در جفت نمونه‌های سرمی (سروکانورشن).^(۳۳)

تشخیص مولکولی:

تشخیص مرحله حاد عفونت، مانند کوروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس کوروناویروس)، متکی به شناسایی RNA ویروس توسط روش RT-PCR در

نمونه‌های خون، ادرار و بزاق است و در این مرحله، آزمون‌های مولکولی در مقایسه با شناسایی آنتی‌بادی‌ها به‌علت داشتن اختصاصیت و حساسیت بالا دارای اولویت هستند.^(۶۳) دوره ویرمی این عفونت کوتاه است؛ به طوری که ویروس را می‌توان در طول ۴ روز اول بعد از شروع علائم در خون شناسایی کرد.^(۶۴) مدت زمان مورد نیاز جهت شناسایی RNA ویروس در خون ممکن است به بار ویروسی در طول مرحله حاد بیماری نیز بستگی داشته باشد؛ زیرا ویرمی با گذشت زمان کاهش می‌یابد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که نتیجه آزمون سرم می‌تواند به محض شروع بیماری و تب مثبت شود؛ اما زمانی که راش ظاهر می‌شود، ویرمی شروع به کاهش می‌کند. البته اخیراً آزمون‌های RT-PCR تجاری وارد بازار شده‌اند که هنوز در مقاله‌ها، اطلاعاتی در مورد عملکرد آنالیتیکی و بالینی آن‌ها وجود ندارد. بیش‌ترین حساسیت آزمون‌های مولکولی در طول هفته اول بعد از شروع علائم و زمانی می‌باشد که بیماران هنوز در مرحله ویرمیک هستند. از نمونه‌های مختلف دیگر نظیر بزاق و ادرار نیز می‌توان در بازه‌های زمانی مختلف برای ردیابی RNA ویروس زیکا استفاده کرد، برای مثال مدت زمان لازم جهت شناسایی RNA این ویروس در بزاق ۶ تا ۸ روز بعد از شروع علائم بیماری است. باید توجه داشت که استفاده از نمونه بزاق به دلیل ماهیت غیرتهاجمی روش نمونه‌برداری نسبت به سایر آزمون‌ها دارای مزیت می‌باشد.^(۴۷) البته همانند سایر فلاوی ویروس‌ها جهت ردیابی RNA ویروس زیکا می‌توان از نمونه ادرار نیز استفاده کرد.^(۶۵)

بزاق آزمون تشخیصی انجام شود. در مورد زنان بارداری که عفونت زیکا در آن‌ها به تأیید رسیده، نمونه‌برداری از مایع آمنیوتیک جهت تشخیص عفونت یا اولترا سونوگرافی جهت تعیین آنومالی مادرزادی ناشی از ویروس زیکا باید انجام شود. از طرف دیگر، نمونه‌های مایع مغزی نخاعی، جفت و بافت بند ناف نوزادانی که شواهدی از عفونت مادرزادی زیکا دارند، باید توسط RT-PCR مورد بررسی قرار گیرند. بنابراین طیف گسترده‌ای از نمونه‌های بیولوژیکی از جمله مایع آمنیوتیک، مایع مغزی نخاعی، سواب فارنژیال، مایع منی، جفت و حتی بیوپسی بافت‌های جمع‌آوری شده پس از مرگ را می‌توان جهت انجام آزمون‌های مولکولی برای ردیابی RNA ویروس استفاده کرد. با این حال این بررسی‌ها باید در آزمایشگاه‌های مجهز انجام شود. از توالی یابی نسل جدید (Sequencing Next Generation) نیز جهت شناسایی و تعیین توالی کامل ژنوم ویروس زیکا در نمونه‌های بالینی نظیر خون، مایع آمنیوتیک، بافت مغز جنین و جفت استفاده شده است. تعیین توالی کامل یا بخشی از ژنوم نه تنها برای شناسایی و تعیین خصوصیات پاتوژن، بلکه برای مطالعه‌های اپیدمیولوژیکی و طراحی آزمون‌های مولکولی پیشرفته‌تر نیز مفید است. به دلیل طول نسبتاً کوتاه ژنوم ویروس زیکا، تعیین توالی آن را می‌توان به آسانی توسط روش تعیین توالی سنگر انجام داد. یک نتیجه منفی از آزمون PCR، ابتلا به عفونت فلاوی ویروسی را منتفی نمی‌سازد. از این رو آزمون سرولوژیک باید در نظر گرفته شود.^(۶۶-۶۸،۴۲)

