

REVIEW VIRUS ZIKA

Nur Fitriatuzzakiyyah, Agung Sri Fitri Kusuma, M.Si., Apt

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

fitzakiyyah@gmail.com

ABSTRAK

Virus zika telah menarik perhatian dunia pasca terjadinya kasus wabah di Pulau Yap. Virus zika sebenarnya telah ditemukan sejak tahun 1947 dengan kasus pertamanya terjadi di daerah Uganda pada tahun 1952, kemudian virus ini terus menyebar ke wilayah Afrika serta Asia dan prevalensinya semakin tinggi dalam satu dekade terakhir. Pada Mei 2015 PAHO (*the Pan American Health Organization*) mengeluarkan peringatan tentang infeksi virus Zika pertama dikonfirmasi di Brasil dan akhirnya Pada tanggal 1 Februari, 2016 (WHO) menyatakan Virus Zika sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (PHEIC). Kenyataannya peningkatan penyebaran virus zika ini tidak diiringi dengan peningkatan kesadaran masyarakat terhadap ancaman virus zika, karena seringkali infeksi zika tidak menunjukkan gejala apapun. Namun, pada ibu hamil kondisi ini menjadi faktor risiko terjadinya cacat bawaan serius yang disebut mikrosefalus. Dalam review ini akan dibahas mengenai epidemiologi, hubungannya dengan kejadian mikrosefalus, jalur transmisi serta pengobatan dan pencegahan yang direkomendasikan untuk virus zika.

Kata kunci: virus zika, mikrosefalus, wabah, transmisi, pencegahan, pengobatan

ABSTRACT

Virus zika has attracted worldwide attention after the case of an outbreak on the Yap Island. Virus zika actually been found since 1947 and first cases occurred in Uganda, 1952. Then this virus continues to spread to Africa and Asia, and its prevalence is higher in the last decade. In May 2015 PAHO (the Pan American Health Organization) issued a warning on the first Zika virus infection was confirmed in Brazil and finally On February 1, 2016 (WHO) declared Zika virus as the Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). In fact increased spread of zika virus is not accompanied by the progressive increase public awareness of the threat of zika viruses, because ZIKV infections often do not show any symptoms. However, in pregnant women this condition becomes a risk factor for the occurrence of serious birth defects called microcephaly. In this review we will discuss about epidemiology, relationship with the incidence of microcephaly, transmission lines as well as the treatment and prevention recommended for zika virus.

Keywords: virus zika, microcephaly, outbreaks, transmission, prevention, treatment

PENDAHULUAN

Virus zika (ZIKV) merupakan arthropod-borne virus (arbovirus) yang berasal dari genus *flavivirus* ^[4]. Single-stranded RNA arbovirus ini pertama kali diisolasi dari monyet rhesus pada tahun 1957 dan kemudian dari nyamuk pada tahun 1958 di Afrika^{[4][5]}. Sejak saat itu virus zika terus menyebar ke daerah afrika dan asia^[6]. Dalam 10 tahun terakhir virus zika kembali menarik perhatian dunia setelah munculnya laporan wabah virus zika yang terjadi di pulau Yap, Micronesia pada tahun 2007^[7]. Kemudian diikuti dengan wabah yang lebih besar pada tahun 2013 dan 2014 yang terjadi di daerah French Polynesia, di pasifik selatan. Pada tahun yang sama terjadi juga penyebaran di daerah New Caledonia, Easter Island dan the Cook Islands^{[7][8]}.

Secara umum infeksi virus zika pada orang dewasa hanya menampilkan gejala ringan pada 20% pasien yang terinfeksi^[1]. gambaran klinisnya sangat mirip dengan chikungunya dan demam berdarah yaitu demam, sakit kepala,

emesis, ruam dan arthralgia^[2]. Bahkan pada 80% pasien yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun pada tahap awal infeksi ^[1]. Namun, Laporan terbaru menyebutkan terjadi peningkatan kasus GBS dan microcephaly primer yang sangat tinggi terkait dengan wabah virus Zika di Brazil, hal ini menjadi sebuah kekhawatiran tersendiri, dimana virus zika dapat menjadi ancaman kesehatan serius dengan efek neuropatik dan teratogenik^[3] bagi masyarakat di sekitar daerah penyebaran virus.

