

## ویروس سیندبیس در ایران و کشورهای همجوار – یک مطالعه‌ی مرور سیستماتیک

حسن بخشی<sup>۱</sup>، سیده فاطمه شیرازی تبار<sup>۲</sup>، مهدیس خواجه محمدی<sup>۳</sup>، سیده مریم معلم<sup>۴</sup>،  
کوروش ارزمانی<sup>۵</sup>، امیرسجاد جعفری<sup>۶</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

**مقدمه:** یکی از پاتوژن‌های موجود در بین عوامل بیماری‌زای منتقله توسط ناقلین، ویروس سیندبیس (Sindbis virus) می‌باشد که به طور معمول توسط پشه‌های خانواده‌ی کولیسیده منتقل می‌شود. با توجه به اهمیت روزافزون ویروس‌های منتقله توسط ناقلین، مطالعه پراکنش و درصد شیوع آن‌ها در سالیان اخیر اهمیت بسیاری یافته است. در مطالعه‌ی مروری حاضر به شواهد پراکنش این ویروس در ایران و کشورهای همجوار و اهمیت آن پرداخته شده است.

**روش‌ها:** در این بررسی، پایگاه‌های مختلف داده شامل Magiran, Civilica, IranDoc, SID, Web of Science, Scopus, Science Direct, PubMed و Google Scholar به دو زبان فارسی و انگلیسی بررسی شدند.

**یافته‌ها:** نتایج این مرور سیستماتیک نشانگر شواهد حضور ویروس در ایران و ۸ کشور همجوار آن می‌باشد. تجزیه تکاملی و هم‌ترازی توالی‌های ثبت شده‌ی منطقه در بانک جهانی ژن نشان دهنده‌ی تشابه صددرصدی توالی‌های ثبت شده از ایران با تعدادی از توالی‌های ثبت شده از کشورهای ارمنستان و روسیه می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** مرور مطالعات و توالی‌های بانک ژن نشان دهنده‌ی حضور این ویروس در ایران و دیگر کشورهای منطقه می‌باشد. تاکنون مطالعات کمی در مورد اپیدمیولوژی این ویروس در ایران و خاورمیانه صورت گرفته و بررسی‌های بیشتر در منطقه توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** آربوویروس‌ها؛ ایران؛ ویروس سیندبیس؛ اپیدمیولوژی

**ارجاع:** بخشی حسن، شیرازی تبار سیده فاطمه، خواجه محمدی مهدیس، معلم سیده مریم، ارزمانی کوروش، جعفری امیرسجاد. **ویروس سیندبیس در ایران و کشورهای همجوار – یک مطالعه‌ی مرور سیستماتیک.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۸۲): ۶۱۰-۶۰۲

## مقدمه

مخازن (پرنده‌گان و برخی مهره‌داران) و ناقلین بی‌مهره (پشه‌ها) در طبیعت حفظ می‌شود (۲). این بیماری در انسان با علائمی همچون راش پوستی همراه با خارش روی تنه و اندام‌ها، علائم مفصلی در مفاصل لگن، دست، زانو، مچ پا و برخی علائم عمومی شامل سردرد، تهوع و درد عضلانی شناخته می‌شود (۳). علائم خارج مفصلی معمولاً در عرض ۱ تا ۲ هفته کاهش می‌یابد، اما در بخش قابل توجهی از بیماران عفونت SINV منجر به تظاهرات مفصلی پایدار می‌شود که می‌تواند برای ماه‌ها یا سال‌ها ادامه داشته باشد و در موارد نادر ممکن است منجر به آرتریت مزمن شود (۳، ۴).

آلفا ویروس‌ها، جنسی از ویروس‌های RNA دار هستند که بر اساس علائم بالینی ایجاد شده در دو دسته‌ی کلی ویروس‌های آرتریتوژن (ویروس سیندبیس، ویروس چیکوگونگونیا، ویروس رودخانه راس، ویروس جنگل برمه، ویروس اونیونینگ نیونگ و ویروس مایارو) و ویروس‌های انسفالوژن (ویروس انسفالیت اسبی شرقی، غربی و ونزوئلایی) قرار می‌گیرند (۱). ویروس سیندبیس (Sindbis virus) (SINV؛ جنس آلفا ویروس؛ خانواده توگاویریده)، یک آربوویروس (ویروس منتقل شونده از طریق بندپایان) می‌باشد که با چرخش میان

۱- دکتر تخصصی زیست فناوری پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله بوسیله‌ی ناقلین، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۲- دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده‌ی دامپزشکی شیراز، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳- دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بافت، بافت، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی، مؤسسه‌ی آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله بوسیله ناقلین، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۶- دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی دامپزشکی، بخش علوم پایه، دانشکده‌ی دامپزشکی شیراز، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: امیرسجاد جعفری؛ دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی دامپزشکی، بخش علوم پایه، دانشکده‌ی دامپزشکی شیراز، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

