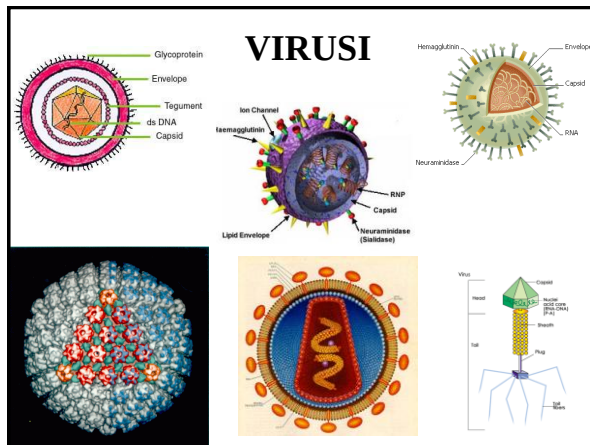


VIRUSNE INFEKCIJE

- ➔ **RESPIRATORNOG TRAKTA**
- ➔ **SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA**
- ➔ **INFEKCIJE HERPESVIRUSIMA**
- ➔ **GASTROINTESTINALNE INFEKCIJE**
- ➔ **VIRUSNI HEPATITISI**
- ➔ **HIV**

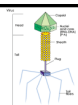
Prim.dr.sc. Oktavija Đaković Rode
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

2011



VIRUSNA STRUKTURA

- **VIRION** = virusna čestica
- **GRADA** ➔ virusna nukleinska kiselina + kapsida = **NUKLEOKAPSIDA**
 - **GENOM** ➔ jedna **NUKLEINSKA KISELINA** ➔ središnji dio ("jezgra")
 - **Deoksiribonukleinska kiselina** = **DNK**
 - **Ribonukleinska kiselina** = **RNK**
 - **KAPSIDA** = proteinski omotač (ljuska)
 - spiralna, ikosaedralna...
 - štiti genom od utjecaja faktora okoliša, npr. nukleaza u krvotoku
 - Antigeničan je i često odgovoran za stimulaciju produkcije zaštitnih protutijela.
 - **KAPSOMERE** = proteinske strukturne jedinice od kojih je sastavljena kapsida
 - **VANJSKA OVOJNICA**
 - lipoproteinski omotač koji okružuje virusnu česticu
 - sadrži virusne antigene
 - potječe od vanjske stanične membrane ili od membrane jezgre stanice domaćina
 - **PEPLOMERE** – kratki glikoproteinski izdanci
 - **ENZIMI** – RNK polimeraza, timidin kinaza, obratna transkriptaza, neuraminidaza...



KLASIFIKACIJA VIRUSA PREMA ANALIZI VIRIONA

Morfologija:

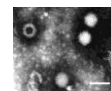
elektronski mikroskop

Genski materijal:

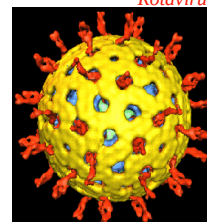
oblik nukleinske kiseline
ssDNK (lanac + ili -)
dsDNK
ssRNK (lanac + ili -)
dsRNK
segmentirana RNK
organizacija gena
homologija sekvenci
DNK sekvence
Hibridizacija

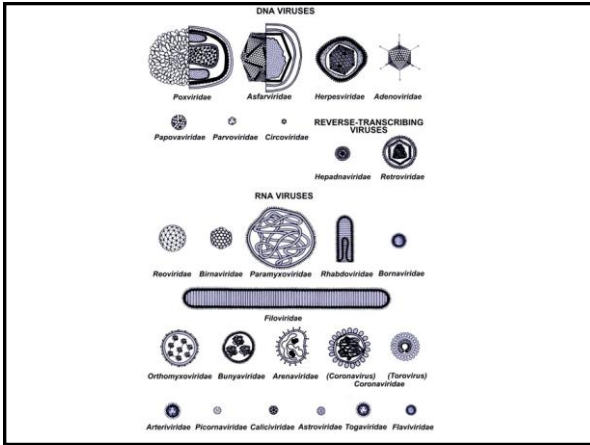
Serologija:

antigena ukrštena reaktivnost



Rotavirus





KLASIFIKACIJA VIRUSA

DNK virusi

Family	Pox	Herpes	Adeno	Papova	Parvo	Hepadna
Genome	dsDNA				ssDNA	Partial dsDNA
Capsid symmetry	Complex	Icosahedral				
Envelope	Yes		No			Yes
e.g.	Vaccinia virus	Herpes simplex virus 2	Human adenovirus	Papilloma	Adeno-Associated	Hepatitis B

