

Što znamo o zika virusu?

What do we know about Zika virus?

Matija Pilaš¹, Ivica Pavić^{2*}

¹Katedra za zarazne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

²Klinika za infektivne bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

Sažetak. Zika virus (ZIKV) pripadnik je porodice *Flaviviridae*. Širi se ubodom inficiranog komarca roda *Aedes*, spolnim putem, s majke na fetus, te iznimno direktnim krvnim prijenosom. ZIKV uzrokuje blagu kliničku sliku, popraćenu nespecifičnim simptomima, a liječenje je simptomatsko. ZIKV se dijagnosticira pomoću molekularnih i seroloških metoda. Infekcija se povezuje s pojavom mikrocefalije u novorođenčadi inficiranih majki te s povećanim rizikom od pojave Guillain-Barréova sindroma. Mjere prevencije infekcije uključuju minimiziranje kontakta s komarcima, prakticiranje sigurnih spolnih odnosa i kontrolu darovane krvi prije transfuzije. Ne postoji djelotvorno cjepivo protiv ZIKV-a, ali nekoliko cjepiva u fazi je ispitivanja.

Ključne riječi: Guillain-Barréov sindrom; mikrocefalija; zika virus

Abstract. Zika virus is a member of the *Flaviviridae* family. It is primarily spread via infected *Aedes* mosquitoes, sexual contact, and from the mother to the foetus, while direct transmission by blood is exceptional. ZIKV causes a mild illness characterized by non-specific symptoms. Treatment is limited to symptomatic therapy. ZIKV is diagnosed using molecular or serologic methods. ZIKV infection is associated with microcephaly of infants born to infected mothers and an increased risk of Guillain-Barré syndrome. Prevention measures include minimizing contact with mosquitoes, practising safe sex and control of donated blood. There are no ZIKV vaccines, but several are undergoing trials.

Key words: Guillain-Barré syndrome; microcephaly; Zika virus

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Ivica Pavić, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: ivica.pavic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

POVIJEST ZIKA VIRUSA

Zika virus (ZIKV) pripadnik je porodice *Flaviviridae*. Prvi je puta izoliran 1947. godine iz seruma febrilnog rezus majmuna u šumi Zika u današnjoj Ugandi. Godinu dana kasnije, virus je izoliran iz komaraca vrste *Aedes africanus* ulovljenih u istoj šumi, po kojoj je naposljetku i dobio ime¹. Prve infekcije u ljudi dokazane su 1952. godine u Ugandi i Tanzaniji. Tijekom sljedećih desetljeća prati se širenje virusa u zapadnu Afriku i u ekvatorijalnu Aziju. Prva epidemija izbila je tek 2007. godine na pacifičkom otoku Yap². Godine 2013. i 2014. dolazi do pojave epidemija i na drugim pacifičkim otocima (Uskrnim otocima, Cookovu otočju, Novoj Kaledoniji i Francuskoj Polineziji). U središte pozornosti ZIKV dolazi 2015. godine kada izbija velika epidemija u sjeveroistočnom Brazilu, koja se brzo proširila na dijelove Srednje i Južne Amerike³. Do sada se u sklopu te epidemije virus proširio na 56 zemalja (većinom na zemlje Južne Amerike i Pacifika, ali i na SAD i neke afričke države), a za još 7 zemalja postoji sumnja da je uspostavljena endemska transmisija virusa⁴.

NAČINI PRIJENOSA

Vektorski prijenos

ZIKV primarno se prenosi komarcima i to pripadnicima roda *Aedes*, što je potvrđeno izolacijom virusa iz uzoraka komaraca još 1948. godine, a i u kasnijim izolacijama^{1,5}. Glavni vektor u sadašnjoj epidemiji na zapadnoj hemisferi jest vrsta *Ae. aegypti* koja je vrlo rasprostranjena na zahvaćenom području, a važan je vektor i u prijenosu virusa denge i žute groznice^{6,7}. Pored primarnog prijenosa ZIKV-a ubodom inficiranog komarca, virus se može prenijeti na čovjeka i bez komarca kao vektora i to spolnim putem, putem krvi i vertikalnim prijenosom.

