

مروری بر ویروس زیکا، آربو ویروس بازپدید: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۳۰ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۳/۰۶ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۱ آنلاین: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰

فرشاد خداخواه

طلعت مختاری آزاد*

گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت،
دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

پیش از وقوع اپیدمی اخیر ویروس زیکا، معدود افرادی در سرتاسر جهان نام این ویروس را شنیده بودند. مقایسه تعداد مقالات مرتبط با زیکا (۲۶۹ مقاله) تا ژانویه ۲۰۱۶ در پایگاه داده کتابخانه ملی علوم پزشکی ایالات متحده (PubMed) با سایر اعضای خانواده فلاوی ویریده مانند ویروس تب دانگ (۹۱۸۷ مقاله) این واقعیت را نشان می‌دهد که حتی ویروس‌شناسان نیز اهمیت چندانی به این عضو خانواده بزرگ فلاوی ویریده نمی‌دادند. اما هنگامی که اعلامیه‌ای هشداردهنده از سوی سازمان بهداشت جهانی در اول فوریه ۲۰۱۶ در خصوص خطر گسترش جهانی این ویروس و احتمال ارتباط آن با ناهنجاری‌های مادرزادی و اختلالات عصبی صادر شد، توجه جهانی به این عضو فراموش شده معطوف گشت و آنرا به سر خط خبرهای روز رساند. به گونه‌ای که تا ۹ آگوست ۲۰۱۷ تعداد مقالات مرتبط با این ویروس در پاب‌مد، به ۳۲۱۴ مقاله رسید. این آربوویروس بازپدید، عضو جنس فلاوی ویروس از خانواده فلاوی ویریده می‌باشد. این ویروس در حالت عادی به شکل یک بیماری خفیف نمود داشته اما درگیری مادران باردار می‌تواند منجر به بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در فرزندان این مادران گردد. با بروز اپیدمی‌های جدید در سال ۲۰۱۵ و ادامه آن در سال ۲۰۱۶ به نظر می‌رسد که این ویروس در حال گسترش محدوده جغرافیایی فعالیت خود می‌باشد. در این مقاله تلاش بر آن بوده تا داده‌هایی به‌روز در زمینه تاریخچه، ویژگی‌های ویروس، ناقلین، راه‌های انتقال، اپیدمیولوژی، تشخیص و همچنین وضعیت حال حاضر ایران در این زمینه ارائه گردد.

کلمات کلیدی: آربوویروس، ناهنجاری‌های مادرزادی، اپیدمیولوژی، اختلالات عصبی، ویروس زیکا.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس،
خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده
بهداشت، گروه ویروس‌شناسی. تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۳۳۴۳
E-mail: mokhtari@tums.ac.ir

زرد (Yellow fever) در میمون‌های رزوس موجود در جنگل‌های Zika (به‌معنا جنگل انبوه) در کشور اوگاندا بودند که به‌صورت تصادفی برای نخستین بار این عامل بیماری‌زا را از میمون‌های موجود در آن ناحیه جدا نمودند.^۱ نخستین موارد ابتلای انسان به این ویروس، از طریق ردیابی آنتی‌بادی خشتی‌کننده ضد این ویروس در سال ۱۹۵۲ میلادی از کشورهای اوگاندا و تانزانیا گزارش شده است.^۲ و برای نخستین بار در سال ۱۹۵۴ میلادی در شرق کشور نیجریه در طی یک همه‌گیری یرقان این ویروس از انسان جدا شد.^۳ این ویروس پس از کشف منجر به بروز دو اپیدمی بزرگ در منطقه اقیانوس آرام، یکی در سال ۲۰۰۷ میلادی در جزیره یاپ (Yap) و دیگری در سال

در اول فوریه سال ۲۰۱۶ میلادی اعلامیه‌ای هشداردهنده از سوی سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization) منتشر گردید که در آن به افزایش غیر عادی ناهنجاری‌های مادرزادی (میکروسفالی) و اختلالات عصبی (سندرم گیلن باره) در ناحیه آمریکا سازمان بهداشت جهانی (Pan American Health Organization) اشاره شده بود. نکته بسیار مهمی که موجب جلب توجه جهانی به این اعلامیه شد افزایش بروز این بیماری‌ها همزمان با افزایش شیوع ویروسی بازپدید به نام زیکا (Zika) در این مناطق بود.^۱ ویروس زیکا در سال ۱۹۴۷ میلادی در میمون شناسایی شد.^۲ در آن زمان گروهی از دانشمندان در حال پژوهش بر روی ویروس تب

(*Ae. vitattus*) و آندس فورسیفر (*Ae. furcifer*) می‌باشند.^{۱۷-۱۵} در زمان اپیدمی جزیره یاپ، در گونه آندس هنسلی (*Ae. hensilii*) با وجود غالب بودن این گونه در منطقه، پژوهش‌گران موفق به ردیابی ویروس زیکا در گونه مورد نظر نشدند.^۹ مهمترین ناقل این ویروس در خارج از قاره آفریقا، گونه آندس اجیپتی می‌باشد.^{۱۸} جهت تعیین ناقل بودن یک بندپا، در مرحله اول عامل عفونی مورد نظر باید در بدن ناقل بندپا توانایی بقا و تکثیر داشته و همچنین ناقل بندپا توانایی انتقال عامل عفونی به انسان را نیز دارا باشد. ممکن است با وجود تایید ناقل بودن یک بندپا در محیط آزمایشگاه، در محیط طبیعی، بندپا مورد نظر توانایی ایفای این نقش را نداشته باشد.^{۱۴} حداقل مدت زمان مورد نیاز جهت انکوباسیون خارجی ویروس در بدن ناقل پشه‌گونه آلبویکتوس حدود ۱۰ روز می‌باشد.^{۱۹} که پس از این زمان پشه قابلیت انتقال ویروس به میزبان مهره‌دار را کسب می‌نماید. ارزیابی دو گونه آلبویکتوس و اجیپتی در یک مطالعه نشان داد که در روزهای ابتدای عفونت با زیکا (چهارم و هفتم) میزان عفونت و میزان عفونت منتشر در پشه‌گونه اجیپتی بیش از گونه آلبویکتوس می‌باشد. در روزهای پایانی مطالعه (روز چهاردهم) نیز میزان عفونت، میزان عفونت منتشر و کارایی انتقال ویروس همچنان در پشه‌گونه اجیپتی بیش از گونه آلبویکتوس بوده درحالی‌که میزان انتقال ویروس در گونه آلبویکتوس بالاتر گزارش شد.^{۲۰} مهمترین راه انتقال این ویروس به انسان از طریق نیش‌پشه عنوان شده است.^{۲۱} اما انتقال در طی انواع تماس جنسی نیز مشاهده شده است.^{۲۲-۲۴} توصیه شده که مردان در صورت ابتلا تا شش ماه و زنان تا هشت هفته به‌همراه شریک جنسی خود تصمیم به بارداری نگرفته و در این مدت نیز جهت جلوگیری از انتقال ویروس به طریق جنسی از وسایل حفاظتی (کاندوم) استفاده نمایند.^{۲۵-۲۶} نخستین مورد انتقال این ویروس از راه خون نیز از کشور برزیل گزارش شد.^{۲۷-۲۸} در مطالعه‌ای که جهت بررسی احتمال و امکان انتقال ویروس زیکا از طریق شیر مادر صورت گرفت مشخص شد که از سه مورد گزارش شده مبنی بر انتقال ویروس زیکا از طریق شیر مادر به نوزاد، در دو مورد انتقال ویروس در طی زایمان از طریق کانال زایمان و نه شیر مادر اثبات شد و تنها در یک مورد به علت نبود دلایل دیگر احتمال انتقال از طریق شیر مادر مطرح گردید.^{۲۹} اما از این رو که شواهد و مدارک در زمینه انتقال ویروس از طریق شیر مادر بسیار اندک می‌باشد سازمان بهداشت جهانی در مناطق آلوده