Molluscum Contagiosum

RNK (+) Virusi

Family	Corona	Toga/Flavi	Picorna	Calici	Retro
Genome	ss(+) RNA				Diploid(+) RNA
Capsid symmetry	Helical	Icosahedral			
Envelope	Yes		No		Yes
e.g.	Human corona virus	Rubella virus Hepatitis C virus	Polio Hepatitis A virus	Norwalk agent Hepatitis E virus	HIV-1

RNA (-) Virusi

Family	Paramyxo	Rhabdo	Filo	Orthomyxo	Arena	Bunya	Reo
Genome	ss(-) RNA			ss(-) RNA segments	ss(+) or (+/-) segments	ss(+) or (+/-) segments	ds RNA segments
Capsid symmetry	Helical			Icosahedral			
Envelope	Yes						No
e.g.	Measles Mumps Para-influenza	Rabies virus	Ebola virus	Influenza virus	Lassa virus	Hanta virus	Rotavirus

PRIJENOS VIRUSA

1. izravni

- kontakt (koža, sluznica, parenteralno)
- kapljice (veće od 5 µl ne šire se dalje od 1 m)
- vertikalni prijenos (transplacentarno, intrapartalno, dojenje)

2. neizravni

- preko predmeta, površina
- vodom, mlijekom, urinom, stolicom
- vektorima (insekti)
- aerosol (prašina, male kapljice u zraku)

ULAZ VIRUSA U ORGANIZAM

- 4 glavna načina:

1. INHALACIJA

- respiratorni trakt

2. INGESTIJA

- gastrointestinalni trakt

3. INOKULACIJA

- oštećena koža
- mukozne membrane (spolni put)
- intravenski (iatrogeno ili iv. ovisnici)
- transfuzija
- transplantacija
- ugrizom insekata ili drugih životinja

4. KONATALNO

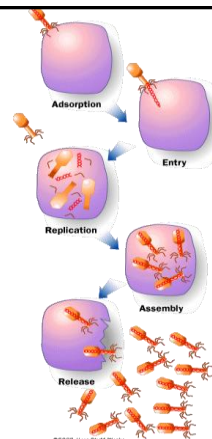
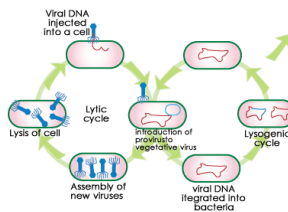
- vertikalni prijenos od majke na dijete

PATOGENEZA VIRUSNIH INFEKCIJA

DOMAĆIN	STANICA
1. Ulaz u domaćina	Adsorpcija
2. Primarno umnožavanje	→ Penetracija
3. Širenje u domaćinu	Svlačenje kapside
4. Stanični i tkivni tropizam	Prepisivanje
5. Imuni odgovor	Prevođenje
6. Sekundarno umnožavanje	→ Umnožavanje
7. Oštećenje stanica	Sastavljanje
8. Perzistencija	Oslobađanje

PATOGENEZA VIRUSNIH INFEKCIJA

Lytic and lysogenic cycle



INVAZIVNOST

- glavni mehanizam virusne patogeneze
- bolest nastaje direktnim širenjem virusa u tkiva i organe
- virusna replikacija u stanici obično ubija inficirane stanice – iako ne uvijek
 - **CITOPATIČNI UČINAK (CPU; CPE)**
- *in vivo* uzrokuje oštećenja i disfunkcije zahvaćenih tkiva i organa uz popratne simptome
- imunosni odgovor može utjecati na patogenezu