تشخیص سرولوژیک:

از آن‌جا که ویروس زیکا کوتاه و تیترو ویروسی پایین (۱۰۰ کپی در هر میلی‌لیتر) دارد، نمونه‌های سرم باید طی ۳ تا ۵ روز بعد از شروع بیماری، جمع‌آوری شوند؛ این در حالی است که تیتروهای ویروسی (تقریباً یک میلیون کپی در هر میلی‌لیتر) در مایع منی و ادرار بالاتر هستند.^(۴۷) در مجموع، برای تأیید نتیجه منفی عفونت زیکا باید بر روی تمامی نمونه‌ها از جمله؛ سرم، ادرار و

آزمون‌های سرولوژیک (الایزا یا ایمونوفلورسانس) جهت ردیابی آنتی‌بادی‌های IgM ویروس زیکا در سرم، ۷ روز بعد از شروع علائم بیماری قابل استفاده هستند. به‌طور کلی دوره زمانی که در آن آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgM علیه فلاوی ویروس‌ها قابل شناسایی هستند برابر با ۲ تا ۳ ماه و گاهی اوقات برای یک دوره

افزایش خطر سندرم خونریزی‌دهنده و سندرم ری شوند. در مواقعی که امکان حضور هم‌زمان اپیدمی‌های عفونت‌های ویروسی در منطقه وجود دارد، تعیین دقیق عامل عفونت حایز اهمیت است؛ زیرا در مورد تب دانگ، سطح هماتوکریت بیمار باید تحت نظارت بوده و از آسپیرین به دلیل احتمال ایجاد خطر خون‌ریزی نباید استفاده کرد. حال آن‌که در مورد چیکونگونیا، مدیریت کردن درد مفاصل که بعد از عفونت اتفاق می‌افتد با اهمیت است.^(۳۳) استفاده از آسپیرین در کودکان کم‌تر از ۱۲ سال به دلیل احتمال وقوع سندرم ری ممنوع است و از استامینوفن به عنوان جایگزین می‌توان بهره برد.^(۹) در ارتباط با مشکلات نورولوژیک مانند سندرم گیلن باره، تشخیص سریع نیاز است تا بتوان با استفاده از پلاسمافریزس و تزریق داخل وریدی ایمونوگلوبولین‌ها، باعث تسریع درمان شد.^(۳۴)

اصولاً فهم بیولوژی بیماری در مورد هر عامل پاتوژن برای پیشبرد راه‌های درمانی ضروری است. برای مثال آگاهی از این‌که زیکا در کجای بدن بیماران تکثیر می‌شود حایز اهمیت است و دانستن این موضوع می‌تواند در فهم این‌که دارو در چه زمانی و مکانی باید اثر مهاری خود را القا نماید کمک‌کننده باشد. در طی دوره ویرمی بیماران، یک پنجره درمانی وجود دارد که برای پیشگیری از میکروسفالی در مادران باردار قابل استفاده می‌باشد. این امر نیاز به یک فرآیند فارماکولوژیک دارد و دارویی که بتواند از سد خونی مغزی عبور کرده و مانع تکثیر ویروس در مغز جنین شود. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده که قادر به مهار ویروس زیکا باشند، برای پیشگیری یا درمان زیکا قابل استفاده خواهند بود. مطالعه‌های اخیر باعث مشخص شدن اپی‌توپ‌های خنثی‌کننده زیکا و نیز تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی شده‌اند که توان خنثی‌سازی ویروس زیکا و محافظت را در مدل‌های موشی دارند. این آنتی‌بادی‌ها دمین DIII در پروتئین E ویروس زیکا واقع در سطح ویریون را هدف قرار می‌دهند.^(۳۵) همچنین دیده شده است که برخی آنتی‌بادی‌های ضد تب دانگ، توان