Spolni prijenos

Postoje dokazi da se ZIKV prenosi spolnim putem, uključujući vaginalni, analni i oralni spolni odnos. Većina opisanih prijenosa bili su s muškarca na ženu, međutim, opisani su i prijenosi sa žene na muškarca te s muškarca na muškarca⁸⁻¹¹. U nekim slučajevima bila je utvrđena prisutnost krvi u spermi, ali ne i u svim, što upućuje da hematosp

permija nije nužan faktor kod spolnog prijenosa ZIKV-a. Nadalje, ZIKV ribonukleinska kiselina (RNK) može se detektirati u sjemenjnoj tekućini i 6 mjeseci od početka bolesti, kada više nije detektabilna u krvi. Količina virusa u sjemenjnoj tekućini može biti višestruko veća od one u krvi ili urinu^{12,13}. U radu Mansuya i sur. pokazana je 100.000 puta veća količina ZIKV-a u sjemenjnoj tekućini u usporedbi s krvlju i urinom bolesnika čija je bolest trajala dulje od 2 tjedna¹⁴. U vaginalnom sekretu ZIKV RNK je detektiran za vrijeme simpto-

Za rapidno širenje ZIKV-a u trenutnoj epidemiji zaslužni su komarci iz roda *Aedes*, a prvenstveno vrsta *Ae. Aegypti* koja je raširena diljem tropskih i subtropskih dijelova Afrike, Azije i Južne Amerike. Ova vrsta živi u bliskom kontaktu s ljudima i u urbanim sredinama, što je čini idealnim prenositeljem infekcija.

matske faze bolesti¹⁵, kao i 14 dana od početka bolesti, kada se više nije detektirao u krvi ili urinu¹⁶. ZIKV je detektiran i u slini i 3 mjeseca od početka bolesti, a zbog velikog izlaganja slini tijekom spolnog odnosa ona može biti alternativni izvor virusa kod spolnog prijenosa^{17,18}.

Prijenos krvlju

ZIKV je u serumu prisutan tijekom prvog tjedna bolesti, u punoj krvi je u nekim slučajevima ZIKV RNK detektabilna do 81 dan nakon početka bolesti¹⁹, dok se u trudnica može u serumu detektirati i nakon 3,5 mjeseca od početka bolesti²⁰. Lančana reakcija posredovana polimerazom i reverznom transkriptazom (RT-PCR; engl. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) učinjena na 1.505 uzoraka uzetih od darivatelja krvi u Francuskoj Polineziji za vrijeme epidemije ZIKV-a pokazala je da 2,8 % asimptomatskih osoba nosi ZIKV u krvi²¹. Slijedom navedenoga proizlazi mogućnost prijenosa infekcije transfuzijom krvi i krvnih pripravaka.

Vertikalni prijenos

Za vrijeme epidemije u Francuskoj Polineziji zabilježeno je nekoliko slučajeva perinatalnog prijenosa infekcije s majke na dijete. U dva slučaja koja su opisali Lastère i suradnici, RT-PCR metodom detektiran je ZIKV RNK u majčinom mlijeku,

ali nisu detektirane infektivne čestice virusa. Ipak, s obzirom na to da je za neke druge pripadnike roda *Flavivirus*, kao što su virus denge i virus Zapadnog Nila, dokazano da se prenose majčinim mlijekom, ovaj način prijenosa ne može se zanemariti ni kod ZIKV²². Zasad, međutim, ne postoje podaci o širenju ZIKV-a majčinim mlijekom te se dojenje potiče i u područjima zahvaćenim ovim virusom¹⁸.

Od svih tipova prijenosa ZIKV-a najviše se pozornosti pridaje prijenosu virusa s majke na dijete za

Trenutno ne postoji cjepivo protiv ZIKV-a, pa su mjere prevencije ograničene na prekidanje prijenosa virusa. Vektorski prijenos najlakše je spriječiti minimiziranjem kontakta ljudi s komarcima, posebice u urbanim sredinama. Spolni prijenos moguće je spriječiti prakticiranjem apstinencije ili pravilnim i redovitim korištenjem kondoma.

vrijeme trudnoće. Glavni razlog za to jest dvadeseterostruko povećanje broja prijavljenih slučajeva kongenitalnih anomalija (prvenstveno mikrocefalije) u Brazilu, koje se dogodilo istovremeno s pojavom epidemije ZIKV-om. Od studenog 2015. do lipnja 2016. godine prijavljeno je 8.301 slučaj mikrocefalije²³. Ipak, valja uzeti u obzir da je zasad potvrđeno samo 1.656 slučajeva, od čega je 255 dokazano povezano sa ZIKV infekcijom²⁴. Još uvijek ne postoje točni podaci o stopi fetomaternalne transmisije ZIKV-a. Prema matematičkom modelu koji se temelji na podacima prikupljenim tijekom epidemije u Francuskoj Polineziji, rizik od mikrocefalije kod infekcija trudnica u prvom trimestru iznosi 1 %, dok prema drugom modelu, temeljenom na podacima skupljenim o epidemiji u sjeveroistočnom Brazilu, postoji rizik od čak 46,7 %²³. Velika razlika između ova dva modela ukazuje na to da je potrebno još mnogo istraživanja kako bi se utvrdio stvarni rizik od mikrocefalije. Nadalje, ovi modeli nisu ispitivali učestalost drugih kongenitalnih anomalija koje se povezuju sa ZIKV infekcijom.