VIRULENCIJA

- agresivnost ili patogenost virusa
- Ovisi o:
 - virusu
 - infektivna doza, mjesto prodora, putovi širenja u organizmu
 - domaćinu
 - dob, imunosni status, vrsta domaćina
- **VIREMIJA** = prodor virusa u limfni i krvni optok
- **VRIJEME INKUBACIJE** = vremenski razmak od ulaska virusa u organizam do pojave simptoma bolesti

PERZISTENTNE VIRUSNE INFEKCIJE

- **Kronične**
 - HBV, CMV, neonatalna rubela
- **Latentne**
 - herpesvirusi
 - HSV → latencija u senzornim ganglijima
 - HSV-1 → infekcija oka i lica
 - latentan u trigeminalnom živcu
 - HSV-2 → infekcije genitalnih organa
 - latentan u lumbalnim i sakralnim ganglijima
 - VZV uzrokuje varicele
 - latentan u ganglijskim stanicama trigeminalnog ili torakalnih živaca
 - Reaktivacija → ZOSTER
- **Spore virusne infekcije**
 - produljeni period između početka infekcije i početka bolesti (godine)
 - subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE) - godinama nakon morbila
 - progresivna multifokalna leukoencefalopatija uzrokovana virusom JC (papovavirus)
 - **PRIONI** (Jacob-Creutzfeldtova bolest)

ODGOVOR DOMAĆINA NA VIRUSNU INFEKCIJU

- 2 tipa obrane organizma

NESPECIFIČNA OBRANA
SPECIFIČNA OBRANA

NESPECIFIČNA OBRANA

- **KOŽA**
 - učinkovita i nepropusna zaštita dok ne dođe do oštećenja (ozljeda, bolest)
- **RESPIRATORNI TRAKT**
 - ciliarni epitel tjera mukus prema gore i uklanja virusne čestice, prevenira invaziju donjeg respiratornog trakta (alveolarni makrofagi, IgA)
- **GASTROINTESTINALNI TRAKT**
 - želučana kiselina inaktivira viruse osjetljive na kiselinu
 - žuč (lizira viruse s ovojnicom)
 - kretanje intestinalnog sadržaja i preuzimanje virusa putem limfnog tkiva pomaže eliminaciji ingestiranih virusa
- **URINARNI TRAKT**
 - protektivno ispiranje protokom urina
- **KONJUNKTIVA**
 - suze ispiru viruse iz očiju
- **FAGOCITOZA**
 - važna kako za bakterije tako i za viruse:
 - ingestija putem stanica čistača
 - neutrofili polimorfonuklearni leukociti
 - makrofagi (ili mononuklearne stanice retikuloendotelnog sustava)

SPECIFIČNI IMUNOSNI MEHANIZMI OBRANE KATEGORIJE IMUNOSNOG ODGOVORA

- STANIČNA IMUNOST (limfociti T)
- HUMORALNA IMUNOST (limfociti B)

IMUNOGLOBULINI = PROTUTIJELA

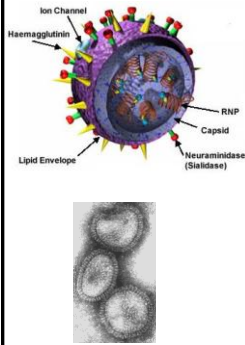
IgM, IgG, IgA, (IgE, IgD)

RESPIRATORNI VIRUSI

VIRUSI POVEZANI S RESPIRATORNIM INFEKCIJAMA

SINDROM	MOGUĆI UZROČNIK	
	NAJČEŠĆI	RIJEDAK
Infekcije gornjih dišnih puteva	Rhinovirus; Corona; Adeno; Parainfluenza 3	Influenza A,B; Parainfluenza 1, 2; RSV; enterovirusi
Faringitis	Adeno; EBV; Enterovirusi; HSV	Influenza A,B; RSV; Parainfluenza 1, 2; Rhinovirusi; Corona
Laringotraheobronhitis	Parainfluenza 1,2,3	Influenza A; RSV; Morbilli; Corona
Bronhiolitis	RSV; Parainfluenza 3	Adeno; Parainfluenza 1,2; Influenza A,B; Rhinovirus
Pneumonija	RSV; Parainfluenza 3; Adeno; Influenza A	Parainfluenza 1,2; Rhinovirus; EBV
Pleurodinija	Coxsackie B	Coxsackie A; Echovirusi

Virusi influence



(Linda Stamford, University of Cape Town, S.A.)