Sindrom GBS (*Guillain barre syndrome*) merupakan suatu sindrom klinis yang terdiri dari beberapa etiologi autoimun, yang melibatkan neuropati perifer idiopatik dan menyebabkan acute flaccid paralysis^[9]. Secara global, kejadian GBS tahunan diperkirakan 1,1-1,8 / 100.000 / tahun, dimana sekitar 70% muncul terkait dengan penyakit infeksi menular yaitu infeksi gastrointestinal atau pernapasan dan termasuk kedalamnya infeksi dengue^[9,10,11]. Belakangan diamati peningkatan kasus GBS secara tiba-tiba di daerah brazil dan amerika yang mengalami

penyebaran wabah virus zika. Hasil analisis seroneutralisasi secara retrospektif terhadap kasus GBS yang diduga terkait dengan Zika selama 2013-2014 di French Polynesia telah menunjukkan bahwa seluruh 42 kasus positif dengue serta infeksi virus Zika, sehingga didapatkan rasio 1 kasus Zika terkait GBS (Zika-associated GBS) dari setiap 208 tersangka kasus infeksi virus Zika^[12].

Mikrosefalus merupakan suatu keadaan dimana lingkaran kepala bayi lebih kecil dari ukuran normal^[13]. Kejadian Mikrosefali dapat dikaitkan dengan berbagai faktor penyebab diantaranya infeksi intrauterin (termasuk rubella, toksoplasmosis, atau cytomegalovirus), faktor genetik, paparan toksin selama kehamilan dan kekurangan gizi saat masa kehamilan. Tidak ada pengobatan spesifik di luar perawatan suportif. Sebelumnya prevalensi mikrosefalus di seluruh Brazil berkisar antara 139-175 kasus selama tahun 2010 hingga 2014, atau sekitar 6 / 100.000 kelahiran hidup^[14]. Kemudian selama 2015 dilaporkan terjadi 3.530 kasus mikrosefali

primer di Brazil yang terkait dengan infeksi zika atau sekitar 117 / 100.000 kelahiran hidup^[15], fakta ini menunjukkan terjadinya peningkatan prevalensi hingga dua puluh kali lipat dalam satu tahun.

Fakta diatas telah menunjukkan ancaman yang serius dari penyebaran virus zika, namun hingga saat ini masih belum ditemukan pengobatan spesifik terhadap infeksi virus zika. Pengobatan yang disarankan sejauh ini hanya berupa terapi terhadap gejala, seperti demam dan nyeri^[16]. Serta langkah pencegahan sangat disarankan terutama untuk menghindari efek dari infeksi zika pada ibu hamil terhadap anomali yang kemungkinan ditimbulkan pada bayi yang dikandungnya.

PEMBAHASAN

A. Epidemiologi

Meskipun telah ditemukan sejak 50 tahun yang lalu, hingga tahun 2017 tercatat hanya ada 14 kasus infeksi virus zika di seluruh dunia^[21]. Namun, virus zika kembali menarik perhatian dunia, setelah terjadinya wabah infeksi zika di pulau Yap, Micronesia yang menginfeksi sekitar

70% populasi ^[22] . Tidak diketahui apa yang memicu virus ini dapat mewabah ke luar wilayah tropis. studi berbasis RT-PCR pada virus Zika menunjukkan bahwa perubahan genetik pada glikosilasi protein melalui peristiwa rekombinasi mungkin telah menyebabkan efisiensi yang lebih tinggi dalam penularan melalui vektor nyamuk, sehingga memfasilitasi perubahan geografis pola penyebarannya.