زمانی طولانی‌تر است؛ در حالی‌که آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgG برای چندین ماه قابل ردیابی باقی می‌مانند. با این وجود IgG ایمنی مادام‌العمر را فراهم می‌کند.^(۳۳) همچنین شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM را می‌توان در نمونه مایع مغزی نخاعی و جهت تشخیص ناهنجاری‌های عصبی و میکروسفالی انجام داد.^(۶۹) در کشورهایی که اخیراً درگیر عفونت زیکا شده‌اند، سایر آربو ویروس‌ها به خصوص چیکونگونیا و تب دانگ نیز حضور دارند. حضور این ویروس‌ها ممکن است با آزمون‌های سرولوژیک تداخل ایجاد کرده و منجر به ایجاد نتایج مثبت کاذب برای عفونت ویروس زیکا شوند؛ بنابراین نتایج مثبت باید توسط آزمون کاهش پلاک یا خنثی‌سازی تأیید شوند. آزمون‌های خنثی‌سازی ویروس به‌عنوان اختصاصی‌ترین آزمون‌ها جهت بررسی سرولوژی فلاوی ویروس‌ها محسوب می‌شوند. با وجود مزیت آزمون‌های سرولوژیک که حتی پس از ماه‌ها بعد از عفونت مثبت باقی می‌مانند، فقدان اختصاصیت برای زیکا منجر شده است تا این‌گونه آزمون‌ها به‌عنوان آزمون‌های معتبر و قابل اطمینان مطرح نباشند.^(۷۰)

درمان:

تاکنون هیچ درمان قطعی یا داروی خاصی برای عفونت ویروس زیکا مانند کوروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (مرس کوروناویروس) وجود ندارد. از آنجایی‌که عفونت ویروس زیکا یک بیماری خود محدودشونده به‌شمار می‌رود، رویکرد درمانی بیش‌تر حمایتی و بر پایه محدود کردن علائم این بیماری بوده و استراحت بیمار توصیه می‌شود.^(۳۱،۳۲) از استامینوفن جهت درمان تب و سردرد و درد مفاصل و از آنتی‌هیستامین جهت برطرف کردن بثورات جلدی، راش و خارش استفاده می‌شود. در ضمن استفاده از مایعات نیز توصیه می‌گردد.^(۳۲) مصرف استیل سالیسیلیک اسید و ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی منع شده است؛ زیرا در مورد سایر فلاوی ویروس‌ها گزارش شده است که این ترکیبات می‌توانند باعث

کوتاه‌تر هستند نیز استفاده می‌شوند؛ اما جهت القای پاسخ‌های مناسب علیه ویروس به تزریق چندین دوز از این نوع واکسن نیاز است.^(۷۸)

شایان توجه است که برای تسریع در رسیدن به یک واکسن مطلوب، بایستی تحقیق‌ها بر روی انواع واکسن‌های مشابه به صورت هم‌زمان انجام گیرد، با این وجود بیش‌تر این واکسن‌ها هنوز در مراحل قبل از کارآزمایی بالینی بوده و بسیاری از آن‌ها در مدل‌های حیوانی عملکرد خوبی از خود نشان داده‌اند. با نظر به آنکه آنتی‌ژن E در سطح ویریون به‌عنوان اولین هدف ایمونولوژیکی جهت تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مطرح بوده است، بیان هم‌زمان پروتئین‌های M و E فلاوی ویروس در سلول‌های پستانداران توسط ذرات تحت ویروسی باعث در معرض قرار گرفتن ساختمان آنتی‌ژن‌های ویروس عفونی می‌شود. البته چنین واکسن‌هایی برای سایر فلاوی ویروس‌ها مثل تب زرد و تب دانگ نیز استفاده شده است.^(۷۹) لازم به ذکر است که به‌علت پتانسیل بالای ویروس زیکا در انتقال جنسی و جفتی، واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته می‌توانند یکی از بهترین گزینه‌ها برای استفاده در دوره کودکی و قبل از بلوغ باشد. یادآور می‌شود که به‌طور کلی جهت ساخت یک واکسن مناسب باید مواردی را مدنظر قرار داد که از آن جمله می‌توان به؛ جمعیت مورد هدف برای ایمنی‌زایی، فراهم کردن این واکسن برای کودکان ساکن در مناطق اندمیک به‌عنوان بخشی از برنامه معمول ایمونیزاسیون، تعیین واکسن مناسب برای دوره بارداری، زمان مناسب استفاده از آن جهت پیشگیری از ناهنجاری‌های جنینی، تعداد دوزهای لازم برای ایجاد یک پاسخ ایمنی مناسب و ارزیابی اثر محافظتی حاصل از واکسن اشاره کرد. بنابراین پیش‌بینی می‌شود که برای ساخت و اخذ مجوز یک واکسن مناسب و کارآمد علیه عفونت ویروس زیکا، حداقل به ۵ سال دیگر زمان نیاز باشد.