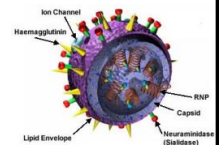
- RNK virus → genom od 8 segmentata
- Ovijen lipidnom ovojnicom s izdancima na površini
 - HEMAGLUTININ (HA)
 - NEURAMINIDAZA (NA)
- 3 tipa: A, B, C
 - Prema antigenima nukleokapside

Virusi influence

REKOMBINACIJE

- Antigenska izmjena (“antigenic shift”)
 - promjena segmenata RNK (20-50%) - HA i NA
 - Rezultat = novi serotip = **PANDEMIJA**
- Antigensko skretanje (“antigenic drift”)
 - Manje mutacije (<1%) HA i NA = **EPIDEMIJA**

- Tip A – “antigenic shift” i “drift”
- Tip B – “antigenic drift”
- Tip C – relativno stabilan

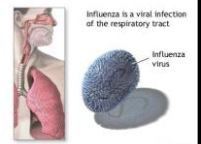


Usporedba influence A, B i C

	A	B	C
Težina bolesti	++++	++	+
Životinje kao rezervoar	da	ne	ne
Širenje u ljudi	pandemijsko	epidemijsko	sporadično
Antigenske promjene	«shift, drift»	«drift»	«drift»
Broj RNA segmenata	8	8	7
Broj površinskih glikoproteina	2	2	1

Influenza A virus

- Tip A – “antigenic shift” i “drift” HA i NA
- “Antigenic shifts” → pandemija
 - populacija nema imunost za novi soj
 - tijekom 20. stoljeća 3 pandemije
- “Antigenic drifts” → epidemija
 - Trajanje 2-6 tjedana; zima
 - influenza A svakih 2-5 godina; influenza B svakih 4-6 godina
- Obično uzrokuje blažu febrilnu bolest
- Smrtni ishod zbog komplikacija – virusna/bakterijska pneumonija



Pandemije influence

PANDEMIJA	GODINA	Influenza virus tip	Prosječan broj oboljelih	Procjena broja umrlih u svijetu	Vjerojatnost smrtnog ishoda (case fatality rate)
Španjolska	1918-29	A/H1N1	33% (500 milijuna)	20-100 milijuna	>2.5%
Azijska	1957-58	A/H2N2	?	2 milijuna	<0.1%
Hongkonška	1968-69	A/H3N2	?	1 milijun	<0.1%
SEZONSKA GRIPA	Svake godine	A/H3N2, A/H1N1, tip B	5-15% (340 milijuna-1 milijarda)	250.000-500.000 godišnje	<0.1%
Nova gripa "Svinjska"	III/IV.2009.-25.VI.2010	pandemijska H1N1/09	>622.482 (lab.potvrda)	>18.000 (lab.potvrda)	0.03%

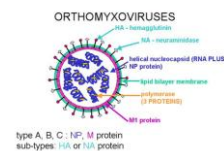
Laboratorijska dijagnostika influence

• IZRAVNA:

- Detekcija antigena
 - brza dijagnostika iz nazofaringealnog aspirata, ispirka/obrisa nosa, ždrijela
 - metode IFA, EIA, ICA
- Molekularna dijagnostika (PCR)
- Izolacija virusa
 - KS, kokošji embrio → nema CPU; dokaz hemadsorpcija i hemaglutinacija
 - identifikacija

• NEIZRAVNA:

- Serologija - retrospektivna dijagnoza
 - RVK, EIA, IHA → neutralizirajuća protutijela