۲۰۱۳ میلادی در جزیره پلی‌نزی (Polynesia) فرانسه گردید.^{۳۰} تا پیش از این دو اپیدمی بزرگ، کل موارد ابتلا انسان به ویروس زیکا در سرتاسر جهان تنها ۲۰ مورد بود.^۷ این ویروس پس از دومین اپیدمی بار دیگر به فاز خفته خود بازگشت تا اینکه دوباره در سال ۲۰۱۵ میلادی با افزایش بروز ناهنجاری‌های مادرزادی (میکروسفالی) و اختلالات عصبی (سندرم گیلن باره) در ایالت‌های شمالی کشور برزیل بار دیگر مطرح گردید.

ویروس زیکا یک آربوویروس بوده که در طبقه‌بندی جزء خانواده فلاوی ویریده و جنس فلاوی ویروس قرار می‌گیرد.^۸ این ویروس، پوشش‌دار و حاوی ژنوم ریبونوکلیک اسید (RNA) تک‌رشته‌ای با قطبیت مثبت و دارای ۱۰۷۹۴ نوکلئوتید با قابلیت کد کردن ۳۴۱۹ اسید آمینه می‌باشد.^{۳۱-۳۰} از سایر اعضای این خانواده می‌توان به ویروس‌هایی چون تب زرد، تب دانگ (Dengue fever)، تب غرب رود نیل (West Nile fever)، انسفالیت ژاپنی (Japanese Encephalitis) و چیکون گونیا (Chikungunya) اشاره نمود.^{۳۲} امروزه با توجه به پراکندگی گسترده ویروس زیکا به نظر می‌رسد که این ویروس از نظر قابلیت پراکندگی جهانی شبیه به ویروس تب زرد، چیکون گونیا و تب دانگ بوده و همچنین از نظر شاخص‌های اپیدمیولوژیک و چرخه انتقال در محیط‌های شهری بسیار شبیه به ویروس تب دانگ می‌باشد.^{۱۱} ویروس زیکا به‌عنوان یک آربوویروس، جهت انتقال به میزبان‌های مهره‌دار نیازمند وجود یک ناقل بندپا در چرخه طبیعی تکثیر خود می‌باشد. نخستین ناقل بندپایی که ویروس زیکا از آن جدا گردید پشه آندس آفریکانوس (*Ae. africanus*) در سال ۱۹۴۸ میلادی بود.^{۳۳}

براساس پژوهش‌هایی که بر پایه روش مولکولی واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز-رونوشت معکوس (RT-PCR) صورت گرفته ویروس زیکا در جنس‌های آنوفل کوستانی (*Anopheles coustani*)، مانسونیا یونیفرمیس (*Mansonia uniformis*)، کولکس پرفوسکوس (*Culex perfuscus*) و ۱۰ گونه از جنس آندس (*Aedes*) ردیابی شده است.^{۱۳} به نظر می‌رسد که این گونه‌ها در چرخه میان انسان و حیوان (Zoonotic) ویروس ایفای نقش می‌نمایند.^{۱۴} گونه‌های مختلف جنس آندس که ویروس زیکا در آن‌ها ردیابی گردیده شامل آندس آفریکانوس، آندس آپیکوآرجنتئوس (*Ae. apicoargenteus*)، آندس لوتوسفالوس (*Ae. luteocephalus*)، آندس اجیپتی (*Ae. aegypti*)، آندس ویتانوس

نموده‌اند.^{۴۱} از این تعداد ۶۱ کشور شیوع جدید ویروس زیکا در آن‌ها گزارش گردیده و انتقال ویروس نیز هم اکنون در آن‌ها جریان دارد. لازم به یادآوری است که تا پیش از ۲۰۱۵ میلادی هیچ شواهدی مبنی بر چرخش ویروس در این کشورها موجود نبود. در ۱۸ کشور نیز شواهدی مبنی بر گردش ویروس پیش از سال ۲۰۱۵ میلادی وجود داشته و هم اکنون نیز انتقال در آن‌ها جریان داشته اما شواهدی مبنی بر ورود آن‌ها به مرحله‌ای جدید وجود ندارد. همچنین پنج کشور نیز انتقال متناوب در آن‌ها گزارش گردیده که می‌توانند توانایی بالقوه‌ای جهت ورود به مرحله انتقال و شیوع دائم و فراگیر در آینده را داشته باشند. به‌علاوه ۱۳ کشور نیز انتقال این ویروس به‌صورت فرد به فرد (انتقال جنسی) و بدون وجود ناقل بندپا را گزارش نموده‌اند.^{۴۱} در کشورهای اروپایی نیز اگرچه چرخش و انتقال محلی این ویروس گزارش نشده اما تا تاریخ چهار آوریل ۲۰۱۷ میلادی، ۲,۱۳۰ مورد ابتلا به ویروس زیکا در کل اروپا از سوی ۲۱ کشور گزارش شده است که همگی در ماه‌های اخیر به محل‌های آلوده مسافرت داشته و سپس به کشورهای خود بازگشته‌اند.^{۴۲} همچنین هشت کشور اروپایی نیز آلودگی زنان باردار (مورد ۱۰۸) را به ویروس زیکا اعلام نموده‌اند.^{۴۲}