Email: a.sajad.jafari@gmail.com

## روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری سیستماتیک می‌باشد. بر اساس شیوه‌نامه‌ی پریزما (PRISMA)، پایگاه‌های داده شامل IranDoc, Magiran, Science Direct, Scopus, Web of Science, SID, Civilica, PubMed و Google Scholar بدون اعمال محدودیت زمانی تا ابتدای فروردین ماه ۱۴۰۱ و به دو زبان فارسی و انگلیسی بررسی شدند. برای جستجو از کلید واژه‌های نام ویروس و کشورهای مختلف خاورمیانه استفاده شد. از میان ۱۶۸۰ مطالعه‌ی جستجو شده، ۱۸ مطالعه شایستگی ورود به پژوهش حاضر را کسب کردند (شکل ۱). معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن پایهی اپیدمیولوژیک، انجام هر تست مورد تأیید آزمایشگاهی اعم از کشت سلول، سرولوژیک و یا مولکولی. معیارهای خروج نیز شامل مطالعات مروری و مطالعات مربوط به سایر مناطق جغرافیایی بود. اطلاعات جمع‌آوری شده شامل منطقه‌ی جغرافیایی، روش تشخیص، جاننداری که ویروس از آن جدا شده، تعداد نمونه‌های مثبت، تعداد کل نمونه‌ها و درصد نمونه‌های مثبت بود. فرایند یا چارچوب (Population, Intervention, Comparator and Outcome) PICO (جمعیت، مداخله، مقایسه‌کننده و نتیجه) یک روش رایج برای فرمول‌بندی داده‌های ورودی مرور سیستماتیک است. با این حال، این قالب برای مطالعات شیوع مناسب نیست. ارزیابی کیفیت برای مطالعات در تحقیق حاضر بر اساس ساختار (Condition, Context and Population) COCOPOP (وضعیت: شناسایی عفونت ویروسی، زمینه: ایران و کشورهای همسایه، جمعیت هدف: هر جاننداری که در آن حضور ویروس به تأیید رسیده باشد) انجام شد. مطالعات و داده‌های انتخاب شده به طور مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و واجد شرایط بودن توسط دو نفر از نویسندگان بررسی شد. اختلافات توسط نویسنده‌ی مسؤول برطرف گردید. همچنین توالی‌های ثبت شده از منطقه در بانک جهانی ژن به منظور آنالیز تکاملی مورد بررسی قرار گرفت.

نمودار پریزما نشان‌دهنده‌ی نحوه‌ی ورود مقالات در مطالعه مروری حاضر می‌باشد. در این مطالعه‌ی سیستماتیک، ۱۶۸۰ مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت، یافته‌های تأیید شده‌ی نهایی، مربوط به ۱۸ مطالعه بود (شکل ۱).

## یافته‌ها

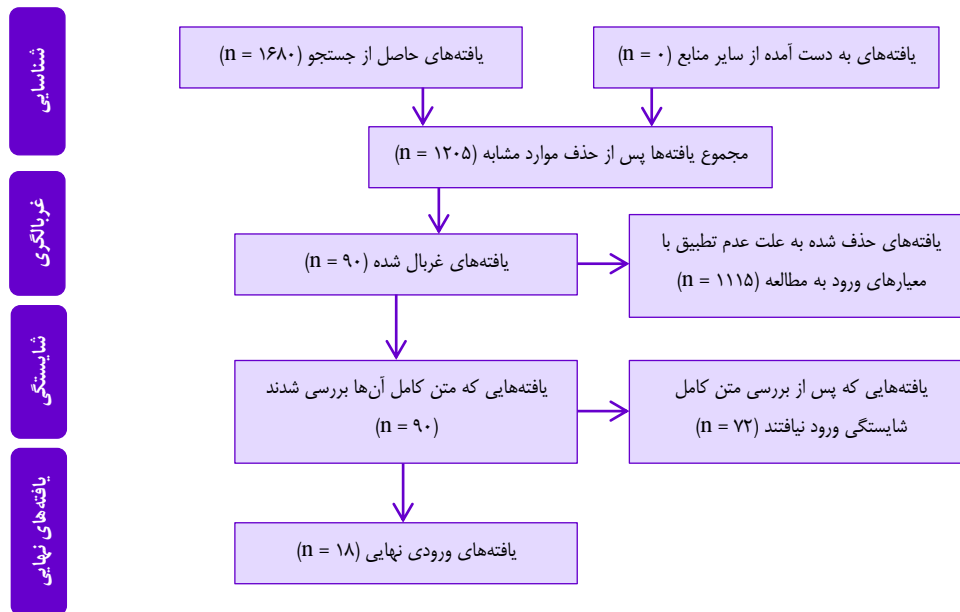
نتایج بررسی ۱۸ مطالعه‌ای که معیارهای ورود را کسب کرده بودند در جدول ۱ خلاصه شده است. نتایج مرور منابع نشان‌دهنده‌ی وجود ردپای ویروس در ایران و ۸ کشور همجوار ایران می‌باشد (جدول ۱).

SINV اولین بار در منطقه‌ی سیندبیس در نزدیکی قاهره از پشه‌ها جداسازی شد و اکنون گستره‌ی جغرافیایی قابل توجهی را به خود اختصاص داده و از اوراسیا، آفریقا و استرالیا گزارش شده است (۵). این ویروس در سال ۱۹۶۱ از سرم بیماران در کشور اوگاندا و در سال ۱۹۶۳ از ضایعات پوستی در آفریقا جدا شد. همچنین در سال‌های ۱۹۶۳ و ۱۹۶۴ گزارشاتی مبنی بر شیوع ویروس بر اساس بررسی آنتی‌بادی انسان و پرندگان در کرانه‌ی باختری ارائه شد (۱، ۶). در سال ۱۹۶۵ نشانه‌های نوپدیدی این ویروس در برخی از کشورهای اروپایی از جمله ایتالیا، فنلاند و دلتای ولگا یافت شد (۷). به طور کلی یافته‌های سرولوژیک نشان‌دهنده‌ی حضور ویروس در دهه‌ی ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ در خاورمیانه، شمال ایتالیا، رومانی، سیسیل و یوگسلاوی است. در سال ۱۹۷۴ اولین شیوع گسترده در آفریقای جنوبی، سوئد، فنلاند و در سال ۱۹۸۴ دومین اپیدمی در آفریقا مشاهده گردید (۱).

پشه‌های جنس *Culex* و *Culiseta* ناقل اولیه برای انتقال SINV به انسان در نظر گرفته می‌شوند، اما این ویروس از پشه‌های جنس *Aedes* و *Anopheles* نیز جدا شده است. در اروپا ناقلین اصلی SINV گونه‌های *Cx. pipiens*، *Cx. torrentium*، *Ae. cinereus* و *Cu. morsitans* می‌باشند. گونه‌های ناقل غالب برای این ویروس در آفریقا و استرالیا را *Cx. theileri*، *Cx. univittatus* و *Cx. pipiens* تشکیل می‌دهند (۸، ۹). در همین حال، گزارشاتی مبنی بر جداسازی ویروس از کنه‌ها نیز ارائه گردیده است (۱۰).