KLINIČKA SLIKA ZIKV INFEKCIJE

U većini slučajeva ZIKV infekcija jest blaga, samooograničavajuća bolest. Štoviše, samo 20 – 25 %

inficiranih osoba razvije kliničke simptome bolesti i to 2 – 14 dana nakon uboda komarca^{2,18,25}. Simptomi i znakovi ZIKV infekcije nespecifični su i uključuju kratkotrajne febrilitete, do maksimalno 38,5 °C, praćene makulopapuloznim osipom uz svrbež, konjunktivitisom i artralgijom (posebice malih zglobova). Drugi simptomi uključuju glavobolju, bolove u mišićima, hematospermiju, slabost, potkožna krvarenja, retroorbitalni bol i prolaznu gluhoću^{25,26}. Simptomi bolesti nestaju kroz 2 – 7 dana. Biokemijski i hematološki parametri uglavnom su normalni ili pokazuju nespecifične upalne promjene (npr. blaga tranzitorna leukopenija i/ili neutropenija i/ili trombocitopenija, ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene koncentracije gama-glutamil transpeptidaze, laktat dehidrogenaze, feritina, fibrinogena i C-reaktivnog proteina)²⁵. Znakovi i simptomi ZIKV bolesti u djece ne razlikuju se od bolesti u odraslih osoba². Do sada nisu zabilježeni poremećaji u rastu i razvoju djece koja su se rodila zdrava i kasnije dobila ZIKV infekciju²⁵. Nakon preboljenja infekcije zaostaje doživotna imunost.

KOMPLIKACIJE ZIKV INFEKCIJE

Kongenitalna infekcija

Neke od tipičnih posljedica intrauterine infekcije ZIKV-om uključuju nisku porođajnu težinu, polihidramnion, anasarkui artrogripozou. Ipak, kongenitalna ZIKV infekcija najviše se povezuje s pojavom mikrocefalije i drugih neuroloških malformacija. Iako patogeneza neuroloških malformacija zasad još nije poznata, već pri prvoj izolaciji virusa u šumi Zika 1947. godine bila je očita njegova izrazita neurotropnost. Naime, virus je izoliran tako da je serum inficiranog majmuna injiciran u peritoneum ili mozak miševa. Svi miševi koji su primili serum intraperitonealno ostali su zdravi, a svi miševi koji su ga primili intracerebralno razvili su znakove bolesti¹. Moderna istraživanja na pilećim embrijima pokazala su da i pileći embriji inficirani ZIKV-om razvijaju anomalije središnjeg živčanog sustava, slične onima u ljudi²⁷. Nadalje, ZIKV RNK izoliran je izravno iz mozga mikrocefaličnog fetusa²⁸.

Guillain–Barréov sindrom

Još tijekom ZIKV epidemije u Francuskoj Polineziji 2013. i 2014. godine primijećena je povezanost ZIKV infekcije i pojave Guillain–Barréova sindroma

(GBS)²⁹. Za vrijeme te epidemije do ožujka 2014. godine, 8.200 ljudi zaraženo je ZIKV-om, a istovremeno s pojavom epidemije pratilo se dvadeseterostruko povećanje incidencije GBS-a. Ukupno su za vrijeme te epidemije zabilježena 42 slučaja GBS-a, a za 41 postoji serološki dokaz o preboljenoj ZIKV infekciji³⁰. No, RT-PCR metodom nije detektiran ZIKV niti u jednom od oboljelih, što upućuje na to da se GBS javlja nakon prestanka viremije. Ipak, klinički tijek GBS-a uzrokovanog ZIKV-om relativno je povoljan, pa se čak 57 % pacijenata moglo samostalno kretati tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice³⁰.

DIJAGNOSTIKA ZIKV-A

Sumnja na ZIKV infekciju postavlja se u bolesnika s tipičnim kliničkim manifestacijama i odgovarajućom epidemiološkom anamnezom, koja uključuje boravak u području s vektorskim prijenosom ZIKV infekcije ili prakticiranje nezaštićenih spolnih odnosa za vrijeme boravka u tom području^{4,9,18}. Definitivna dijagnoza infekcije postavlja se molekularnom i/ili serološkom dijagnostikom. Glavni uzorci za analizu jesu serum i urin, no postoje radovi koji pokazuju dulje persistiranje ZIKV RNK u punoj krvi i urinu negoli u serumu^{17,18,31}.