ویروس زیکا می‌تواند منجر به بروز بیماری هر چند خفیف در انسان شود. بیشتر افراد مبتلا فاقد علائم بالینی مشخص می‌باشند اما در صورت علامت‌دار بودن، فرد مبتلا به این ویروس دارای علائمی از جمله تب ($37/8^{\circ}\text{C}$ تا $38/5^{\circ}\text{C}$)، راش پوستی، کوئزکتیویت، درد عضلانی و مفصلی، بی‌حالی و سردرد می‌باشد.^{۴۳،۴۴} بیماری به‌طور معمول دو تا هفت روز به طول می‌انجامد.^{۴۱}

سندرم گیلن باره (Guillain-Barre syndrome) یک بیماری نادر و خودایمن می‌باشد که در آن دستگاه ایمنی فرد، سیستم اعصاب محیطی را مورد حمله قرار داده و موجب تخریب آن می‌گردد. عامل اصلی بروز سندرم گیلن باره هنوز به‌طور کامل مشخص نیست اما به‌طور معمول مشاهده شده که این بیماری به‌دنبال عفونت‌هایی مانند ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان (HIV)، ویروس تب دانگ و ویروس آنفلوانزا بروز می‌یابد.^{۴۵} امروزه با شیوع ویروس زیکا احتمال ارتباط آن با ایجاد این سندرم مطرح شده است. براساس آمار موجود در مناطقی که ویروس زیکا در حال گردش می‌باشد، ۱۷ کشور افزایش موارد بروز سندرم گیلن باره که حداقل همراه با یک مورد تایید آزمایشگاهی ابتلا

حتی در مادرانی که طی بارداری در تماس با ویروس قرار داشته‌اند منعی جهت شیردهی عنوان نموده است.^{۳۰}

پراکندگی جغرافیایی ویروس زیکا از زمان کشف آن در سال ۱۹۴۷ میلادی براساس پژوهش‌های سرولوژیک و اپیدمیولوژیک، محدود به مناطق حاره‌ای غرب آفریقا یعنی کشورهای نیجریه، سیرالئون، ساحل عاج، کامرون و سنگال، مرکز آفریقا یعنی کشورهای گابن، اوگاندا، جمهوری آفریقای مرکزی و آسیا یعنی کشورهای پاکستان، اندونزی، فیلیپین، مالزی، کامبوج و تایلند بوده است.^{۳۱،۳۲} ویروس زیکا از لحاظ سرولوژیک عضو گروه اسپوندونی (Spondweni) از فلاوی ویروس‌های منتقله از طریق پشه می‌باشد. مطالعات فیلوژنی، ویروس زیکا را به دو رده آفریقایی و آسیایی تقسیم نموده است: رده آفریقایی تا به حال هیچ گرایشی جهت انتشار در خارج قاره آفریقا از خود نشان نداده است، در مقابل به‌طور تقریبی تمام موارد گزارش‌شده ویروس زیکا در سرتاسر جهان طی اپیدمی‌های گذشته و حال حاضر مرتبط با رده آسیایی می‌باشد.^{۳۳-۳۵}

تحقیقات سرواپیدمیولوژیک در آفریقا نشان داده‌اند که شیوع ویروس زیکا در این قاره پیش از شیوع در جزیره یاپ در سال ۲۰۰۷ میلادی وجود داشته اما به دلایل نامشخص تنها موارد بسیار محدودی از آن گزارش گردیده است.^{۱۶} در ماه می سال ۲۰۱۵ میلادی اعلامیه‌ای از سوی دفتر منطقه‌ای قاره آمریکای سازمان بهداشت جهانی منتشر گردید که در آن کشور برزیل مواردی از تب و راش را در ایالت‌های شمالی خود ردیابی نمود که این امر حکایت از انتقال محلی ویروس بازیدید زیکا داشت.^{۳۶،۳۷} براساس آماری که در سال ۲۰۱۵ میلادی از سوی کشور برزیل ارائه گردید، تعداد موارد مشکوک به ویروس زیکا ۵۶,۳۱۸ مورد گزارش شد.^{۲۱} اما این در حالی است که وزارت بهداشت برزیل تعداد واقعی را حدود ۴۰۰,۰۰۰ تا ۱,۳۰۰,۰۰۰ نفر در سرتاسر این کشور برآورد نمود.^{۳۸} در کل قاره آمریکا بین سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۶ میلادی ۱۷۳,۳۴۷ فرد، ابتلا آن‌ها به ویروس زیکا تایید گردیده و ۱۵ مورد مرگ ناشی از عفونت با ویروس زیکا نیز گزارش شده است که براساس آمار، گسترش جغرافیایی این ویروس در سطح این قاره از سال ۲۰۱۵ میلادی به این سو شتاب بیشتری به خود گرفته است.^{۳۹،۴۰} تا دهم مارس ۲۰۱۷ میلادی در مجموع ۸۴ کشور در مناطق مختلف جهان چرخش و انتقال این ویروس به واسطه‌ی ناقل بندپا، از سال ۲۰۰۷ میلادی به این سو را گزارش