Kemudian pada tahun 2013 ditemukan laporan kasus dari seorang pasien dari Kanada. Laporan ini menggambarkan seorang pasien yang memperoleh infeksi setelah bepergian ke Thailand, namun *Aedes aegypti* tidak banyak ditemukan di Kanada sehingga kasus ini dinyatakan bukanlah suatu infeksi primer di daerah amerika utara. Pada juli 2014 ditemukan kasus infeksi virus di Jepang pada pasien yang telah melakukan perjalanan dari Thailand. Dalam hal ini, infeksi virus Zika didiagnosis dengan metode RT-PCR dalam urin. Namun sera dari pasien ini juga memiliki IgM yang bereaksi dengan virus

dengue^[24] sehingga dibutuhkan metode yang lebih baik untuk membedakan membedakan virus Zika dari dengue dan flaviviruses lainnya.

Sedangkan di wilayah brazil, kasus demam dengan gejala bintik merah ditemukan pada awal 2015, Sedikitnya dilaporkan ada 700 kasus dengan gejala yang sama namun belum dipastikan bahwa ini merupakan kasus infeksi zika^[25] . Kemudian pada mei 2015 secara resmi diumumkan kasus pertama zika di daerah brazil setelah dikonfirmasi melalui PCR^[25]. Dikutip dari laporan british medical journal pada 26 januari 2016 sedikitnya terdapat 4000 kasus mikrosefalus di wilayah brazil sejak oktober 2015^[26]. Peningkatan kasus mikrosefalus ini bersamaan dengan mewabahnya virus zika di daerah brazil, sehingga muncul suatu kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara virus zika dan kerusakan otak.

B. Virus zika dan mikrosefali

Berdasarkan analisis statistic terhadap resiko mikrosefalus pada ibu

hamil yang terinfeksi virus zika yang dilakukan oleh Nishiura *et al*, 2016^[27]. Dipaparkan jika prevalensi infeksi virus zika sebesar 10% dari total kasus *seronegative dengue-like illness*, maka diestimasikan resiko terjadinya mikrosefalus pada trimester pertama adalah 78,6%^[27].

Untuk membuktikan kemampuan virus ini melewati *fetal-placental barrier* Wu *et al*^[28] melakukan penelitian dengan model transmisi vertical dengan menyuntikkan virus zika ke bagian abdomen tikus hamil. hasilnya RNA pesifik ZIKV ditemukan di plasenta. dapat disimpulkan jelas bahwa ZIKV dapat dengan mudah melintasi *fetal-placental barrier*, langsung menyerang *neural progenitor*, baik dengan membunuh mereka atau mengurangi proliferasi mereka, dan menyebabkan cacat otak dan mikrosefali pada model tersebut^[28].

C. Transmisi virus zika

Secara umum terdapat 2 jenis jalur transmisi virus zika, yaitu melalui jalur vector-borne (melalui vektor) dan non vector borne (tidak melalui vector).

Transmisi melalui vector

Zika termasuk kedalam kelompok arbovirus (*anthropode-borne virus*)^[4], sehingga berdasarkan definisinya virus ini dapat disebarkan oleh anthropoda dari satu vetebrata ke vetebrata lainnya melalui gigitan. Mekanisme penularan biologis umumnya terjadi saat vector yang terinfeksi dengan darah host yang mengandung virus kemudian menyuntikkan air liurnya yang mengandung virus pada host lain, sehingga terjadi penularan virus^[29].

Vektor utama penyebaran virus zika adalah nyamuk dari genus *Aedes*, Analisis potensi penularan untuk virus Zika oleh berbagai spesies nyamuk *Aedes* telah dilakukan dan terbukti *A. aegypti*, *A. albopictus*, *Aedes unilineatus* dan *Aedes vittatus* semua ditemukan rentan terhadap infeksi virus zika^[30]. Namun dalam beberapa kasus wabah virus zika beberapa spesies nyamuk lain ditemukan dalam wilayah penyebaran virus. Diantaranya vector *Culex quinquefasciatus* yang

ditemukan pada kasus epidemi di Pulau Yap^[6].