خاورمیانه، سرزمین‌های اطراف سواحل جنوبی و شرقی دریای مدیترانه را شامل شده که در برگیرنده‌ی منابع طبیعی عظیمی همچون نفت و گاز هستند و حدود ۴۰۰ میلیون نفر از جمعیت جهان (۵ درصد) در این منطقه ساکن‌اند. جمعیتی بالغ بر ۸۰ میلیون نفر در این مناطق بر طبق آمارهای بانک جهانی زیر خط فقر یا با درآمد اندک به سر می‌برند (۱۱). وجود بحران کمبود آب، کمبودهای تغذیه‌ای، جنگ و درگیری‌های ناحیه‌ای و عدم دسترسی به تکنولوژی بهداشتی - درمانی کارآمد، باعث شده است بیماری‌های عفونی گسترش قابل توجهی در این منطقه داشته باشند. این مسأله در کنار میزان بارندگی و آب و هوای متنوع در سراسر خاورمیانه و حتی در داخل کشورهای این منطقه، زمینه‌ساز گسترش ناقلین بیماری‌ها را فراهم آورده است (۱۱، ۱۲).

با توجه به اهمیت منطقه‌ی خاورمیانه و بیماری‌های ویروسی ناقل زاد و در دسترس نبودن یک بررسی جامع از مطالعات اپیدمیولوژیک این منطقه به صورت یکپارچه، هدف از مطالعه‌ی حاضر، مروری سیستماتیک بر پراکنش ویروس سیندبیس (SINV) در ایران و کشورهای همجوار می‌باشد.



شکل ۱. نحوه ورود مقالات در مطالعه مروری حاضر

نتایج بررسی هم‌ترازی توالی‌های ثبت شده از ایران و کشورهای منطقه در بانک جهانی ژن و آنالیز تکاملی این توالی‌ها به روش Maximum Likelihood نشان‌دهنده تشابه صددرصدی توالی‌های ثبت شده از استان آذربایجان غربی با تعدادی از توالی‌های ثبت شده از کشورهای ارمنستان و روسیه می‌باشد.

نتایج بررسی هم‌ترازی توالی‌های ثبت شده از ایران و کشورهای منطقه در بانک جهانی ژن و آنالیز تکاملی این توالی‌ها به روش Maximum Likelihood نشان‌دهنده تشابه صددرصدی توالی‌های ثبت شده از استان آذربایجان غربی با تعدادی از توالی‌های ثبت شده از کشورهای ارمنستان و روسیه می‌باشد.

جدول ۱. مطالعات انجام شده در زمینه شناسایی و شیوع ویروس سیندبیس در ایران و کشورهای همجوار

کشور	نمونه‌ی مورد مطالعه	روش تشخیص	تعداد موارد مثبت/تعداد نمونه	درصد آلودگی	منبع
عربستان سعودی	پشه	مولکولی	۳۸۲۴۵/۱۶	۰/۰۰۰۴	(۱۳)
	پشه	مولکولی	۵۵/۱۴	۲۵	(۱۴)
	کنه	مولکولی	۹۶/۷۲	۷۵	(۱۵)
	کنه	مولکولی	۶۰۰/۱۵۰	۲۵	(۱۰)
ایران	پشه	مولکولی	۴۶۳۹/۲۲۵	۴/۸۵	(۱۶)
	انسان	سرولوژیک	NA	NA	(۱۷)
عراق	انسان	سرولوژیک	۳۹۹/۶	۱/۵	(۱۸)
	انسان	سرولوژیک	۵۴۹/۱	۰/۱۸	(۱۹)
ترکیه	پشه	مولکولی	۶۰۵۳/۵۰	۰/۸۲	(۲۰)
	انسان	سرولوژیک	۹۳۸/۷۳	۷/۸۷	(۲۱)
	انسان	سرولوژیک	NA	NA	(۲۲)
کویت	انسان	سرولوژیک	۵۰۲/۲	۰/۳۹	(۲۳)
جمهوری آذربایجان	پشه	مولکولی	۲۷۶/۱	۰/۳۶	(۲۴)
	پرنده	سرولوژیک	NA	NA	(۲۵)
عمان	پشه	مولکولی	NA	NA	(۲۶)
پاکستان	چونده	سرولوژیک	۱۵۷/۴	۲/۵	(۲۷)
	حیوانات اهلی	سرولوژیک	۱۷۲/۱	۰/۶	
	انسان	سرولوژیک	۴۳/۱	۲/۳	
روسیه	پشه	مولکولی	NA	NA	(۲۸)
	انسان	سرولوژیک	NA	NA	
	انسان	سرولوژیک	NA	NA	(۲۹)

NA: نامشخص

مربوط به کشور عربستان سعودی در نمونه‌های کنه (۷۲ نمونه مثبت از ۹۶ نمونه صید شده) و کم‌ترین نمونه‌های مثبت مولکولی نیز مربوط به همین کشور و پشه‌ها (۱۵ مورد مثبت از ۳۸۲۴۵ نمونه‌ی بررسی شده) می‌باشد. در مطالعات سرولوژیک، بیشترین نمونه‌ی مثبت از کشور ترکیه و انسان به دست آمده است (۷/۸۷ درصد) و کم‌ترین درصد نمونه‌های مثبت سرولوژیک نیز متعلق به کشور عراق و میزبان انسان (۰/۱۸ درصد) می‌باشد. بیشترین مطالعات (۴ مطالعه) در کشور عربستان سعودی به انجام رسیده است و گسترده‌ترین مطالعه از نظر تنوع میزبانی نیز متعلق به کشور پاکستان می‌باشد. بیشترین حجم نمونه (۳۸۲۴۵ نمونه) مربوط به مطالعه‌ای است که در کشور عربستان سعودی و بر روی پشه‌ها صورت گرفته است و کم‌ترین حجم نمونه (۴۳ نمونه) مربوط به مطالعه‌ای است که در پاکستان و بر روی نمونه‌های سرم انسانی به انجام رسیده است. این ویروس از میزبان، مخازن و ناقلین مختلفی از جمله پشه، انسان، کنه، چوندگان، پرنده و برخی حیوانات اهلی جداسازی شده است (شکل ۳).