روش‌های پیشگیری از عفونت ویروس زیکا همانند سایر بیماری‌های منتقله از طریق پشه آئدس، شامل

خنثی‌سازی و واکنش با ویروس زیکا را داشته و باعث جلوگیری از عفونت‌کننده در مدل‌های موشی شده‌اند. از این آنتی‌بادی‌ها می‌توان برای محافظت افراد در معرض خطر از جمله؛ زنان باردار، افراد مبتلا به نقص ایمنی و افراد مستعد به عفونت‌کننده ویروس زیکا استفاده کرد.^(۷۶)

پیشگیری:

با وجود تلاش‌های گسترده جهت ساخت واکسن، تاکنون هیچ واکسن مؤثر و تأیید شده‌ای علیه عفونت ویروس زیکا ساخته نشده است.^(۷۷) تجربه‌هایی که در مورد سایر واکسن‌های فلاوی ویروس‌ها به‌دست آمده نشان می‌دهد که برای زیکا تولید واکسن امکان‌پذیر می‌باشد. هدف اصلی تولید واکسن علیه عفونت ویروس زیکا جلوگیری از آلودگی تمام اقشار جامعه است؛ اما به‌دلیل گرایش منحصر به فرد ویروس زیکا در ایجاد بیماری در مادران و نوزادان آن‌ها، نیاز به ایجاد یک پاسخ ایمنی قوی در این افراد است. برخی از راهکارهایی که برای ساخت واکسن‌های فلاوی ویروس‌ها موفقیت‌آمیز بوده است، می‌تواند برای زیکا هم استفاده شود که به‌عنوان مثال می‌توان از واکسن تخفیف حدت یافته سویه 17D تب زرد یا واکسن غیرفعال یا تخفیف حدت یافته انسفالیت ژاپنی یاد کرد.^(۷۸) تا ماه مارس ۲۰۱۶، حدود ۱۸ شرکت داروسازی و مؤسسه‌های آکادمیک در حال تحقیق بر روی ساخت واکسن علیه عفونت ویروس زیکا بودند که از جمله آن‌ها می‌توان به واکسن‌های غیرفعال شده، تخفیف حدت یافته و DNA واکسن‌ها اشاره کرد که تمامی آن‌ها دارای مزایا و معایب خاص خود هستند. به‌عنوان مثال با تزریق دوزهای کمی از واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته، پاسخ‌های قوی و طولانی‌مدتی علیه ویروس در بدن ایجاد شد؛ در حالی که استفاده از این نوع واکسن‌ها، احتمالاً همراه با مشکلاتی در زنان باردار و کودکان می‌باشد. از طرف دیگر، واکسن‌های ساب یونیت که دارای ایمنی بالاتر و توان تولید بیش‌تر در مدت زمان

اداراری و جنسی باقی بماند. برای پیشگیری از راه‌های انتقال غیرشایع مثل جلدی-مخاطی و گاز گرفته شدن توسط پریمات‌های آلوده هم باید اقدام‌های پیشگیرانه لازم انجام شود. توصیه شده است، افرادی که به مناطق آلوده به زیکا سفر می‌کنند باید تا ۲۸ روز بعد از بازگشت، از بارداری خودداری کنند. زنان باردار که با آزمایش RT-PCR بیماری آن‌ها تأیید شده است باید به شکل منظم هر ۳ تا ۴ هفته وضعیت جنین خود را بررسی کنند.

*بحث و نتیجه‌گیری:

به‌سرعت و پس از گذشت فقط چند ماه بعد از اعلام وضعیت اضطراری از سوی سازمان بهداشت جهانی به دلیل شیوع عفونت ویروس زیکا، حجم عظیمی از اطلاعات در ارتباط با این ویروس طی تحقیق‌های علمی گسترده حاصل شد که تقریباً قبل از این برای جامعه علمی ناشناخته بود. اطلاعات جدیدی در ارتباط با بیولوژی، بیماری‌زایی، اپیدمیولوژی، روش‌های انتقال و علائم بالینی عفونت ویروس زیکا به دست آمده است و با این حال هنوز هم ناشناخته‌هایی باقی مانده است که برای روشن شدن آن‌ها نیاز به تحقیق‌های بیشتر در آینده می‌باشد. با مشاهده علائم بالینی نظیر؛ تب بالا، راش ماکولو پاپولار، درد عضله و ضعف در افرادی که در نواحی اندمیک زندگی می‌کنند یا اخیراً به این نواحی مراجعه کرده‌اند، علاوه بر ویروس‌های چیکونگونیا و تب دانگ باید به حضور ویروس زیکا نیز مشکوک بود. مهم‌ترین تفاوت میان عفونت ویروس زیکا با دیگر عفونت‌های منتقله از طریق بندپایان، قابلیت این ویروس در تحت تأثیر قرار دادن جنین از طریق جفت در مادران باردار است و ارتباط این عفونت با میکروسفالی، این ویروس را مورد توجه گسترده‌ای قرار داده است.