LIJEČENJE INFLUENCE

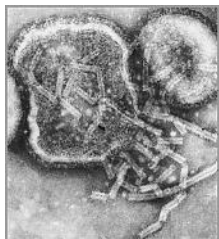
- Inhibitori neuraminidaze
 - **oseltamivir** (Tamiflu)
 - **zanamivir** (aerosol)
- Učinkoviti na samom početku bolesti – prva 3 dana!
- Amantidin – učinkovit na početku bolesti; porast rezistencije
- Rimantidin
- Ribavirin

Prevenција influence

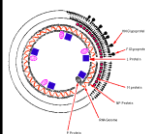
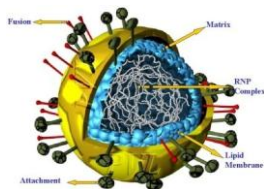
- Inaktivirano cjepivo za influencu A i B
- Trivalentno cjepivo sadrži tipove A H3N2, A H1N1 i tip B
- Tipovi se revidiraju godišnje u WHO (SZO)
- Cijepljenje starijih i kroničnih bolesnika; djeca
- Postvakcinalna imunost traje 8-12 mjeseci

Virus parainfluenze

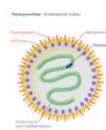
- ssRNA virus
- Ovijen
- pleomorfan
- 5 serotipova: 1, 2, 3, 4a i 4b



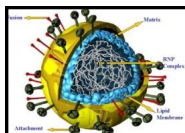
Linda Stanmand, University of Cape Town, S.A.



Paramyxoviridae



- **Paramyxovirus**
 - v. parainfluenze 1,3; životinjski virusi
- **Morbillivirus**
 - v. ospica; životinjski virusi
- **Rubulavirus**
 - v. mumpsa, parainfluenze 2,4 (a,b); životinjski virusi
- **Pneumovirus**
 - respiratorni sincicijski virus (RSV); životinjski virusi

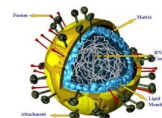


Kliničke manifestacije virusa parainfluenze

- Krup (laryngotracheobronchitis) – najčešća manifestacija (tip 1,2 – ostali uzročnici krupa: RSV i influenza)
- Bronhiolitis u male djece – tip 3; rjeđe 1, 2
- Prehlada u odraslih (tip 1, 4)
- Prehlade u male djece (tip 3) – endemsko tijekom cijele godine
- Tipovi 1,2,4 epidemijski tijekom jeseni i zime (studen, prosinac) obično svake druge godine

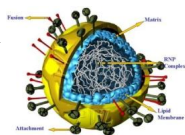
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA VIRUSA PARAINFLUENZE

- **IZRAVNA:**
 - Detekcija antigena – brza dijagnostika iz nazofaringealnog aspirata ili ispirka ždrijela
 - Molekularna dijagnostika (PCR)
 - Izolacija virusa - NF aspirat, obrisak ždrijela
- **NEIZRAVNA:**
 - Serologija - RVK, EIA



Prijenos i zaštita od parainfluence

- PRIJENOS respiratornim kapljicama – velikim; rjeđe dodir zaraženih predmeta i ruku
- Izlučivanje virusa 10-tak dana sekretom
- Nema specifične antivirusne terapije
- Teži slučajevi krupa – hospitalizacija
- Nema cjepiva



Respiratorni sincicijski virus (RSV)

- ssRNA ovijeni virus
- rod *Pneumovirus*; porodica *Paramyxovirus*
- Klasifikacija u subgrupe A i B
 - značajne varijacije unutar vrste
- **Epidemije** u zimskim i ranim proljetnim mjesecima (studen i do kraja svibnja)
- Jedini rezervoar virusa je čovjek (ev. čimpanza)

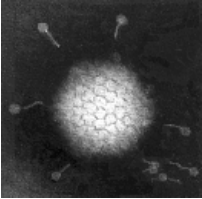
Kliničke manifestacije RSV

- Blage ili afebrilne infekcije gornjeg dišnog sustava u veće djece i odraslih
- Bronhiolitis, pneumonija, bronhitis
- U male djece zahvaćanje donjih respiratornih putova

Laboratorijska dijagnostika RSV

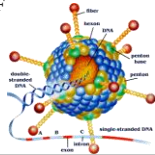
- IZRAVNA
 - Detekcija antigena – brza dijagnostika detekcijom RSV antigena iz NF aspirata
 - Molekularna dijagnostika (PCR)
 - Izolacija virusa – iz nazofaringealnog aspirata
- NEIZRAVNA
 - Serologija

ADENOVIRUSI



Linda Starmard, University of Cape Town, S.A.