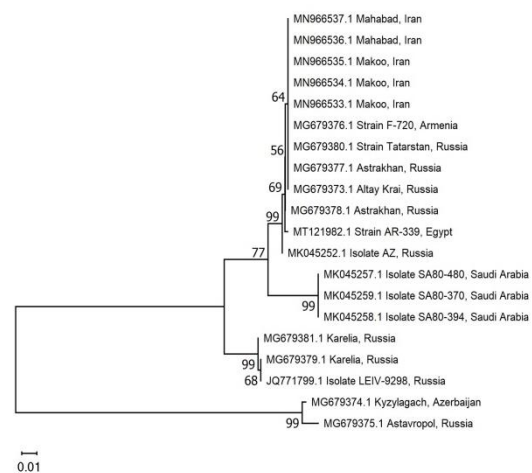


شکل ۳. نقشه پراکندگی ناقلین، میزبان‌ها و مخازنی که شناسایی ویروس در آنها به انجام رسیده است.

### بحث

ویروس‌های ناقل‌زاد تهدیدی جدی برای سلامت عمومی در سراسر جهان و به خصوص در دهه‌های اخیر تلقی شده‌اند. برای آمادگی در برابر اپیدمی‌های ویروسی، تشخیص زودهنگام این ویروس‌ها در جمعیت‌های بندپا، انسان و حیوانات به منظور شناسایی مناطق پرخطر و اقدامات بعدی پیشگیرانه کارآمد به نظر می‌رسد (۳۰). ویروس سیندبیس یکی از ویروس‌های منتقله از طریق بندپایان می‌باشد که گستره‌ی جغرافیایی زیادی را به خود اختصاص داده است (۱۶). نرخ بروز سالانه‌ی مبتلایان انسانی در مناطق اندمیک از ۳ تا ۱۸ نفر به ازای هر یکصد هزار نفر متفاوت است (۳۱). در پژوهش‌های مروری حاضر نشان داده شد که شواهد حضور این ویروس در بسیاری از کشورهای خاورمیانه از جمله ایران وجود دارد. این امر می‌تواند زمینه‌ساز اپیدمی‌های گسترده‌ی این ویروس را فراهم سازد (۳۲).

در مجموع ۵ توالی ثبت شده از کشور ایران با شماره‌های دسترسی MN966533.1 الی MN966537.1 در بانک ژن یافت شد که همگی مربوط به قسمتی از ژن پلی پروتئین غیرساختاری ویروس می‌باشد. همچنین بررسی هم‌ترازی توالی‌های ثبت شده از ایران نشان‌دهنده‌ی تشابه ۹۹/۸۲ درصدی با توالی ثبت شده از کشور روسیه (با شماره دسترسی MG679378.1)، تشابه ۹۹/۶۴ درصدی با نمونه‌های ثبت شده از روسیه و مصر (با شماره‌های دسترسی MT121982.1 و MK045252.1)، تشابه ۹۵/۵۱ درصدی با توالی‌های ثبت شده از عربستان سعودی (با شماره‌های دسترسی MK045257.1 الی MK045259.1) و تشابه ۷۲/۱۷ درصدی با توالی ثبت شده از جمهوری آذربایجان (با شماره دسترسی MG679374.1) می‌باشد (شکل ۲).



شکل ۲. آنالیز تکاملی توالی‌های ویروس سیندبیس ثبت شده از کشورهای ایران، ارمنستان، روسیه، مصر، عربستان سعودی، و جمهوری آذربایجان در بانک جهانی ژن با استفاده از روش Maximum Likelihood و مدل Tamura-Nei

در مجموع ۲۰ توالی نوکلئوتیدی (هر کدام ۵۶۰ جفت باز از قسمتی از ژن پلی پروتئین غیرساختاری) در این آنالیز لحاظ گردیدند. توالی‌های مورد استفاده از بانک جهانی ژن (GenBank) استخراج شدند و در نرم‌افزار MEGA11 مورد بررسی و آنالیز قرار گرفتند. مطالعات سرولوژیک تأییدکننده‌ی حضور ویروس در کشورهای ایران، عراق، ترکیه، کویت، جمهوری آذربایجان، پاکستان، عمان و روسیه می‌باشد. مطالعات مولکولی نیز نشان‌دهنده‌ی حضور ویروس در کشورهای ایران، آذربایجان، روسیه، عمان و ترکیه می‌باشند. تا آنجایی که بررسی‌ها نشان داد، در کشورهای قطر، ترکمنستان، بحرین، افغانستان، ارمنستان، و امارات گزارشی از حضور ویروس یافت نشد. بیشترین درصد نمونه‌های مثبت تست‌های مولکولی

این مطالعه، نمونه‌ها برای تعیین آلودگی با ویروس سیندبیس مورد بررسی قرار گرفتند و پس از تست‌های مولکولی و توالی‌یابی حضور ژنوم ویروسی به تأیید رسید (۱۶). در سایر استان‌های ایران نیز نمونه‌های سرمی از انسان نمایانگر حضور ویروس در دهه‌های گذشته بوده است (۱۷). با این وجود هیچ وضعیت روشنی از سایر ناقلین یا مناطق جغرافیایی مختلف ایران وجود ندارد. در ایران بیش از ۶۰ گونه پشه از جنس‌های مختلف شناسایی شده است (۳۶). با توجه به شرایط آب و هوایی و تنوع ناقلین پشه‌ای، پتانسیل بالایی در سراسر کشور برای بروز اندمی‌های این ویروس و بروز موارد انسانی دور از ذهن نمی‌باشد. کویت و عمان نیز شرایط آب و هوایی مستعدی برای بروز ناقلین بندپا را داشته و علاوه بر این با کشور عربستان همسایه و دارای مرز مشترک می‌باشند که مسأله‌ی بروز فرامیزی بیماری‌های منتقل شونده از طریق بندپایان و خصوصاً ویروس سیندبیس راه پررنگ می‌سازد. جنس‌های مختلف پشه شامل آئدس و کولکس از کشورهای عمان و کویت گزارش شده‌اند (۳۷-۳۹) که خود اهمیت مسأله‌ی فوق را دوچندان می‌سازد.