*مراجع:

1. Yadav S, Rawal G, Baxi M. Zika virus: an emergence of a new arbovirus. J Clin Diagn

محافظة فردی در مقابل گزش پشه و محدود کردن پشه ناقل آن است. جهت جلوگیری از گزش مجدد افراد آلوده توسط پشه ناقل و انتشار بیش‌تر ویروس، بیمار را در روزهای اولیه بیماری که در مرحله ویرمی به سر می‌برد، ایزوله می‌کنند. توصیه‌ها جهت کنترل ناقل پشه، مشابه با کنترل ناقل ویروس تب زرد است. کنترل پشه ناقل یکی از بهترین راهکارها جهت پیشگیری از ابتلا به عفونت ویروس زیکا است و شامل اقداماتی نظیر؛ دفع حشرات، پوشیدن لباس‌های آستین بلند، استراحت در مکان‌هایی با وضعیت هوایی مناسب و پاک‌سازی بهینه پسماندهاست که مکان‌های مناسبی برای تخم‌گذاری و گسترش لارو این حشرات محسوب می‌شود.^(۸۰) استفاده از مواد دافع حشرات و حشره‌کش‌های حاوی Ir3535 (N, N-diethyl-meta-toluamide) DEET یا Picaridin نیز توسط سازمان بهداشت جهانی پیشنهاد شده است.^(۸۱) اخیراً مرکز کنترل ناقلین سازمان بهداشت جهانی در حال بررسی اقدام‌هایی جهت دست‌کاری ژنتیکی پشه‌ها برای کنترل پشه آئدس آجیپتی است که ناقل اصلی برای زیکا محسوب می‌شود. برای مثال استفاده از پشه‌های نر دست‌کاری ژنتیکی شده که ژن‌های غالب‌کننده را در لاروها بیان می‌کنند باعث مرگ تمام لاروهای حاصله از جفت‌گیری با ماده‌های وحشی می‌شود و منجر به کاهش شدید در جمعیت پشه‌ها می‌شود. راه حل دیگر برای کاهش انتقال ویروس دانگ و زیکا از طریق پشه، استفاده از پشه‌های آلوده با باکتری ولباشیا بوده که می‌تواند باعث گسترش باکتری در جمعیت پشه‌ها شود. این باکتری باعث ایجاد تداخل با تکثیر ویروس در پشه خواهد شد.^(۸۲)

انجام آزمون ژنوم ویروس زیکا در مراکز انتقال خون در سراسر جهان و توقف اهدای خون به شکل موقت در دوره‌های طغیان بیماری از اهمیت زیادی برخوردار است. در مورد پیوند کلیه هم باید از تاریخچه بیماران آگاهی داشت و موارد مشکوک را مورد آزمایش قرار داد؛ چرا که ویروس برای مدت طولانی و نامعلوم می‌تواند در مجاری