Ditemukannya isolate virus dalam suatu vector (spesies nyamuk tertentu) belum cukup untuk membuktikan bahwa vektro tersebut dapat mentransmisikan virus ke vetebrata lain, sehingga pada tahun 1956 Boorman & Porterfield melakukan studi untuk mengetahui kemampuan transmisi virus dari nyamuk *Aedes aegypti*, dalam studi ini digunakan bagian integument dari kulit tikus dewasa sebagai penghalang ketika darah manusia terinfeksi yang diberikan heparin diletakkan dalam suatu wadah, sehingga kemudian dimakan oleh nyamuk. Hasilnya nyamuk tersebut berhasil mentransmisikan virus zika terhadap monyet rhesus yang dibuktikan dengan terdapatnya antibody terhadap virus zika dalam tubuh monyet^[31].

Transmisi melalui non vector

a) Kontaminasi laboratorium

Seorang anggota staf laboratorium mengalami demam setelah vaksinasi demam kuning (17D vaksin), tapi ZIKV

ditemukan dari darah yang diambil pada hari pertama sakit. Kasus Infeksi ini diyakini merupakan kecelakaan dalam laboratorium^[32].

b) Transmisi seksual

Berdasarkan data yang dikumpulkan Musso *et al*, terdapat 4 laporan yang menyatakan kejadian infeksi yang kemungkinan ditransmisikan melalui seksual^[29]. Pada tahun 2008 seorang ilmuwan Amerika yang melakukan studi lapangan terhadap nyamuk di Senegal mengalami demam dengan gejala umum mirip infeksi ZIKV setelah kembali ke Amerika Serikat. Dia juga memiliki prostatitis dan hematospermia. Istrinya, yang tidak pernah melakukan perjalanan ke luar Amerika Serikat sejak tahun 2007, melakukan hubungan seksual dengan suaminya sehari setelah ia kembali ke rumah. Istrinya kemudian mengalami dengan gejala infeksi ZIKV, sehingga diduga terdapat mekanisme transmisi seksual dalam kasus ini. Kedua pasien dikonfirmasi sebagai mengalami Infeksi ZIKV dengan tes serologi^[33]. kemudian pada bulan

Desember 2013 selama wabah di French Polynesia, seorang pria 68 memiliki onset demam dengan gejala kelesuan, dan ruam eritematosa 1 minggu setelah kembali dari Kepulauan Cook. Darah dan air mani sampel dikumpulkan; ZIKV RNA dideteksi dengan rRT-PCR dan hasilnya positif untuk virus zika. Kemudian pengujian kembali dilakukan terhadap semen, serum dan urin dari pasien pada fase convalescent, hasilnya hanya semen yang menunjukkan hasil positif^[34]. menurut Musso & Gubler Hal ini menunjukkan telah terjadinya replikasi virus pada saluran kemih^[33]. dan selanjutnya infeksi ZIKV yang ditularkan melalui hubungan seksual telah dilaporkan di Texas^{[35][36]}. Hasil ini menegaskan bahwa ZIKV bias ditularkan melalui hubungan seksual.

c) Transmisi maternofetal

Dalam reviewnya Musso & Gubler^[29] juga mengungkapkan Dua kasus penularan perinatal dari ZIKV dilaporkan selama wabah di French Polynesia^[37]. ZIKV RNA terdeteksi dalam sampel serum dari kedua ibu dan bayi dan dalam ASI.

Salah satu bayi tetap asimtomatik, sementara yang lain menunjukkan gejala ruam makulopapular dengan trombositopenia. Meskipun tidak ada partikel ZIKV infeksi yang terdeteksi di ASI, kemungkinan penularan ZIKV melalui ASI harus dipertimbangkan.

Dalam penelitian yang dilakukan Quickle *et al*^[38] ZIKV strain PRVABC59 (PR 2015) menginfeksi dan bereplikasi di makrofag utama plasenta manusia yang disebut sel Hofbauer. replikasi virus ini bersamaan dengan induksi tipe I interferon (IFN), sitokin pro-inflamasi, dan ekspresi gen antivirus, tetapi dengan kematian sel minimal.

Peneliti mengasumsikan mekanisme untuk transmisi intrauterin di mana ZIKV mendapatkan akses langsung ke kompartemen janin dengan cara menginfeksi sel-sel plasenta dan merusak *placental barrier*^[38].

d) Transmisi melalui transfusi darah

Hingga saat ini keefektifan transmisi virus zika melalui transfusi darah masih belum dikethui, namun kasus

transmisi abrbovirus lain melalui transfusi darah telah banyak dilaporkan^[29]. Sehingga terdapat peluang yang sangat besar besar terkait transmisi virus zika melalui transfusi darah.