در همسایه‌های شرقی ایران، تنها کشور پاکستان گزارش مثبتی از حضور ویروس در میزبان و مخازن مختلف دارد. در مطالعه‌ای که به بررسی برخی از آربوویروس‌ها در میزبان‌های مختلف در کشور پاکستان پرداخته بود، واکنش‌های تست تثبیت کمپلمان به هشت ویروس از خانواده‌ی *Togaviridae* در ۳۷۲ نمونه‌ی سرم (۱۵۷ جونده، ۱۷۲ حیوان خانگی، ۴۳ انسان) از پاکستان مورد مطالعه قرار گرفت و آنتی‌بادی برای هر ویروس مورد بررسی، شناسایی شد (۲۷). بالاترین میزان شیوع برای ویروس‌های نیل غربی، آنسفالیت ژاپنی، زیکا و در نهایت سیندبیس بود.

در مطالعات مربوط به همسایگان و کشورهای همجوار شمالی ایران، مشخص شد ترکیه، روسیه و جمهوری آذربایجان نمونه‌های مثبتی از ویروس را به خود اختصاص داده‌اند. در کشور ترکیه، پشه و انسان و در کشور جمهوری آذربایجان، پرندگان و انسان آلوده به ویروس بودند. پرندگان مهاجر ممکن است همان طور که قابلیت انتقال و گسترش ویروس‌های نیل غربی و آنفلوآنزای پرندگان را دارند، در توزیع *SINV* در فواصل طولانی نقش داشته باشند (۴۰). برخی شواهد تأییدگر تأثیر پرندگان در انتقال و پراکندگی *SINV* در مناطق جغرافیایی وسیع هستند. به عنوان مثال سویه‌های ویروس در مناطق مختلف استرالیا که کیلومترها باهم فاصله دارند، شباهت قابل توجهی به یکدیگر دارند (۴۱).

مطالعات بر روی ارتباط آنتی ژنی آلفاویروس‌ها همچنین نشان داده است که برخی آلفا ویروس‌ها در فواصل طولانی توسط پرندگان گسترش می‌یابند (۴۲). علاوه بر این، مطالعات فیلوژنتیک نشان داده

بیشترین درصد نمونه‌های مثبت مربوط به کشور عربستان سعودی و میزبان کنه بود. تغییرات وسیع آب و هوایی بر شدت بروز بیماری‌های ویروسی ناقل‌زاد تأثیرگذار می‌باشد. عربستان سعودی به عنوان کشوری خشک با میزان بارندگی سالانه بسیار کم شناخته می‌شود؛ در عین حال، برخی از مناطق این کشور رطوبت نسبتاً بالایی دارند و به طور ناگهانی بارش‌های شدید را تجربه می‌کنند (۳۳). آب و هوای مذکور زمینه‌ساز گسترش گونه‌های مختلف پشه‌ها را فراهم می‌سازد و ممکن است توجیه‌کننده‌ی شیوع قابل توجه این ویروس در این مناطق جغرافیایی باشد. همراستا با نتایج حاضر، مطالعه‌ای که در کشور مصر (آب و هوای گرم و خشک با بارش‌های شدید اما با تناوب کم) انجام شد نشان داد، شیوع ویروس سیندبیس در پشه و انسان‌ها میزان قابل توجهی (۶۸-۱۰۰ درصد) را به خود اختصاص می‌دهد (۳۴). در کشور عربستان سعودی نتایج متفاوتی حاصل شده است: شواهد حضور ویروس در ناقلین پشه به میزان بسیار اندکی گزارش شده است حال آنکه کنه‌ها با میزان آلودگی بیشتری گزارش گردیده‌اند. این تفاوت ممکن است ناشی از زمان نمونه‌گیری، مکان نمونه‌گیری، حجم نمونه و روش سنجش نمونه‌ها باشد. مطالعه‌ای دیگر نیز به حضور ویروس در کنه‌های کشور عربستان اشاره می‌کند.

Al-Khalifa و همکاران اذعان داشتند، ویروس سیندبیس از کنه‌ای در خانواده‌ی ایکسودیبه با نام هیالوما درومداری (*Hyalomma dromedarii*; Family: Ixodidae) از مناطق القاسم و جزان و از کنه‌ی هیالوما ایمپلتاتوم از مناطق القاسم، الریاض و جزان، در عربستان، جدا شده است (۱۰). با توجه به نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته در کشور عربستان سعودی، به نظر می‌رسد نقش سایر ناقلین بالقوه به جز پشه‌ها نیاز به مطالعه و توجه بیشتری در دیگر کشورهای خاورمیانه داشته باشد.

در کشورهای ایران، عمان و کویت مطالعات کمی در زمینه‌ی ویروس، جنبه‌های اپیدمیولوژیک آن، میزبان‌ها و ناقلین صورت گرفته است. ایران کشوری پهناور با مناطق مختلف جغرافیایی معتدل، گرم و خشک و کوهستانی است. در مناطق شمالی سواحل دریای خزر معتدل و کاملاً مرطوب، در مرکز خشک، در بسیاری از مناطق به خصوص مناطق شمال غرب کوهستانی، در سواحل جنوبی و جنوب شرقی کویری و گرم و به لحاظ بارش‌های جوی، در غرب و شمال بارندگی‌ها کمی بیشتر از شرق و جنوب است (۳۵). بنابراین با توجه به گستره‌ی آب و هوایی کشور ایران، زمینه‌سازی حضور طیف وسیعی از بندپایان، خصوصاً پشه‌ها، فراهم است.