- Res 2016; 10(7): DM01-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/19170.8133.
2. Tavakoli A, Karbalaie Niya MH, Keshavarz M, Safarnezhad Tameshkel F, Monavari SH. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Iran J Med Microbiol 2017; 11(1): 1-8. [In Persian]
3. Mortazavi HS, Monavari SH, Ataei Pirkooch A, Tavakoli A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): a review article. Iran J Virol 2014; 8(2 and 3): 59-68. [In Persian]
4. Slenczka W. Zika virus disease. Microbiol Spectr 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.EI10-0019-2016.
5. Dasti JI. Zika virus infections: an overview of current scenario. Asian Pac J Trop Med 2016; 9(7): 621-5. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.05.010.
6. Younger DS. Epidemiology of Zika virus. Neurol Clin 2016; 34(4): 1049-56. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.008.
7. Chang C, Ortiz K, Ansari A, Gershwin ME. The Zika outbreak of the 21st century. J Autoimmun 2016; 68: 1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.006.
8. Weaver SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. Antiviral Res 2016; 130: 69-80. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.03.010.
9. Fellner C. Zika virus: anatomy of a global health crisis. P T 2016; 41(4): 242-53.
10. Abushouk AI, Negida A, Ahmed H. An updated review of Zika virus. J Clin Virol 2016; 84: 53-8. doi: 10.1016/j.jcv.2016.09.012.
11. Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. Lancet Infect Dis 2016; 16(7): e119-26. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30010-X.
12. Ticconi C, Pietropolli A, Rezza G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. Pathog Glob Health 2016; 110(7-8): 262-8. doi: 10.1080/20477724.2016.1234804.
13. Maharajan MK, Ranjan A, Chu JF, Foo WL, Chai ZX, Lau EY, et al. Zika virus infection: current concerns and perspectives. Clin Rev Allergy Immunol 2016; 51(3): 383-94. doi: 10.1007/s12016-016-8554-7.
14. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. Clin Microbiol Rev 2016; 29(3): 487-524. doi: 10.1128/CMR.00072-15.
15. Abbasi AU. Zika virus infection; vertical transmission and foetal congenital anomalies. J Ayub Med Coll Abbottabad 2016; 28(1): 1-2.
16. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. Emerg Infect Dis 2015; 21(2): 359-61. doi: 10.3201/eid2102.141363.
17. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, Mengelle C, Bujan L, Marchou B, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. Lancet Infect Dis 2016; 16(10): 1106-7. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30336-X.
18. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Le Guillou-Guillemette H, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. Lancet 2016; 387(10037): 2501. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30775-9.
19. Cordeiro CN, Bano R, Washington Cross CI, Segars JH. Zika virus and assisted reproduction. Curr Opin Obstet Gynecol 2017; 29(3): 175-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000366.
20. Marrs C, Olson G, Saade G, Hankins G, Wen T, Patel J, et al. Zika virus and pregnancy: a review of the literature and

- clinical considerations. *Am J Perinatol* 2016; 33(7): 625-39. doi: 10.1055/s-0036-1580089.
21. Sarwar MR, Saqib A. Zika virus Infection during Pregnancy and its Management. *J Mol Pathol Epidemiol* 2017; 2: S1.
22. Maestre AM, Fernández-Sesma A. Finding clues for congenital Zika syndrome: Zika virus selective infection of immature neurons. *Ebiomedicine* 2016; 10: 7-8. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.026.
23. Barzon L, Trevisan M, Sinigaglia A, Lavezzo E, Palù G. Zika virus: from pathogenesis to disease control. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363(18). pii: fnw202. doi: 10.1093/femsle/fnw202
24. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(6): 653-60. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
25. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016; 374(22): 2142-51. doi: 10.1056/NEJMoa1601824.
26. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovi M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016; 2016(374): 951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
27. Adibi JJ, Marques ET Jr, Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Lancet* 2016; 387(10027): 1587-90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00650-4.
28. Tabata T, Pettitt M, Puerta-Guardo H, Michlmayr D, Wang C, Fang-Hoover J, et al. Zika virus targets different primary human placental cells, suggesting two routes for vertical transmission. *Cell Host Microbe* 2016; 20(2): 155-66. doi: 10.1016/j.chom.2016.07.002.
29. Hematyar M, Fazel Sarjuei Z, Alizad N. Etiologies of intrauterine fetal death. *J Qazvin Univ Med Sci* 2006; 10(2): 69-73. [In Persian]
30. Movahed F. Infectious missed abortion in Mirza Kochak Khan hospital in Tehran. *J Qazvin Univ Med Sci* 1999; 3(1): 30-5. [In Persian]
31. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O'Neal JT, et al. Zika virus infects human placental macrophages. *Cell Host Microbe* 2016; 20(1): 83-90. doi: 10.1016/j.chom.2016.05.015.
32. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch* 1971; 35(2): 183-93. doi: 10.1007/BFO1249709.
33. Aliota MT, Caine EA, Walker EC, Larkin KE, Camacho E, Osorio JE. Characterization of lethal Zika virus infection in AG129 mice. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(4): e0004682. doi: 10.1371/journal.pntd.0004682.
34. Lazear HM, Govero J, Smith AM, Platt DJ, Fernandez E, Miner JJ, et al. A mouse model of Zika virus pathogenesis. *Cell Host Microbe* 2016; 19(5): 720-30. doi: 10.1016/j.chom.2016.03.010.
35. Rossi SL, Tesh RB, Azar SR, Muruato AE, Hanley KA, Auguste AJ, et al. Characterization of a novel murine model to study Zika virus. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94(6): 1362-9. doi: 10.4269/ajtmh.16-0111.
36. Dowall SD, Graham VA, Rayner E, Atkinson B, Hall G, Watson RJ, et al. A susceptible mouse model for Zika virus infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(5): e0004658. doi: 10.1371/journal.pntd.0004658.