جدول ۱: دسته‌بندی نواحی تحت تاثیر زیکا^۴

طبقه‌بندی	دفتر ناحیه‌ای WHO	کشور / قلمرو	مجموع
دسته اول:	AFRO	گینه بیسائو، کیپ ورد، آنگولا	۳
نواحی با گزارش جدید یا گزارش دوباره از شیوع ویروس که هم‌اکنون نیز انتقال ویروس در آنها جریان دارد بدون وجود شواهدی مبنی بر گردش ویروس پیش از سال ۲۰۱۵ میلادی در آنها (۶۱ کشور)	AMRO/PAHO	آنتیگوآ و باربودا، گویان فرانسه، السالوادور، اکوادور، جمهوری دومینیک، آروبا، سنت وینسنت و گرنادین، ونزوئلا، گواتمالا، بونیر هلند، دومینیکا، گویان، بلیز، سورینام، ترینیداد و توباگو، هوندوراس، هائیتی، جزایر ویرجین بریتانیا، پاراگوئه، نیکاراگوئه، پاناما، بولیوی، کاستاریکا، کلمبیا، باربادوس، برزیل، مارتینیک، مکزیک، پرو، سنت بارتلمی، سنت مارتن، جامائیکا، آرژانتین، باهاما، جزایر کیمن، کوبا، کوراسائو، گرانادا، مونتسرات، پورتوریکو، سنت کیتس و نویس، سنت لوسیا، تورکس و کایکس، ایالات متحده آمریکا، جزایر ویرجین ایالات متحده، سنت مارتین، پاناما	۴۷
	SEARO	مالدیو	۱
	WPRO	ساموآی آمریکا، فیجی، تونگا، میکرونزی، جزایر مارشال، سنگاپور، ساموآ، پالائو، جزایر سلیمان، پاپوآ گینه نو	۱۰
دسته دوم:	SEARO	اندونزی، تایلند، بنگلادش	۳
نواحی که شواهدی مبنی بر چرخش ویروس پیش از سال ۲۰۱۵ میلادی در آنها وجود داشته و اکنون نیز انتقال در آنها جریان دارد (۱۸ کشور)	AFRO	گابن، اوگاندا، سنگال، نیجریه، ساحل عاج، جمهوری آفریقای مرکزی، کامرون، برونزی، بورکینافاسو	۹
	WPRO	مالزی، فیلیپین، ویتنام، جمهوری دموکراتیک خلق لائوس، کامبوج	۵
	PAHO/AMRO	هائیتی	۱
دسته سوم:	PAHO/AMRO	جزیره ایستر شیلی	۱
نواحی با انتقال متناوب و پتانسیل انتقال در آینده (پنج کشور)	WPRO	جزایر کوک، پلی‌نزی فرانسه، وانواتو، کالدونیای جدید	۴
دسته چهارم:	AFRO	بنین، بوتسوانا، چاد، کومور، کنگو، جمهوری دموکراتیک کنگو، گینه استوایی، اریتره، گامبیا، غنا، گینه، کنیا، لیبیا، ماداگاسکار، مالاوی، مالی، موزامبیک، نامیبیا، نیجر، رواندا، سیشل، سیرالئون، آفریقای جنوبی، سودان جنوبی، توگو، جمهوری متحد تانزانیا، زامبیا، زیمبابوه سائوتومه و پرنسیپ، رئونیون، مایوت، موریس	۳۳
نواحی دارای وکتور مناسب اما بدون مستندات مبنی بر انتقال در گذشته یا در حال حاضر (۶۴ کشور)	PAHO/AMRO	اروگوئه	۱
	EMRO	جیبوتی، مصر، عمان، پاکستان، عربستان سعودی، سومالی، سودان، یمن	۸
	EURO	گرجستان، فدراسیون روسیه، مادیرا پرتغال، ترکیه	۴
	SEARO	بوتان، هندوستان، میانمار، نپال، سریلانکا، تیمور شرقی	۶
	WPRO	استرالیا، برونی، چین، جزیره کریسمس، گوام، کیریباتی، نانورو، نیوی، جزایر ماریانای شمالی، توکلائو، تووالو، والیز و فاتونا	۱۲

مادرزادی آن‌ها با ویروس زیکا از طریق روش‌های مختلف تشخیصی تایید شده است.^{۵۵} کشور پلی‌نزی فرانسه نیز افزایش غیرعادی موارد ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادانی که در حد فاصل ماه‌های مارس تا می ۲۰۱۵ میلادی، همزمان با شیوع ویروس زیکا در این کشور، متولد شدند را گزارش نمود که به‌صورت هشت مورد تایید شده میکروسفالی بود.^{۴۰} در شرایطی که موارد سالانه میکروسفالی در این کشور پیش از شیوع زیکا، صفر تا دو مورد بود.^{۴۰} همچنین کشورهای دیگری نیز مواردی از میکروسفالی و یا ناهنجاری‌های مادرزادی مرتبط با ویروس زیکا را گزارش نموده‌اند.^{۴۱}

همواره یافتن رابطه علیتی میان یک عامل و یک بیماری امری چالشی و نیازمند شواهد محکم و کافی می‌باشد. شواهد مبنی بر رابطه علیتی ویروس زیکا و میکروسفالی تلفیقی از یافته‌های اپیدمیولوژیک (افزایش بروز میکروسفالی همزمان با افزایش شیوع ویروس زیکا در مناطق آلوده)،^{۵۶-۵۹} یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی یعنی افزایش ناهنجاری‌های مادرزادی و تایید عفونت با ویروس هم در مادران و هم در نوزادان زنده و فوت شده، همچنین انتقال ویروس زیکا از طریق جفت از مادر به جنین می‌باشد. در مورد چگونگی انتقال از جفت، مطالعات مختلفی صورت گرفته است که درگیری مستقیم جفت با ویروس و در نتیجه آسیب به آن را نشان داده است.^{۶۰-۶۱} در مورد چگونگی انتقال ویروس از طریق جفت و در نتیجه بروز میکروسفالی دو فرضیه مطرح می‌باشد. فرضیه اول، عبور مستقیم ویروس از جفت بوده به گونه‌ای که جفت نقش یک گذرگاه را ایفا می‌نماید. اما فرضیه دوم عنوان می‌دارد که تکثیر ویروس درون سلول‌های جفت منجر به تغییر در الگو بیانی مولکول‌های مختلف در سلول‌های جفت شده و این تغییرات، نه خود ویروس، در نهایت منجر به میکروسفالی می‌گردند.^{۶۱} نقطه اشتراک این دو فرضیه زمان ایجاد میکروسفالی می‌باشد که هر دو بر سه ماه اول بارداری تاکید دارند.^{۶۱} هر یک از این فرضیه‌های مطرح‌شده جهت اثبات نیاز به دلایل علمی و موثق بیشتری دارند. به‌علاوه از آنجایی که در بررسی مایع آمنیوتیک برخی مادران، IgM اختصاصی ویروس زیکا ردیابی گردیده، با اشاره به این نکته که این آنتی‌بادی به‌علت ساختار خاص و نبود گیرنده توانایی عبور از جفت را ندارد، به‌طور تقریبی با اطمینان می‌توان عنوان داشت که انتقال ویروس در این مادران طی دوران بارداری و نه در زمان وضع حمل (از طریق کانال زایمان) صورت گرفته است.^{۶۲}