Hanafi-Bojd و همکاران در مطالعه‌ای که در غرب ایران انجام شد، ۴۶۳۹ نمونه پشه شامل ۲۵۱۵ پشه‌ی بالغ و ۲۱۲۴ لارو از تالاب‌های استان آذربایجان غربی جمع‌آوری و شناسایی کردند. در

است که سویه‌های SINV آفریقایی جنوبی و شمال اروپا ارتباط نزدیکی باهم دارند و فرضیه این است که پرندگان مهاجر این ویروس را به شمال اروپا منتقل کرده‌اند (۴۳). بنابراین توجه به مهاجرت پرندگان از کشورهای که آلودگی به ویروس در آنها تشخیص داده شده است، یک موضوع غیر قابل انکار و تعیین کننده در زمینه‌ی اپیدمیولوژی این ویروس می‌باشد. تظاهرات بالینی ناشی از ویروس سیندبیس در روسیه، تب کارلیا کارلی یا تب کارلین نامیده می‌شود. ویروس تب کارلین در سال ۱۹۸۳ از پشه‌های صید شده از کشور روسیه جدا شد (۲۸). چند سال قبل از جداسازی ویروس (۱۹۸۱)، ۲۰۰ بیمار مبتلا به علائمی مشابه با تب کارلین در مناطق مختلف روسیه گزارش شدند (۴۴). با توجه به این مشاهدات، به نظر می‌رسد ویروس سیندبیس در کشور روسیه نیز حضور قابل توجهی داشته باشد؛ هرچند مطالعات تکمیلی در این زمینه مورد نیاز است. وضعیت ویروس در کشورهای قطر، ترکمنستان، بحرین، افغانستان، ارمنستان و امارات متحده عربی نامشخص است. با این حال با توجه به گزارشات مبنی بر حضور ویروس در کشورهای همسایه‌ی آنها (۴۵)، خطر گسترش فرامرزی ویروس دور از ذهن نمی‌باشد.

برای شناسایی ویروس و بررسی اپیدمیولوژی آن از روش‌های مختلف سرولوژیک و مولکولی بهره گرفته شده است. روش‌های سرولوژیک، اکثر مطالعات منطقه‌ی خاورمیانه را به خود اختصاص داده‌اند. این روش دارای معایبی از جمله امکان بروز واکنش متقاطع، حساسیت کمتر نسبت به آزمایش‌های مولکولی و عدم وجود تست اختصاصی برای برخی عوامل بیماری‌زا می‌باشد؛ در عین حال، تست‌های مولکولی با دقت بسیار بالایی توانایی شناسایی دقیق عوامل بیماری‌زا را دارند (۴۶). توالی‌های ثبت شده ویروس سیندبیس از کشور ایران و کشورهای همسایه در بانک جهانی ژن نشان‌دهنده‌ی تشابه صددرصدی ۵ توالی ثبت شده (قسمتی از ژن پلی پروتئین غیرساختاری) از استان آذربایجان غربی با توالی‌های ثبت شده از کشور ارمنستان با شماره‌ی دسترسی MG679376.1 و کشور روسیه با شماره‌های دسترسی MG679380.1، MG679377.1 و

### نتیجه‌گیری

در مطالعات صورت گرفته مشخص شده است که ویروس سیندبیس می‌تواند در کشورهای خاورمیانه مخازن، میزبان‌ها و ناقلین مختلفی را به خود اختصاص دهد. این ویروس توانایی آلوده کردن انسان‌ها، پرندگان ساکن، مهاجر یا وحشی، پستانداران مختلف و دوزیستان را دارد (۴۳، ۴۷). ویروس سیندبیس می‌تواند طیف وسیعی از مهره‌داران را آلوده کند و به طور گسترده در موش‌ها به عنوان مدلی برای انسفالیت حاد مورد مطالعه قرار گرفته است (۴۷). مرور مطالعات نشان داد، این ویروس در مناطق وسیعی از خاورمیانه گسترده شده است. در مناطق با شیوع بالا، بار سلامت عمومی تخمین زده شده برای این ویروس قابل توجه است. هیچ واکنس یا داروی پیشگیری‌کننده‌ای علیه عفونت این ویروس در دسترس نیست. اقدامات حفاظت فردی برای کاهش خطر انتقال عامل بیماری از طریق نیش پشه‌ی ماده‌ی آلوده به ویروس، شامل استفاده از پشه‌بند در مناطقی که ویروس سیندبیس گزارش گردیده و استفاده از دورکننده‌ها برای کنترل و عدم آلودگی به ویروس پیشنهاد می‌شود. در انتها باید خاطر نشان کرد مطالعات بیشتری در مورد اپیدمیولوژی، تشخیص و پاتوژن ویروس سیندبیس در انسان، بندپایان و مهره‌داران در کشور ایران و دیگر کشورهای همجوار به وضوح احساس می‌شود.

### تشکر و قدردانی

از دکتر امیرمسعود جعفری و دکتر کت وینکی بابت راهنمایی‌هایشان در زمینه جستجوی سیستماتیک تشکر می‌نمایم.

### References

1. Adouchief S, Smura T, Sane J, Vapalahti O, Kurkela S. Sindbis virus as a human pathogen-epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Rev Med Virol* 2016; 26(4): 221-41.
2. Dunbar CA, Rayaprolu V, Wang JCY, Brown CJ, Leishman E, Jones-Burrage S, et al. Dissecting the components of Sindbis virus from arthropod and vertebrate hosts: Implications for infectivity differences. *ACS Infect Dis* 2019; 5(6): 892-902.
3. Gylfe Å, Ribers Å, Forsman O, Bucht G, Alenius GM, Wällberg-Jonsson S, et al. Mosquitoborne Sindbis virus infection and long-term illness. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(6): 1141-42.
4. Lundström JO, Hesson JC, Schäfer ML, Östman Ö, Semmler T, Bekaert M, et al. Sindbis virus polyarthritits outbreak signalled by virus prevalence in the mosquito vectors. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(8): e0007702.
5. Ling J, Smura T, Lundström JO, Pettersson JHO, Sironen T, Vapalahti O, et al. Introduction and dispersal of Sindbis virus from central Africa to Europe. *J Virol* 2019; 93(16): e00620-19.