Kojom ćemo se dijagnostičkom metodom koristiti ovisi o vremenu trajanja infekcije. U prva dva tjedna definitivna dijagnoza postavlja se s pomoću RT-PCR metode detekcijom ZIKV RNK u serumu (ili punoj krvi) i urinu. Negativan rezultat ne isključuje dijagnozu, već zahtijeva izvođenje seroloških testova i dokaz specifičnih IgM protutijela. Pored ovog testa moguće je raditi i neutralizacijski test redukcije virusnih plakova. Ako infekcija traje dulje od 2 tjedna, dijagnostika ZIKV infekcije temelji se na dokazu specifičnih IgM protutijela u serumu. S obzirom na postojanje križne reakcije s protutijelima na druge flaviviruse, u područjima gdje su ovi virusi rašireni može doći do lažno pozitivnih rezultata kod testiranja na ZIKV. Zato se koristi potvrdno testiranje neutralizacijskim testovima²⁵.

LIJEČENJE ZIKV INFEKCIJE

Ne postoji specifična terapija ZIKV infekcije koja se najčešće prezentira kao blaga i samoograniča-

vajuća bolest. Za vrijeme epidemije na otoku Yap, kod 900 oboljelih nije bila zabilježena niti jedna hospitalizacija ili smrt². Stoga se liječenje primarno sastoji od simptomatskih mjera. Pojava eventualnih komplikacija, kao što je GBS, trebala bi se što prije prepoznati kako bi se u najkraćem mogućem roku započelo njihovo liječenje²⁵.

PREVENCIJA

S obzirom na to da se ZIKV prenosi uglavnom ubodom inficiranog komarca, osnovne mjere prevencije uključuju minimiziranje kontakata ljudi i komaraca. Među tim mjerama nalaze se eradicacija komaraca, posebice u blizini gusto naseljenih područja, poticanje korištenja repelelata i mreža za krevet te nošenje odjevnih predmeta koji pokrivaju što veću površinu tijela³¹.

S obzirom na mogući spolni način prijenosa virusa, nužna je edukacija pučanstva o mogućnosti zaraze i promocija korištenja kondoma ili apstinencije u epidemijskim područjima^{9,18,31}. Zbog transplacentarnog prijenosa virusa, preporučuje se izbjegavati začecje barem 6 mjeseci nakon infekcije spolnog partnera ili njegova povratka iz zahvaćenog područja. Preporučeno razdoblje u kojem bi žene koje su zaražene ili su boravile u zahvaćenom području trebale izbjegavati trudnoću je barem osam tjedana³². Ova razlika proizlazi iz činjenice da je ZIKV puno duže prisutan u sjemenjnoj tekućini negoli u drugim tjelesnim sekretima¹²⁻¹⁵. Nadalje, pažnja se mora pridodati i mogućem prijenosu krvlju, prvenstveno testiranjem darovane krvi na ZIKV²¹. Vezano uz darivanje hematopoetskih matičnih stanica, tkiva i gameta (ali ne i solidnih organa), američka Agencija za hranu i lijekove (FDA; engl. *Food and Drug Administration*) izdala je preporuku da se živi darivatelji izuzmu od darivanja organa 6 mjeseci nakon infekcije ZIKV-om ili boravka, odnosno nezaštićenog spolnog odnosa, u zahvaćenom području. Preminuli darivatelji koji su imali ZIKV infekciju prije 6 mjeseci također se smatraju neprikladnima za darivanje³³.

ZIKV CJEPIVO

Dosad nije razvijeno cjepivo koje bi spriječilo ZIKV infekciju, ali postoje dva cjepiva koja su ušla u prvu fazu testiranja³¹. Primarno pitanje

kod svakog cijepljenja jest djelotvornost samog cjepiva. Iako je sama bolest relativno benigne prirode, uz ZIKV je vezana pojava teških komplikacija, kao što su GBS i mikrocefalija, te bi pravo mjerilo djelotvornosti budućeg ZIKV cjepiva trebala biti njegova sposobnost sprečavanja tih komplikacija³⁴. Još jedna nepoznanica jest interakcija drugih flavivirusa i/ili njihovih cjepiva i ZIKV-a. *In vitro* istraživanja pokazuju da serum koji sadrži protutijela na virus dengue potpomaže ulazak ZIKV-a u stanice vjerojatno putem mehanizma pojačanja ovisnog o protutijelima (ADE; engl. *antibody-dependent enhancement*). Kod ADE-a protutijela se vežu na virus, ali ga ne neutraliziraju, već dolazi do opsonizacije i povećanog ulaska virusa u stanice³⁵.