- ds **DNK** virus
- **Nema ovojnicu**
- ikozaedarska nukleokapsida
 - Pentoni – pentameri na vrhovima ikozaedra – tipospecifični
 - Heksoni – na površini istostraničnih trokuta i na bridovima
- Najmanje 47 humanih serotipova prema sposobnosti aglutinacije eritrocita sisavaca
- 6 podskupina A-F



Klinički sindromi adenoviroza

- Faringitis 1, 2, 3, 5, 7
- Faringokonjunktivna groznica 3, 7
- Akutna infekcija gornjih dišnih puteva 4, 7, 14, 21
- Pneumonija 1, 2, 3, 7
- Folikularni konjunktivitis 3, 4, 11
- Epidemijski keratokonjunktivitis 8, 19, 37
- “Pertussis-like” sindrom 5
- Akutni hemoragijski cistitis 11, 21
- Gastroenteritis 40, 41
- Intususcepcija 1, 2, 5
- Sustavne infekcije u imunokompromitiranih osoba endogenog i egzogenog podrijetla 5, 34, 35
- Meningitis 3, 7

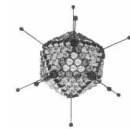
Patogeneza adenoviroza

- Inficiraju epitelne stanice dišnog i probavnog sustava
- Umnožavanje na mjestu ulaska
- Viremija u visceralne organe prema specifičnom odabiru
- Moguće latentne infekcije limfnih čvorova, tonzila, Peyerovih ploča
- Moguća reaktivacija u imunokompromitiranih



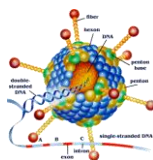
Epidemiologija adenovirusa

- **PRIJENOS**
 - respiratorne kapljice
 - feko-oralno
 - iatrogeno (oči)
- Otporni na sušenje, organska otapala, blage kiseline
- Uništava ih temperatura 56 st.C / 10 minuta
- Infektivni tjednima na +40 st.C, mjesecima na -25 st.C



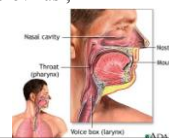
Laboratorijska dijagnostika adenovirusa

- IZRAVNA
 - Izdvajanje virusa u staničnoj kulturi
 - UZORCI: NF sekret, ispirak nosa, obrisak ždrijela i spojnice oka, mokraća, stolica, obrisak rektuma
 - Molekularna dijagnostika (PCR)
 - Detekcija virusa (inkluzijska tjelešca) i antigena
 - IFA, EIA, ICA
 - Latex aglutinacija
- NEIZRAVNA
 - Serologija (RVK, EIA, NT)

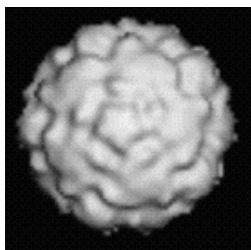


UZROČNICI PREHLADA

- **Prehlada** obuhvaća trećinu do polovinu svih akutnih respiratornih infekcija ljudi
- Najčešći uzročnici:
 - Rhinovirus - 30-50%
 - Coronavirus - 10-30%
 - Ostali uzročnici prehlada: adenovirusi, enterovirusi, RSV, influenza, parainfluenza



Rhinovirus



Reconstructed Image of rhinovirus particle (Institute for Molecular Virology)

- ssRNA virus; neovijen, ikozaedarske građe
- Porodica **Picornaviridae**
- Osjetljiv na kiseline
- Poznato >100 serotipova