6. Niklasson B. Sindbis and sindbis-like viruses. In: Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2019. p. 167-76.
7. Azar SR, Campos RK, Bergren NA, Camargos VN, Rossi SL. Epidemic alphaviruses: ecology, emergence and outbreaks. *Microorganisms* 2020; 8(8): 1167.
8. Hesson JC, Verner-Carlsson J, Larsson A, Ahmed R, Lundkvist Å, Lundström JO. *Culex torrentium* mosquito role as major enzootic vector defined by rate of Sindbis virus infection, Sweden, 2009. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5): 875-78.
9. Hesson JC, Lundin E, Lundkvist Å, Lundström JO. Surveillance of mosquito vectors in Southern Sweden for Flaviviruses and Sindbis virus. *Infect Ecol Epidemiol* 2019; 9(1): 1698903.
10. Al-Khalifa MS, Diab FM, Khalil GM. Man-threatening viruses isolated from ticks in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2007; 28(12): 1864-7.
11. Hotez PJ, Savioli L, Fenwick A. Neglected tropical diseases of the Middle East and North Africa: review of their prevalence, distribution, and opportunities for control. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(2): e1475.
12. Oldfield 3<sup>rd</sup> EC, Wallace MR, Hyams KC, Yousif AA, Lewis DE, Bourgeois AL. Endemic infectious diseases of the Middle East. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 3): S199-217.
13. Wills WM, Jakob WL, Francy DB, Oertley RE, Anani E, Calisher CH, et al. Sindbis virus isolations from Saudi Arabian mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79(1): 63-6.
14. Mohamed RAEH, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Alhmoaidi EA, Mohamed N. Detection of some haemorrhagic fever viruses in wild shrews collected from different habitats in Saudi Arabia: First record in the Middle East. *J King Saud Univ* 2021; 33(8): 101612.
15. Mohamed R, Mohamed N, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Al Khalaf A, Al-Keridis LA. Investigation of hemorrhagic fever viruses inside wild populations of ticks: One of the pioneer studies in Saudi Arabia. *Asian Pac J Trop Dis* 2017; 7(5): 299-303.
16. Hanafi-Bojd AA, Motazakker M, Vatandoost H, Dabiri F, Chavshin AR. Sindbis virus infection of mosquito species in the wetlands of northwestern Iran and modeling the probable ecological niches of SINV vectors in the country. *Acta Trop* 2021; 220: 105952.
17. Naficy K, Saidi S. Serological survey on viral antibodies in Iran. *Trop Geogr Med* 1970; 22(2): 183-8.
18. Barakat AM, Smura T, Kuivanen S, Huhtamo E, Kurkela S, Putkuri N, et al. The presence and seroprevalence of arthropod-borne viruses in Nasiriyah governorate, southern Iraq: a cross-sectional study. *Am J Trop Med Hyg* 2016; 94(4): 794-9.
19. Aronson NE. Infections associated with war: the American forces experience in Iraq and Afghanistan. *Clin Microbiol Newsl* 2008; 30(18): 135-40.
20. Reeves WK, Miller MM, Bayik O, Chapman L. Operational mosquito and vector-borne diseases surveillance at Incirlik Air Base, Turkey. *US Army Med Dep J* 2017; (1-17): 86-9.
21. Meço O. Haemagglutination-inhibiting antibodies to Sindbis virus in the population of the south-east region of Turkey [in Turkish]. *Mikrobiyol Bul* 1981; 15(1): 1-6.
22. Serter D. Present status of arbovirus sero-epidemiology in the Aegean region of Turkey. *Zentralbl Bakteriologie* 1980; 9: 155-61.
23. Al-Nakib W, Lloyd G, El-Mekki A, Platt G, Beeson A, Southee T. Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo/Crimean virus infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78(4): 474-6.
24. Sultanova E. The role of mosquitoes (genera *Culex* and *Anopheles*) in distribution of arboviruses in Azerbaijan. *Bull Sci Pract* 2019; 5(6): 38-43.
25. Al'khovskii SV, L'vov DK, Shchelkanov MI, Shchetinin AM, Deriabin PG, Gitel'man AK, et al. Complete genome characterization of the Kyzylgach virus (KYZV)(Togaviridae, Alphavirus, Sindbis serogroup) isolated from mosquitoes *Culex modestus* Ficalbi, 1889 (Culicinae) collected in a colony of herons (Ardeidae Leach, 1820) in Azerbaijan [in Russian]. *Vopr Virusol* 2014; 59(5): 27-31.
26. Camp JV, Karuvantevida N, Chouhna H, Safi E, Shah JN, Nowotny N. Mosquito biodiversity and mosquito-borne viruses in the United Arab Emirates. *Parasit Vectors* 2019; 12(1): 153.
27. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77(4): 442-5.
28. L'vov DK, Skvortsova TM, Gromashevskii VL, Berezina LK, Iakovlev VI. Isolation of the causative agent of Karelian fever from *Aedes* sp. Mosquitoes [in Russian]. *Vopr Virusol* 1985; 30(3): 311-3.
29. Trent DW, Butenko AM, Vladimirtseva EA, Lvov DK, Calisher CH, Karabatsos N. Identity of Karelian fever and ockelbo viruses determined by serum dilution-plaque reduction neutralization tests and oligonucleotide mapping. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 39(6): 607-10.
30. Bakhshi H, Mousson L, Moutailler S, Vazeille M, Piorkowski G, Zakeri S, et al. Detection of arboviruses in mosquitoes: Evidence of circulation of chikungunya virus in Iran. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(6): e0008135.
31. Medlock JM, Snow KR, Leach S. Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses in Great Britain. *Epidemiol Infect* 2007; 135(3): 466-82.
32. Conley AK, Fuller DO, Haddad N, Hassan AN, Gad AM, Beier JC. Modeling the distribution of the West Nile and Rift Valley Fever vector *Culex pipiens* in arid and semi-arid regions of the Middle East and North Africa. *Parasit Vectors* 2014; 7(1): 289.
33. Tarawneh QY, Chowdhury S. Trends of climate change in Saudi Arabia: Implications on water resources. *Climate* 2018; 6(1): 8.
34. Olson K, Trent DW. Genetic and antigenic variations among geographical isolates of Sindbis virus. *J Gen Virol* 1985; 66(Pt 4): 797-810.
35. Mansouri Daneshvar MR, Ebrahimi M, Nejadsoleymani H. An overview of climate change in