37. Vermillion MS, Lei J, Shabi Y, Baxter VK, Crilly NP, McLane M, et al. Intrauterine Zika virus infection of pregnant immunocompetent mice models transplacental transmission and adverse perinatal outcomes. *Nat Commun* 2017; 8: 14575. doi: 10.1038/ncomms14575.
38. Dudley DM, Aliota MT, Mohr EL, Weiler AM, Lehrer-Brey G, Weisgrau KL, et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nat Commun* 2016; 7: 12204. doi: 10.1038/ncomms12204.
39. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, White JL, Bingham AM, Slavinski SA, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2016; 128(4): 724-30. doi: 10.1097/AOG.0000000000001625.
40. Bearcroft WG. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1956; 50(5): 442-8. doi: 10.1016/0035-9203(56)90090-6.
41. Schmidt CW. Zika in the United States: how are we preparing? *Environ Health Perspect* 2016; 124(9): A157-65. doi: 10.1289/ehp.124-A157.
42. Peron JPS, Braga PCBB. Zika-related microcephaly in experimental models. *Temperature (Austin)* 2016; 4(1): 13-14. doi: 10.1080/23328940.2016.1208319.
43. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1605564.
44. Leis AA, Stokic DS. Zika virus and Guillain-Barré syndrome: is there sufficient evidence for causality? *Front Neurol* 2016; 7: 170. doi: 10.3389/fneur.2016.00170.
45. Friedrich MJ. Zika as a cause Guillain-Barré syndrome. *JAMA* 2016; 315(15):1554. doi:10.1001/jama.2016.3397.
46. Wong SS, Poon RW, Wong SC. Zika virus infection—the next wave after dengue? *J Formos Med Assoc* 2016; 115(4): 226-42. doi: 10.1016/j.jfma.2016.02.002.
47. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection* 2016; 44(6): 695-705. doi: 10.1007/S15010-016-0935-6.
48. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol* 2017; 308: 50-64. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.001.
49. Padilla C, Pan A, Geller A, Zakowski MI. Zika virus: review and obstetric anesthetic clinical considerations. *J Clin Anesth* 2016; 35: 136-44. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.034.
50. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(3): e0004543. doi: 10.1371/journal.pntd.0004543.
51. Galán-Huerta K, Rivas-Estilla A, Martínez-Landeros E, Arellanos-Soto D, Ramos-Jiménez J. The Zika virus disease: an overview. *Medicina Universitaria* 2016; 18(71): 115-24. doi: 10.1016/j.rmu.2016.05.003.
52. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina JA. Clinical and differential diagnosis: dengue, chikungunya and Zika. *Revista Médica del Hospital General de México* 2018; 81(3): 146-53. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.09.011.
53. Boeuf P, Drummer HE, Richards JS, Scoullar MJ, Beeson JG. The global threat of