Picornaviridae

Enterovirus
Rhinovirus
Hepatovirus
Cardiovirus
Aphthovirus

- Otporni na djelovanje etera, kloroforma i neionskih detergenata

Rod *Rhinovirus*

PRIJENOS

- velike kapljice sekreta iz dišnog sustava
- dodir s onečišćenim predmetima i rukama

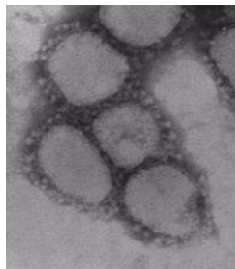
PATOGENEZA:

- infekcija ograničena na mukozu gornjeg respiratornog trakta i konjunktive
- najbolje umnožavanje na niskoj temperaturi nosa, a slabije na 37°C, pa ne može inficirati donji respiratorni trakt
- Inkubacija 1-3 dana
- Čovjek jedini izvor infekcije
- Infekcije tijekom cijele godine

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

- **Rijetko** se koriste laboratorijski testovi
- Izolacija iz nosa, ispirka ždrijela na KS – na 33°C – identifikacija NT
- Serologija – dokaz specifičnih protutijela

Coronavirus



- ssRNK virus
- Ovijen pleomorfan
- 2 serogroupe: OC43 i 229E

INFEKCIJE SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

ETIOLOGIJA

- Bakterije
- **Virusi**
- Gljive
- Protozoa
- Paraziti

INFEKCIJE SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

SINDROM	MOGUĆI UZROČNIK	
	NAJČEŠĆI	RIJEDAK
ASEPTIČNI MENINGITIS	Enterovirusi: Echo Coxsackie A, B v.mumps	HSV VZV Adeno Flaviviridae Bunyaviridae LCM (Arenaviridae)
ENCEFALITIS	Nije često •HSV 1, 2 •KME	HSV 1, 2 Flaviviridae EBV CMV Enterovirusi Rabies Togaviridae (Alpha virus) Bunyaviridae

VIRUSNI MENINGITIS

- Najčešća upalna bolest SŽS-a
- Klinička slika: opći infektivni sindrom, znaci podražaja meninga, patološki nalaz likvora
- EEG uredan
- Liječenje simptomatsko + antivirusna terapija (aciklovir)
- Prognoza dobra

Rod *Enterovirus*

- 67 humanih enterovirusa i 34 tipa drugih sisavaca

KARAKTERISTIKE

- umnožavanje u probavnom traktu, ali i u drugim tkivima (živci, mišići)
- otpornost na kiselog želučanog sadržaja
- termolabilni (razaranje na 50°C); inaktiviraju ih ultraljubičaste zrake i sušenje
- postojani u tekućem mediju (preživljavanje u tjelesnim tekućinama, vodi, otpadnim vodama)

Infektivnost očuvana

- danima na sobnoj temperaturi
- tjednima na +4°C (hladnjak)
- godinama na -70°C

INFEKCIJA ovisi o:

- veličini virusnog inokula
- prisutnosti staničnih receptora
- lokalnim ukriženo reaktivnim ili tipno-specifičnim protutijelima

ENTEROVIRUSNI MENINGITIS

- Sezonska bolest – LJETNI MJESECI
- Sporadično ili epidemijski
- Feko-oralni način prijenosa
- Uz manifestacije SŽS često i druge kliničke manifestacije enterovirusnih infekcija (npr. osip)
- Najčešće blaga bolest; prolazi bez posljedica
- Terapija simptomatska

EPIDEMIOLOGIJA ENTEROVIRUSA

- **Izvor zaraze** isključivo čovjek
- **Prijenos:** feko-oralnim putem, dišnim putem (poneki); izravnim dodirima (EV70 – akutni hemoragijski konjunktivitis)
- prijenos muhama (? moguć)
- Infekcije najčešće ljeti

Inkubacija

- 7-14 dana (2-35)
- kraća uglavnom u infekcijama dišnog sustava
- najkraća 12-30 sati kod akutnog hemoragijskog konjunktivitisa uzrokovanog EV70 ili coxsackievirusom A24