Namun karena infeksi zika biasanya tidak menunjukkan gejala spesifik , maka untuk mencegah transmisinya perlu dilakukan suatu rangkaian analisis asam nukleat terhadap darah yang telah didonorkan^[39]. Selain pengujian asam nukleat pada donor darah, pencegahan terjadinya infeksi ZIKV posttransfusion dapat dilakukan dengan inaktivasi pathogen dalam produk darah^[29].

D. Pengobatan dan pencegahan

Hingga saat ini belum ditemukan vaksin yang spesifik terhadap virus zika, sehingga CDC^[16] merekomendasikan upaya pencegahan dengan sebisa mungkin menghindari gigitan nyamuk saat bepergian ke daerah epidemic virus zika. Begitu pula dengan pengobatannya, hingga saat belum ditemukan pencegahan yang spesifik untuk virus zika. Merujuk pada rekomendasi CDC obat yang digunakan

hanya untuk meredakan gejala yang muncul, seperti analgetik dan antipiretik golongan NSAID maupun parasetamol^[16].

SIMPULAN

Virus zika pertama kali diisolasi dari monyet rhesus pada tahun 1957 dan dari nyamuk pada tahun 1958 di Afrika. Kemudian terdapat laporan wabah virus zika yang terjadi di pulau Yap, Micronesia pada tahun 2007 lalu diikuti oleh laporan wabah yang lebih besar pada tahun 2013 dan 2014 yang terjadi di daerah French Polynesia, di pasifik selatan dan pada 2015 terjadi di daerah brazil. Berdasarkan analisis statistic terhadap resiko mikrosefalus pada ibu hamil yang terinfeksi virus zika yang dilakukan oleh Nishiura *et al*, 2016^[27], jika prevalensi infeksi virus zika sebesar 10% dari total kasus *seronegative dengue-like illness*, maka diestimasikan resiko terjadinya mikrosefalus pada trimester pertama adalah 78,6%. Secara umum terdapat 2 jenis jalur transmisi virus zika, yaitu melalui jalur *vector-borne* (melalui vektor) dan *non vector borne* (tidak melalui

vector). Hingga saat ini belum ditemukan vaksin yang spesifik terhadap virus zika, namun upaya pencegahan dapat dilakukan dengan sebisa mungkin menghindari gigitan nyamuk saat bepergian ke daerah epidemic virus zika. Merujuk pada rekomendasi CDC analgetik dan antipiretik golongan NSAID maupun parasetamol dapat menjadi pilihan pengobatan untuk mengatasi gejalanya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Allah SWT yang atas karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan *review* artikel ini. Terimakasih juga peneliti ucapkan kepada dosen pengajar mata kuliah metodologi dan penelitian serta dosen pembimbing Ibu Sri Agung Fitri Kusuma, M.Si., Apt yang telah membantu dalam penyusunan *review* artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, Guzman H, Tesh RB, Weaver SC. 2012. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1477. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001477>.
2. 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*. 2014; 19(14). PMID: 24739982.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome- 10 December 2015 Stockholm: ECDC; 2015 [cited 2016 January 14]. Tersedia online di http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1413
4. Musso D, Gubler DJ. 2016. Zika virus. *Clin Microbiol Rev* 29:487–524. doi:10.1128/CMR.00072-15.
5. Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, et al.