ZAKLJUČAK

Izbijanjem velike epidemije 2015. godine, koja se do sada proširila velikim dijelom zapadne hemisfere, ZIKV je ušao u fokus pozornosti medicinske, ali i šire javnosti, unatoč relativno blagoj kliničkoj slici koja se javlja tijekom infekcije. Razlog tome je u relativna lakoća širenja i povezanost s pojavom mikrocefalije u novorođenčadi, kao i pojavom GBS-a u osoba koje su preboljele ZIKV infekciju. Zbog toga je sasvim sigurno da će ZIKV i dalje ostati predmetom interesa medicinskih istraživanja. Ta bi nam istraživanja trebala dati odgovor na brojne nepoznanice o patogenezi virusa i biti od velike pomoći u prevenciji komplikacija i širenja samog virusa.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952;46:509–20.
- 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;360:2536–43.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization. The history of Zika virus. c2016 [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization. Zika situation report. c2016 [cited 2016 Oct 16]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/13-october-2016/en/>.

- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika Virus from *Aedes Aegypti* Mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18:411–5.
- Powell JR, Tabachnick WJ. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* – A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2013;108. [cited 2016 Oct 16] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109175/>.
- Baca-Carrasco D, Velasco-Hernandez JX. Sex, mosquitoes and epidemics: An evaluation of Zika disease dynamics. *Bull Math Biol* [Internet]. 2016; [cited 2016 Oct 16]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F11538-016-0219-4>.
- Foy BD, Kobylinski KC, 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* [Internet]. 2011;17. [cited 2016 Oct 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321795/>.
- Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65. [cited 2016 Oct 16]; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6508e2.htm>.
- 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. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65. [cited 2016 Dec 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6514a3.htm>.
- Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65 [cited 2016 Dec 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6528e2.htm>.
- Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ et al. Detection of Zika virus in semen. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016;22 [cited 2016 Oct 16]. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0107_article.
- Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy. *Euro Surveill* [Internet]. 2016;21. [cited 2016 Dec 26] Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22554>.
- 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;16:405.
- Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot PH, Pavili L, Lurel S et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1000–1.
- Visseaux B, Mortier E, Houhou-Fidouh N, Brichler S, Collin G, Larrouy L et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1220.
- 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.
- Centers for Disease Control [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control, Zika virus: Transmission & risks; 2016 Oct 24 [cited 2016 Nov 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>.

19. Murray KO, Gorchakov R, Carlson AR, Berry R, Lai L, Natrajan M et al. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretion and Whole Blood. *Emerg Infect Dis* 2017;23:99–101.
20. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jaaskelainen AJ, Smura T et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* 2016;374:2142–51.
21. 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. *Euro Surveill* [Internet]. 2014;19(14). [cited 2016 Nov 3]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>.
22. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2014;19. [cited 2016 Nov 3]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>.
23. Ticconi C, Pietropoli A, Rezza G. Zika virus infection and pregnancy: What we do and do not know. *Pathog Glob Health* 2016;1–7.
24. De Magalhaes-Barbosa MC, Prata-Barbosa A, Robaina JR, Raymundo CE, Lima-Setta F, da Cunha AJ. Trends of the microcephaly and Zika virus outbreak in Brazil, January–July 2016. *Travel Med Infect Dis* 2016;14:458–63.
25. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease: A current review of the literature. *Infection* 2016;44:695–705.
26. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med* 2016;375:2321–34.
27. Goodfellow FT, Tesla B, Simchick G, Zhao Q, Hodge T, Brindley MA et al. Zika virus induced mortality and Microcephaly in chicken embryos. *Stem Cells Dev* 2016;25:1691–7.
28. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374:951–8.
29. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* [Internet]. 2014;19. [cited 2016 Nov 3]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20720>.
30. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere 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;387:1531–9.
31. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization. Zika virus: Fact sheet; 2016 Sep 9 [cited 2016 Oct 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>.
32. Centers for Disease Control [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control; Zika virus: Women trying to become pregnant; 2016 Oct 3 [cited 2016 Nov 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/pregnancy/women-and-their-partners.html>.
33. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Guidance for Industry; [cited 2016 Dec 26]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM488582.pdf>.
34. Thomas SJ, L’Azou M, Barrett AD, Jackson NA. Fast-track Zika vaccine development — is it possible? *N Engl J Med* 2016;375:1212–6.
35. Dejnirattisai W, Supasa P, Wngwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nature Immunol* [Internet]. 2016;17. [cited 2016 Dec 22]. Available from: <http://www.nature.com/nj/journal/v17/n9/full/nj.3515.html>.