فرد مبتلا به سندرم گیلن باره به عفونت زیکا بوده را گزارش نموده‌اند. در عین حال هفت کشور نیز اگر چه بروز حداقل یک مورد تاییدشده گیلن باره به‌دنبال عفونت زیکا را گزارش نموده‌اند اما بروز موارد سندرم گیلن باره در این کشورها افزایش نیافته است.^{۴۱} در سال ۲۰۱۵ میلادی در مجموع، ۱,۷۰۸ مورد مشکوک سندرم گیلن باره در سرتاسر برزیل ثبت شده است که در مقایسه با تعداد ۱,۴۳۹ مورد در سال ۲۰۱۴ میلادی افزایشی ۱۹ درصدی را نشان می‌دهد. همچنین براساس آمار ارایه‌شده از اول فوریه تا می ۲۰۱۶ میلادی افزایش ۲۲ درصدی موارد سندرم گیلن باره نسبت به مدت زمان مشابه سال پیش از آن مشاهده می‌شود.^{۴۰،۴۱} در زمان شیوع این ویروس در جزایر پلی‌نزی فرانسه در سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ میلادی نیز مواردی از افزایش بروز سندرم گیلن باره در این مناطق به‌صورت ۴۲ مورد قطعی سندرم گیلن باره مرتبط با عفونت زیکا گزارش گردید.^{۴۰} سوالاتی که در این زمینه مطرح می‌گردد این است که آیا میان شیوع ویروس زیکا و سندرم گیلن باره ارتباطی وجود دارد؟ و در صورت وجود، این ارتباط چگونه می‌باشد؟ در مورد سوال اول براساس مطالعات اپیدمیولوژیک، مشخص شده در مناطقی که شیوع ویروس زیکا وجود داشته میزان بروز سندرم گیلن باره نیز افزایش یافته و با کاهش شیوع نیز موارد بروز سندرم کاهش یافته است. به‌علاوه در مطالعه‌ای که به‌صورت مورد-شاهد (Case-Control) صورت گرفته ارتباط قوی بین شیوع ویروس زیکا و بروز سندرم گیلن باره مشاهده و گزارش شده است.^{۵۰-۴۷} اما در مورد سوال دوم کمی ابهام وجود دارد به گونه‌ای که برخی از مطالعات بر اساس شواهد بیوانفورماتیکی و شباهت میان پروتئین‌های انسانی و ویروسی (نه شواهد بالینی) سندرم گیلن باره را ناشی از یک بیماری خودایمن به‌دنبال عفونت زیکا و تداخل در سیستم ایمنی دانسته‌اند. در مقابل برخی مطالعات دیگر بر پایه روش‌های آزمایشگاهی و بالینی تاثیر مخرب ویروس زیکا را بر سلول‌های پیش‌ساز عصبی نشان داده‌اند.^{۵۳-۵۱} دومین ناهنجاری که همزمان با افزایش شیوع ویروس زیکا میزان بروز آن افزایش یافته میکروسفالی (Microcephaly) می‌باشد. میکروسفالی بیماری نادری است که در آن محیط سر نوزاد کمتر از میانگین قابل انتظار متناسب با سن و جنس وی می‌باشد.^{۵۵} از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۱۷ میلادی کشور برزیل نزدیک به ۱۳,۹۱۴ مورد مشکوک به میکروسفالی و ناهنجاری‌های مرتبط با سیستم اعصاب مرکزی را گزارش نموده است.^{۵۵} که از این تعداد، ۲,۷۷۵ مورد عفونت

افزایش دهد.^{۷۰} در برخی از پژوهش‌های صورت گرفته نیز خود ویروس زیکا ۴ روز و ژنوم آن نیز حدود ۲۸ روز پس از بروز علائم بالینی در نمونه‌ی مایع منی فرد مبتلا ردیابی گردیده است.^{۷۳،۷۳} شایان ذکر است که هیچ‌گاه نمی‌توان نمونه‌های ادرار، بزاق و یا مایع منی را به‌تنهایی جهت تشخیص مورد استفاده قرار داد و نباید آن‌ها را جایگزین نمونه سرم نمود بلکه باید از آن‌ها به‌عنوان نمونه‌های کم‌کننده جهت تایید و یا افزایش دقت ردیابی استفاده نمود.

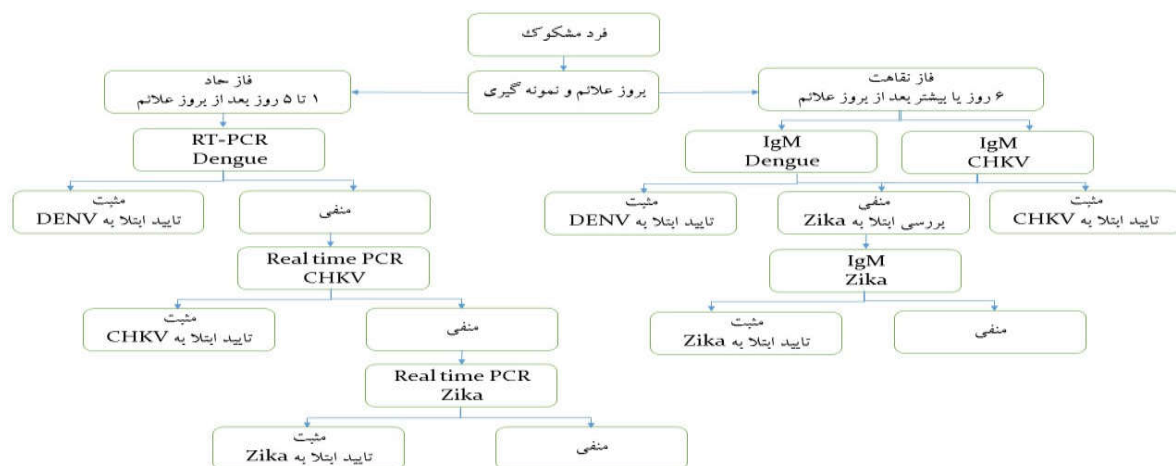
امکان ردیابی IgM اختصاصی ویروس زیکا از روز پنجم بروز علائم بالینی با استفاده از روش‌های الیزا و ایمونوفلورسنت تا حدود سه ماه وجود دارد. آنتی‌بادی IgG نیز حدود ۱۰ روز بعد در افرادی که تا به حال برخوردی با یکی از اعضای خانواده فلاوی ویریده نداشته‌اند ظاهر می‌شود و تا ماه‌ها و سال‌ها قابل ردیابی می‌باشد.^{۷۷،۷۸،۸۰،۸۱} تفسیر تست‌های سرولوژیک در جهت تشخیص ویروس زیکا اهمیت بسیار دارد. عفونت پیشین فرد با یکی از اعضای خانواده فلاوی ویریده به‌ویژه ویروس‌های تب زرد، تب دانگ و تب غرب رود نیل می‌تواند امکان وقوع واکنش‌های متقاطع را در فرد مبتلا افزایش دهد. اگر چه روش کاهش تشکیل پلاک به‌عنوان یک روش کارآمد جهت ردیابی IgG زیکا توصیه شده اما مواردی از بروز واکنش‌های متقاطع مرتبط با این روش نیز گزارش گردیده است.^{۷۲} یکی از مهمترین محدودیت‌هایی که در ارتباط با تشخیص آزمایشگاهی ویروس زیکا وجود دارد ویرمی بسیار پایین (RNA copies/mL) $10^6 - 10^3$ آن و میزان بالا واکنش متقاطع بوده که جهت تایید نیازمند انجام تست‌های خنثی‌سازی می‌باشد.^{۷۲}