- Zika virus to pregnancy: epidemiology, clinical perspectives, mechanisms, and impact. *BMC Med* 2016; 14(1): 112. doi: 10.1186/s12916-016-0660-0.
54. Sheng ZY, Gao N, Wang ZY, Cui XY, Zhou DS, Fan DY, et al. Sertoli cells are susceptible to ZIKV infection in mouse testis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 272. doi: 10.3389/fcimb.2017.00272.
55. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in body fluids-final report. *N Engl J Med* 2017; 379(13): 1234-43. doi: 10.1056/NEJMoa1613108.
56. Aziz H, Zia A, Anwer A, Aziz M, Fatima S, Faheem M. Zika virus: Global health challenge, threat and current situation. *J Med Virol* 2017; 89(6): 943-951. doi: 10.1002/jmv.24731.
57. Dussart P, Petit L, Labeau B, Bremand L, Leduc A, Moua D, et al. Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2(8): e280. doi: 10.1371/journal.pntd.0000280.
58. Gaunt MW, Gould EA. Rapid subgroup identification of the flaviviruses using degenerate primer E-gene RT-PCR and site specific restriction enzyme analysis. *J Virol Methods* 2005; 128(1-2): 113-27. doi: 10.1016/j.jviromet.2005.04.006.
59. 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. doi: 10.1016/j.jcv.2015.04.021.
60. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, 14(8): 1232-9. doi: 10.3201/eid1408.080287.
61. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol* 2015; 63: 32-5. doi: 10.1016/j.jcv.2014.12.005.
62. Landry ML, St George K. Laboratory diagnosis of Zika virus infection. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 141(1): 60-7. doi: 10.5858/arpa.2016-0406-SA.
63. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika virus: diagnostics for an emerging pandemic threat. *J Clin Microbiol* 2016; 54(4): 860-7. doi: 10.1128/JCM.00279-16.
64. Bingham AM, Cone M, Mock V, Heberlein-Larson L, Stanek D, Blackmore C, et al. Comparison of test results for Zika virus RNA in urine, serum, and saliva specimens from persons with travel-associated Zika virus disease—Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(18): 475-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6518e2.
65. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1): 84-6. doi: 10.3201/eid2101.140894.
66. Faria NR, Azevedo RDS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016; 352(6283): 345-9. doi: 10.1126/science.aaf5036.
67. Sardi SI, Somasekar S, Naccache SN, Bandeira AC, Tauro LB, Campos GS, et al. Coinfections of Zika and Chikungunya viruses in Bahia, Brazil, identified by metagenomic next-generation sequencing. *J Clin Microbiol* 2016; 54(9): 2348-53. doi: 10.1128/JCM.00877-16.
68. van der Eijk AA, van Genderen PJ, Verdijk RM, Reusken CB, Mögling R, van

- Kampen JJ, et al. Miscarriage associated with Zika virus infection. *N Engl J Med* 2016; 375(10): 1002-4. doi: 10.1056/NEJMc1605898.
69. Cordeiro MT, Brito CA, Pena LJ, Castanha PM, Gil LH, Lopes KG, et al. Results of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M-specific diagnostic assay are highly correlated with detection of neutralizing anti-ZIKV antibodies in neonates with congenital disease. *J Infect Dis* 2016; 214(12): 1897-904. doi: 10.1093/infdis/jiw477.
70. Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. Interim guidance for interpretation of Zika virus antibody test results. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(21): 543-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6521e1.
71. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Zika virus: an overview. *J Family Med Prim Care* 2016; 5(3): 523-7. doi: 10.4103/2249-4863.197256.
72. Slavov SN, Otaguiri KK, Kashima S, Covas DT. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49(5): e5420. doi: 10.1590/1414-431X20165420.
73. Plourde AR, Bloch EM. A literature review of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(7): 1185-92. doi: 10.3201/eid2207.151990.
74. Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, Chiosi G, Saade G. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(5): 1105-10. doi: 10.1097/AOG.0000000000001716.
75. Yang M, Dent M, Lai H, Sun H, Chen Q. Immunization of Zika virus envelope protein domain III induces specific and neutralizing immune responses against Zika virus. *Vaccine* 2017; 35(33): 4287-94. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.052.
76. Priyamvada L, Quicke KM, Hudson WH, Onlamoon N, Sewatanon J, Edupuganti S, et al. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(28): 7852-7. doi: 10.1073/pnas.1607931113.
77. Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Zika: As an emergent epidemic. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9(8): 723-9. doi: 10.1016/j.apjtm.2016.06.019.
78. Durbin AP. Vaccine development for Zika virus—timelines and strategies. *Semin Reprod Med* 2016; 34(5): 299-304. doi: 10.1055/s-0036-1592070.
79. Boigard H, Alimova A, Martin GR, Katz A, Gottlieb P, Galarza JM. Zika virus-like particle (VLP) based vaccine. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(5): e0005608. doi: 10.1371/journal.pntd.0005608.
80. Benelli G. Spread of Zika virus: the key role of mosquito vector control. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6(6): 468-71. doi: 10.1016/j.apjtb.2016.03.012.
81. Kelley T, Richards S. Insights into Zika virus history, human health effects, and control measures. *Environ Health Insights* 2016; 10: 173-4. doi: 10.4137/EHLS40953.
82. Dutra HL, Rocha MN, Dias FB, Mansur SB, Caragata EP, Moreira LA. Wolbachia blocks currently circulating Zika virus isolates in Brazilian aedes aegypti mosquitoes. *Cell Host Microbe* 2016; 19(6): 771-4. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.021.