- Rapid spread of zika virus in the Americas implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil olympic games. *Int J Infect Dis* 2016;44:11-5.
6. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. 2009. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360:2536-2543. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>.
 7. Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging viruses in the Pacific. *Lancet*. 2014;384(9954):1571-2.
 8. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill*. 2014;19(41):20929. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.41.20929> PMID:25345518
 9. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascon J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol*. 2013; 12(9):906-19. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70150-9 PMID: 23948177.
 10. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2):150-63. doi: 10.1159/000184748 PMID: 19088488.
 11. Verma R, Sahu R, Holla V. Neurological manifestations of dengue infection: a review. *J Neurol Sci*. 2014; 346(1-2):26-34. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.044 PMID: 25220113.
 12. World Health Organization. Zika Situation Report. Neurological Syndrome and Congenital Anomalies. World Health Organization, 2016 05 February Report. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf

13. Centre for Disease Control and Prevention. Birth Defect: Fact about Microcephaly- 17 mei 2016. [diakses pada 13 June 2016]. Tersedia online di <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>
14. Ministério da Saúde (Brazil). Portal Brazil. Novo boletim sobre microcefalia aponta 3,174 casos suspeitos no País. Ministério da Saúde. 2016 [updated Jan 6, 2016; cited 2016]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/01/novo-boletim-sobre-microcefalia-aponta-3-174-casos-suspeitos-no-pais>.
15. World Health Organization. Zika Situation Report. Zika and potential complications. World Health Organization, 2016 12 February. Report. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/who-zika-situation-report-12-02-2016.pdf>
16. Centre for Disease Control and Prevention. Zika Virus- 15 april 2016. [diakses pada 13 June 2016]. Tersedia online di <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/qa-pregnant-women.html>
17. C. Chang, et al., The Zika outbreak of the 21st century, *Journal of Autoimmunity* (2016),
18. Ha Nam Nguyen, Xuyu Q, Hongjun S, Guoli M. Neural stem cells attacked by Zika virus. *cell Research* advance online publication 10 June 2016; doi: 10.1038/cr.2016.68
19. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2016;15:13. doi:10.1186/s12941-016-0128-2.
20. Ekins S, Mietchen D, Coffee M, et al. Open drug discovery for the Zika virus. *F1000Research*. 2016;5:150. doi:10.12688/f1000research.8013.1.
21. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1973;43(4):315-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01556147>

- PMID:4799154
22. M.R. Duffy, T.H. Chen, W.T. Hancock, A.M. Powers, J.L. Kool, R.S. Lanciotti, et al., Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia, N. Engl. J. Med. 360 (2009) 2536e2543.
 23. C. Brown, Zika virus outbreaks in Asia and South America, CMAJ 188 (2)(2016 Feb 2) E34.
 24. K. Shinohara, S. Kutsuna, T. Takasaki, M.L. Moi, M. Ikeda, A. Kotaki, et al., Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines, J Travel Med. (2016) 23.
 25. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS & Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus [Submitted]. Bull World Health Organ E-pub: 9 Feb 2016.
doi:
<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171082>
 26. I. Torjesen, Zika virus outbreaks prompt warnings to pregnant women, BMJ 352 (2016)
 27. Nishiura, Hiroshi, Mizumoto, Kenji, Rock, Kat S., Yasuda, Yohei, Kinoshita, Ryo, Miyamatsu, Yuichiro, A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. Epidemics
<http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2016.03.001>
 28. Wu KY, Zuo GL, Li XF, et al. Cell Res 2016; 26:645–654
 29. Musso D, Gubler DJ. 2016. Zika virus. Clin Microbiol Rev 29:487-524.
doi:10.1128/CMR.00072-15.
 30. D. Diallo, A.A. Sall, C.T. Diagne, O. Faye, O. Faye, Y. Ba, et al., Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011, PLoS One 9 (2014) e109442.
 31. J.P. Boorman, J.S. Porterfield, A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 50 (1956) 238e242.
 32. Filipe AR, Martins CM, Rocha H. 1973. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. Arch Gesamte Virusforsch 43:315-319. (In

- German.)
33. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, et al. Probable Non–Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(5):880-882. doi:10.3201/eid1705.101939.
34. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika virus in semen [letter]. *Emerg Infect Dis*. 2016 May
35. McCarthy M. 2016. First US case of Zika virus infection is identified in Texas. *BMJ* 352:i212. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i212>.
36. McCarthy M. 2016. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. *BMJ* 352:i720. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i720>.
37. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. 2014. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 19:20751. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>.
38. Quicke et al., Zika Virus Infects Human Placental Macrophages, Cell Host & Microbe (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015>
39. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. 2014. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 19:20761. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20761>.