ویروس زیکا جزو دسته پاتوژن‌های با ایمنی زیستی (Biosafety) سطح دو طبقه‌بندی می‌گردد. به‌طور معمول جهت غیر فعال نمودن فلاوی ویروس‌ها از دمای 56°C به‌مدت حداقل ۳۰ دقیقه، $\text{pH} < 6$ ، اشعه گاما، U.V، سدیم هیپوکلراید ۱٪، گلو تارآلدئید ۲٪ و اتانول ۷۰٪ استفاده می‌گردد.^{۶۹،۶۸} تاکنون هیچ‌گونه ضدعفونی‌کننده اختصاصی جهت غیر فعال نمودن ویروس زیکا ارایه نشده است.^{۱۸}

کیت‌های تجاری تشخیصی مختلفی تحت فرآیندهای گوناگون تولید و کنترل کیفی قرار دارند و برخی از آن‌ها نیز وارد بازار شده‌اند ولی هنوز حساسیت و اختصاصیت این کیت‌ها به‌طور کامل مورد تایید قرار نگرفته است.^{۱۸} با این وجود یکی از روش‌های تشخیص آزمایشگاهی عفونت با ویروس زیکا، ردیابی حضور RNA آن در سرم با استفاده از روش مولکولی RT-PCR می‌باشد.^{۷۰} توصیه می‌شود که نمونه‌های سرم جهت ردیابی RNA ویروس در پنج روز اول بروز علائم گردآوری گردد تا شانس ردیابی ویروس افزایش یابد.^{۵۱} امکان ردیابی RNA ویروس زیکا در نمونه‌های ادرار افراد مشکوک تا حدود ۲۰ روز پس از بروز علائم بیماری وجود دارد و این در حالی است که پس از گذشت هفت تا ۱۰ روز از بروز علائم بیماری امکان ردیابی RNA ویروس در سرم وجود ندارد.^{۷۳،۷۱} مزیت قابل توجه نمونه‌های ادرار نسبت به نمونه‌های سرم میزان بار ویروسی و ماندگاری بیشتر بوده که همین امر امکان ردیابی و شناسایی این ویروس در ادرار را در مقایسه با سرم در مرحله حاد بیماری افزایش می‌دهد.^{۷۱} امکان استفاده از نمونه بزاق نیز جهت ردیابی RNA ویروس زیکا وجود دارد.^{۷۰} اما بر خلاف نمونه ادرار، نمونه بزاق نمی‌تواند طول دوره ردیابی ویروس را

جدول ۲: زمان ردیابی ویروس زیکا و میزان بار RNA ویروسی در نمونه‌های افراد آلوده

نوع نمونه	زمان ردیابی (روز)		بار RNA ویروسی copies/ml	جداسازی ذره با قابلیت تکثیر	منبع
	پیش از بروز علائم	پس از بروز علائم			
خون	۲ تا ۳	۱۱	تا $10^6 \times 1$	+	۲۷
ادرار	-	۱۰ تا ۲۲	تا $10^6 \times 22-0.7$	+	۷۵ و ۷۴ و ۷۱
بزاق	-	۲ تا ۲۹	تا $10^6 \times 3$	+	۷۶ و ۷۱ و ۷۰
مایع منی	-	۲۱ تا ۶۲	تا $10^6 \times 1$	+	۷۷ و ۷۳ و ۲۳
شیر	-	۳ تا ۸ روز پس از زایمان	تا $10^6 \times 2$	+	۷۹ و ۷۸



نمودار ۱: الگوریتم ارایه شده از سوی سازمان بهداشت جهانی جهت تشخیص آزمایشگاهی ویروس زیکا^{۷۲}

مقابله احتمالی با شیوع این ویروس نمی‌باشد. با وجود نبود ناقل اصلی این ویروس در کشور اما با توجه به اینکه این ویروس دارای توانایی بسیار بالایی جهت تطابق با ناقلین جدید و همچنین محیط‌های جدید می‌باشد^{۸۵} و از آنجایی که این ویروس تهدیدکننده نسل آینده کشور بوده و می‌تواند منجر به صدمات اجتماعی و از دست رفتن بخش مهمی از سرمایه‌های فکری کشور و همچنین تحمل بار مالی هنگفتی جهت نگهداری کودکان مبتلا به میکروسفالی بر نظام بهداشتی کشور گردد بنابراین مهمترین اقدامی که در این زمینه می‌تواند صورت گیرد شناسایی ناقلین احتمالی موجود در بوم‌های مختلف کشور و سپس اقدامات کنترلی و پاکسازی در ارتباط با آنها می‌باشد.