- Iran: facts and statistics. *Environ Syst Res* 2019; 8(1): 1-10.
36. Azari-Hamidian S, Norouzi B, Harbach RE. A detailed review of the mosquitoes (Diptera: Culicidae) of Iran and their medical and veterinary importance. *Acta Trop* 2019; 194: 106-22.
  37. Salit AM, Zakaria M, Balba M, Zaghoul T. The mosquito fauna of Kuwait. *J Univ Kuwait Sci* 1994; 21: 77-85.
  38. Reeves WK, Connors B, Miller MM, Berry D, White S, Morey RR, et al. *Culiseta annulata*: a new mosquito for Kuwait. *J Am Mosq Control Assoc* 2016; 32(4): 323-5.
  39. Roberts DM, Irving-Bell RJ. Salinity and microhabitat preferences in mosquito larvae from southern Oman. *J Arid Environ* 1997; 37(3): 497-504.
  40. Kurkela S, Rätti O, Huhtamo E, Uzcátegui NY, Nuorti JP, Laakkonen J, et al. Sindbis virus infection in resident birds, migratory birds, and humans, Finland. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(1): 41-7.
  41. Sammels LM, Lindsay MD, Poidinger M, Coelen RJ, Mackenzie JS. Geographic distribution and evolution of Sindbis virus in Australia. *J Gen Virol* 1999; 80(3): 739-48.
  42. Calisher CH, Karabatsos N, Lazuick JS, Monath TP, Wolff KL. Reevaluation of the western equine encephalitis antigenic complex of alphaviruses (family Togaviridae) as determined by neutralization tests. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38(2): 447-52.
  43. Kurkela S, Manni T, Vaheri A, Vapalahti O. Causative agent of Pogosta disease isolated from blood and skin lesions. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(5): 889-94.
  44. L'vov DK, Skvortsova TM, Kondrashina NG, Vershinsky A, Lesnikov AL. Etiology of Karelian fever, a new arbovirus infection [in Russian]. *Vopr Virusol* 1982; 27(6): 690-2.
  45. Mohamed N, Magzoub M, Mohamed REH, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Nour BYM, et al. Prevalence and identification of arthropod-transmitted viruses in Kassala state, Eastern Sudan. *Libyan J Med* 2019; 14(1): 1564511.
  46. Asadolahizoj S, Jafari A, Jafari-Nozad AM, Rasekh M, Sarani A, Bakhshi H. A systematic review on the spread of Schmallenberg virus (SBV) in Iran and neighboring countries [in Persian]. *New Find Vet Microbiol* 2021; 3(2): 24-34.
  47. Griffin DE, Fields BN. *Fields Virology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 917-62.



## Sindbis Virus in Iran and Adjacent Countries- A Systematic Review

Hasan Bakhshi<sup>1</sup>, Seyede Fatemeh Shirazitabar<sup>2</sup>, Mahdis Khajehmohammadi<sup>3</sup>,  
Seyede Maryam Moallem<sup>4</sup>, Kourosh Arzamani<sup>5</sup>, Amirsajad Jafari<sup>6</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** One of the Arboviral diseases mostly transmitted by mosquitoes of the family *Culicidae* is Sindbis virus (SINV). Conduction of studies on the distribution of the distribution of vector-borne viruses and their prevalence has become very important in recent years. The present study aimed to investigate the status of this virus in Iran and adjacent countries by reviewing published literature.

**Methods:** Various databases including Magiran, IranDoc, Civilica, Jihad Daneshgahi Scientific Information Center (SID), Web of Science, Scopus, Science Direct, Google Scholar, and PubMed were investigated in both Persian and English languages.

**Findings:** The results indicated the evidence of the presence of the virus in Iran and eight neighboring countries. Evolutionary analysis and alignment of registered sequences in GenBank showed 100% similarity of sequences registered from Iran with a number of sequences registered from Armenia and Russia.

**Conclusion:** The current review of the studies and sequences registered in GenBank shows the presence of the virus in Iran and other countries in the region. So far, very few studies have been carried out on the epidemiology of this virus in Iran and the Middle East. Further studies in different parts of these regions are recommended.

**Keywords:** Arboviruses; Epidemiology; Iran; Sindbis virus

**Citation:** Bakhshi H, Shirazitabar SF, Khajehmohammadi M, Moallem SM, Arzamani K, Jafari A. **Sindbis Virus in Iran and Adjacent Countries- A Systematic Review.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(682): 602-10.

1- PhD of Medical Biotechnology, Vector-borne Diseases Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

2- DVM Student, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

3- DVM Student, School of Veterinary Medicine, Islamic Azad University (Baft Branch), Baft, Iran

4- Bachelor Student of Molecular and Cellular Biology, Zand University, Shiraz, Iran

5- Assistant Professor of Medical Entomology and Vector Control, Vector-borne Diseases Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

6- PhD Student of Veterinary Pharmacology, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

**Corresponding Author:** Amirsajad Jafari, PhD Student of Veterinary Pharmacology, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran; Email: a.sajad.jafari@gmail.com