با وجود تحقیقات صورت گرفته هنوز نقاط تاریکی در ارتباط با ویروس زیکا مطرح می‌باشد که روشن و مشخص نیست، سولاتی مانند احتمال بروز ناهنجاری در جنین پس از ابتلا مادر به ویروس زیکا چقدر است؟ و آیا آلودگی مادر به صورت قطع منجر به میکروسفالی در نوزاد شده و یا می‌توان با مراقبت‌های درمانی و دارویی در صورت وجود، مانع از انتقال ویروس از مادر به جنین شد؟ یا طول مدت زمان دقیقی که مردان می‌توانند ویروس زیکا را از طریق رابطه جنسی به شریک خود منتقل کند چقدر می‌باشد؟

تاکنون هیچ‌گونه واکسن موثری جهت جلوگیری از ابتلا افراد به ویروس زیکا که دارای تایید مراجع سلامت باشد ارایه نگردیده است.^{۸۳} اگرچه که تلاش‌ها جهت تولید واکسن موثر همچنان ادامه دارد. به‌تازگی پژوهش‌گران در پژوهش‌های خود به این نتیجه دست یافته‌اند که داروی سوفوسبوویر (Sofosbuvir) که در اصل جهت درمان HCV مورد استفاده قرار می‌گیرد در شرایط آزمایشگاهی (In Vitro) مانع از تکثیر ویروس زیکا گردیده و در مدل حیوانی نیز (Animal model) مانع از اثرات مرگ‌بار به‌واسطه ویروس زیکا می‌شود.^{۸۴} به‌طور کلی از لحاظ سطوح طبقه‌بندی پیشگیری مهمترین مرحله در جلوگیری از ابتلا فرد به ویروس زیکا، کنترل ناقل پشه و محدود کردن تماس فرد با پشه می‌باشد. به‌همین منظور توصیه می‌گردد افراد لباسی پوشیده بر تن داشته و یا از موادی که دافع حشرات می‌باشند استفاده نمایند.

تا زمان تدوین این مقاله هیچ‌گونه مورد مشکوک و یا مثبتی در ارتباط با ویروس زیکا در گذشته و در حال حاضر، چه به‌صورت وارداتی در نتیجه مسافرت به مناطق آلوده و چه به‌صورت انتقال محلی توسط مراجع رسمی از جمله وزارت بهداشت اعلام نگردیده است. اما این به معنا مصون بودن کامل ایران در مقابل این ویروس و رافع اقدامات جهت پیشگیری و فراهم نمودن شرایط و مواد جهت

References

- World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. 2016 Feb 01 [cited 2016 Feb 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergencycommittee-zika/en>.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46(5):509-20.
- Smithburn KC. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *J Immunol* 1952;69(2):223-34.
- Macnamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1954;48(2):139-45.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360(24):2536-43.
- Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet* 2014;384(9954):1571-2.
- Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch* 1973;43(4):315-9.
- 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, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14(8):1232-9.
- Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol* 1998;72(1):73-83.
- Cook S, Holmes EC. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Arch Virol* 2006;151(2):309-25.
- Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet* 2015;386(9990):243-4.
- Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46(5):521-34.
- Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, Ba Y, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PLoS One* 2014;9(10):e109442.
- Ayres CF. Identification of Zika virus vectors and implications for control. *Lancet Infect Dis* 2016;16(3):278-9.
- Akoua-Koffi C, Diarrassouba S, Béné VB, Ngbichi JM, Bozoua T, Bosson A, et al. Investigation surrounding a fatal case of yellow fever in Cote d'Ivoire in 1999. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94(3):227-30.
- Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)* 1979;83(2):213-9.
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18(3):411-5.
- Charrela RN, Leparco-Goffart I, Pasc S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reuskens C. State of knowledge on Zika virus for an adequate laboratory response. *Bull World Health Org*; 2016.
- Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(8):e2348.
- Chouin-Carreira T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goinin 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.
- World Health Organization. Zika Outbreak: WHO's Global Emergency Response Plan [Internet]. 2016 Mar 03 [cited 2016 Mar 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204420/1/ZikaResponseFramework_JanJun16_eng.pdf?ua=1.
- Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17(5):880-2.
- 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.
- Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male sexual transmission of Zika Virus-Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:372-4.
- Center for Disease Prevention and Control. Understanding Zika Virus Test Results [Internet]. 2016 Dec 09 [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/testresults-men-fs.pdf>.
- Center for Disease Prevention and Control. Understanding Zika Virus Test Results [Internet]. 2016 Dec 09 [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/testresults-women-fs.pdf>.
- Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance* 2014;19(14):6-8.
- Center for Infectious Disease Research and Policy. Brazil confirms blood-transfusion Zika; PAHO calls for global support [Internet]. 2016 Feb 04 [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://www.cidrap.umn.edu/newserspective/2016/02/brazil-confirms-blood-transfusion-zika-paho-calls-global-support>.
- Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Prinzo ZW et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily fluids: a systematic review. *Bull World Health Organ*. E-pub: 2 May 2016.
- World Health Organization. Infant feeding in areas of Zika virus transmission [Internet]. 2016 Jun 29 [cited 2016 Dec 04]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204473/1/WHO_ZIKV_MOC_16.5_eng.pdf?ua=1.
- Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ghazi R, Amer T. A sero-epidemiological survey for Bunyaviridae and certain other arboviruses in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;77(4):446-50.
- Robin Y, Mouchet J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1975;68(3):249-58.
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2636.
- Haddock AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(2):e1477.
- Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, Boubis L, Leparco-Goffart I, de Lamballerie X. Complete coding sequence of Zika virus from a French polynesia outbreak in 2013. *Genome Announc* 2014;2(3).
- Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanjji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 2016 16;387(10015):227-8.
- Pan American Health Organization, WHO, Regional Office for the Americas. Zika virus infection [Internet]. 2015 [cited 2016 Feb 02]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075=en.
- World Health Organization. Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barre syndrome [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204609/1/zikasitrep_10Mar2016_eng.pdf?ua=1.

39. Pan American Health Organization, WHO, Regional Office for the Americas. Zika Cumulative Case [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2016 Dec 05]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37143&lang=en.
40. Pan American Health Organization, WHO, Regional Office for the Americas. Cumulative Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas, 2015-2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 May 10]. Available from: http://ais.paho.org/phis/viz/ed_zika_cases.asp.
41. World Health Organization. Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/10-march-2017/en/>.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Zika epidemic and associated severe outcomes: ECDC publishes updated risk assessment [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 05]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-zika-virus-disease-epidemic-10th-update-4-april-2017>
43. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1347-50.
44. Simpson DI. Zika Virus Infection in Man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1964;58:335-8.
45. World Health Organization. Guillain-Barré syndrome Fact sheet [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-bare-syndrome/en>.
46. World Health Organization. Countries and territories with autochthonous transmission in the Americas reported in 2015-2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 Dec 05]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=35221&lang=en.
47. dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika virus and the Guillain-Barré syndrome: case series from seven countries. *N Engl J Med* 2016;375(16):1598-601.
48. Frontera JA, da Silva IR. Zika getting on your nerves? the association with the Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2016;375(16):1581-2.
49. 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.
50. Cao-Lorreau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* 2016;387(10027):1531-9.
51. Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: from microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmun Rev* 2016;15:801-8.
52. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* 2016;18:587-90.
53. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science* 2016;352(6287):816-8.
54. World Health Organization. Microcephaly Fact sheet [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 02]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/en>.
55. Pan American Health Organization, WHO, Regional Office for the Americas. Countries and territories with autochthonous transmission in the Americas reported in 2015-2017 [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 05]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&lang=en.
56. Burke RM, Pandya P, Nastouli E, Gothard P. Zika virus infection during pregnancy: what, where, and why? *Br J Gen Pract* 2016;66(644):122-3.
57. Pan American Health Organization, WHO. Epidemiological Alert, Increase of Microcephaly in the Northeast of Brazil 2015 [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 06]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32285&lang=en.
58. Pan American Health Organization, WHO. Neurological Syndrome, Congenital Malformations, and Zika Virus Infection, Implications for Public Health in the Americas [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 06]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32396&lang=en.
59. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de, et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6-7.
60. de Araújo TV, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo AP. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(12):1356-63.
61. Tabata T, Petitt 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.
62. Mysorekar IU, Diamond MS. Modeling Zika virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2016;375(5):481-4.
63. 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.
64. Noronha Ld, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016;111(5):287-93.
65. Adibi JJ, Marques ET, Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Lancet* 2016;387(10027):1587-90.
66. Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, Gil LH, Marques ET. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. *Lancet* 2016;387(10030):1811-2.
67. Fang Y, Brault AC, Reisen WK. Comparative thermostability of West Nile, St. Louis encephalitis, and western equine encephalomyelitis viruses during heat inactivation for serologic diagnostics. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(5):862-3.
68. Gollins SW, Porterfield JS. The uncoating and infectivity of the flavivirus West Nile on interaction with cells: effects of pH and ammonium chloride. *J Gen Virol* 1986;67(9):1941-50.
69. Musso D, Richard V, Broult J, Cao-Lorreau VM. Inactivation of dengue virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. *Transfusion* 2014;54(11):2924-30.
70. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lorreau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53-5.
71. 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.
72. World Health Organization. Zika virus (ZIKV) Surveillance in the Americas: Recommendations for laboratory detection and diagnosis [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 02]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30176&lang=en.
73. Hearn PT, Atkinson B, Hewson R, Brooks T. Identification of the first case of imported Zika fever to the UK: A novel sample type for diagnostic purposes and support for a potential non-vectorborne route of transmission. *Am J Trop Med Hyg Suppl* 2014;91(5):62-3.
74. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(10).
75. Rozé B, Najjoulah F, Fergé JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(9).

76. Maria AT, Maquart M, Makinson A, Flusin O, Segondy M, Leparco-Goffart I, et al. Zika virus infections in three travellers returning from South America and the Caribbean respectively, to Montpellier, France, December 2015 to January 2016. *Euro Surveill* 2016;21(6).
77. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016;16(4):405.
78. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Hugon E, Descoux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016;387(10023):1051.
79. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13).
80. Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2000;38(5):1827-31.
81. Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol* 2000;38(5):1823-6.
82. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparco-Goffart I, Lastere S, Valour F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome: case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* 2014;19(9).
83. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus, Prevention [Internet]. 2016 Mar 03 [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>.
84. Bullard-Feibelman KM, Govero J, Zhu Z, Salazar V, Veselinovic M, Diamond MS. The FDA approved drug sofosbuvir inhibits Zika virus infection. *Antiviral Res* 2016;137:134-40.
85. Freire CCM, Iamarino A, Neto DFL, Sall AA, Zanotto PMA. Spread of the pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. *BioRxiv* 2015;032839.

A review on Zika virus, a re-emerging arbovirus: review article

Farshad Khodakhah M.Sc.
Candidate
Talat Mokhtari Azad D.V.M.,
M.P.H., Ph.D.*

Department of Virology, School of
Public Health, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Virology, School of Public Health,
Tehran University of Medical Sciences
Poursina St., Ghods St., Keshavarz Blvd.,
Tehran, Iran.
Tel: +98 21 88962343
E-mail: mokhtari@tums.ac.ir

Abstract

Received: 20 May 2017 Revised: 27 May 2017 Accepted: 21 Jan. 2018 Available online: 30 Jan. 2018

Before the recent outbreaks of Zika virus, few people have ever heard of its name. Even virologists had paid little attention to this member of the *Flaviviridae* family. Hence, up to January 2016, only 269 articles about Zika virus had been indexed in PubMed compared to the 9187 articles related to dengue virus. However, declaration of the World health organization (WHO) about the global Zika virus spreading, which has been associated with birth defects and some neurological problems, diverted more attention to this forgotten virus. Afterwards, the virus hit the headlines and became a research interest. Since then, up to 9 August 2017, the number of Zika related articles indexed in PubMed reached to 3214. Zika virus is a re-emerging arbovirus. The First detection of Zika virus was in Uganda in 1947. It belongs to the *Flavivirus* genus in the *Flaviviridae* family. Zika can typically cause a mild and self-limiting disease in a healthy person. However, in pregnant women, it might cause birth defects and occasionally it can be associated with peripheral neuropathy such as Guillain-Barre syndrome. Although many research have been conducted to find out the casual link between this virus and these disorders but this relationship is still dim and controversial. Considering its recent epidemics in 2015 and 2016 the geographical distribution of Zika virus seems to expand all over the world progressively. Interaction between virus and vector is dynamic. Variety of competent vectors and adaptability of virus to new arthropod vectors are the two major factors for this process. According to the last report published by WHO, 84 countries/territories in five continents have reported the circulation of Zika virus in their area. In the recent outbreak, WHO regional office in our region (EMRO) have reported no case of Zika virus transmission from this region. Nonetheless, because specific and competent vectors exist in some countries, this region has a potential of epidemic risk. Until now we have neither autochthonous nor imported case of Zika virus in our country but we should prepare for any unexpected situation. In this review, we will discuss new findings about the history, virological features, vectors, transmission routes and epidemiological aspects as well as laboratory diagnosis of Zika virus. In addition, the epidemiology of this virus in Iran will be discussed.

Keywords: arbovirus, congenital abnormalities, epidemiology, nervous system diseases, Zika virus.