Rod *Enterovirus*

- Podjela prema biološkim svojstvima
 - **poliovirus** (3 tipa)
 - **coxsackie A** (23 tipa)
 - **coxsackie B** (6 tipova)
 - **echovirus** (31 tip)
 - **enterovirus** (4 tipa)

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA ENTEROVIRUSA

Klinički uzorci:

- stolica, obrisak rektuma, obrisak i ispirak ždrijela, krv, likvor, vezikularna tekućina, tkivo, obrisak konjunktive
- Transportna podloga na +4°C
 - Infektivnost održana godinama na -20 do -70°C
 - Postojanost virusa tjednima na + 4°C

Molekularna dijagnostika (PCR)

Izolacija virusa na KS

- izolacija iz likvora 3-8 dana
 - CPE - piknoza

Elektronska mikroskopija

- Identifikacija virusa – nije uvijek nužna, jer bolesti nisu serotipno specifične

Serologija: parni uzorci seruma

VIRUSNI ENCEFALITISI

- Najčešći uzročnici: **HSV 1 i 2, krpeljni meningoencefalitis (KME)**
- Uz kliničke znake i likvorski nalaz meningitisa prisutni su znaci disfunkcije mozga:
 - Kvalitativne i kvantitativne smetnje svijesti
 - Motorički i senzorni ispadi
- Patološki EEG
- Promijenjeni NMR i CT
- Liječenje simptomatsko + antivirusna terapija
- Prognoza upitna

FLAVIVIRIDAE

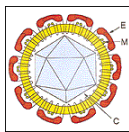
Podskupine ili kompleksi značajni za čovjeka	Rod: <i>Flavivirus</i> (67 virusa)
kompleks virusa žute groznice	teška opća bolest s oštećenjem jetre i bubrega
kompleks dengue	4 virusa DENV - mišićni bolovi, osip (hemoragičan +/-)
kompleks virusa japanskog encefalitisa	v. japanskog encefalitisa (SLEV) St. Louis (SLEV) Murray Valley encefalitis West Nile (WNV) - mišićni bolovi, osip (hemoragičan +/-) Kunjin (KUNV)
kompleks virusa koje prenose krpelji	Far Eastern subtype (daleko-istočni) Siberian (sibirski) Louping ill Powasan Europski krpeljni encefalitis

SREDNJOEUROPSKI KRPELJNI ENCEFALITIS

porodica *Flaviviridae*; rod *Flavivirus*

KARAKTERISTIKE FLAVIVIRUSA

- kuglast s ovojnicom
- jednolančana pozitivna RNK
- posjeduju hemaglutinin za adsorpciju za stanice i eritrocite
- Seroška srodnost među flavivirusima
- Ukrižena protutijela / zaštita



SREDNJOEUROPSKI KRPELJNI ENCEFALITIS

PRIJENOS

- vektor (krpelj); održavanje u krpelju transstadijski
- vrijeme javljanja: travanj – svibanj, rujan – listopad
- održavanje u mlijeku +4°C / 2 tjedna, u maslacu 60 dana (moguće infekcije)
- grijanje na 63°C / 30 minuta **ne** inaktivira sve viruse
- učinkovita pasterezacija 80°C / 1 min

BOLEST

- dvije faze:
 1. opći znaci infekcije (vrućica, glavobolja, klonulost – trajanje oko 1 tjedan); remisija nakon 3-10 dana
 2. simptomatologija SZS (meningitis, encefalitis)

KLINIČKA SLIKA

- oblici: abortivni, meningealni, encefalitični i encefalomijelitični
- Inkubacija 7-14 dana

PATOGENEZA: viremija; prodiranje virusa u mozak i moždane ovojnice; serozna upala moždanih ovojnica

SREDNJOEUROPSKI KRPELJNI ENCEFALITIS

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

- izdvajanje virus iz krvi i likvora na mišjoj sisančadi i KS
- serologija – dokaz protutijela

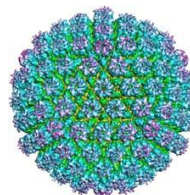
LIJEČENJE: nema antivirusne terapije

PREVENCIJA

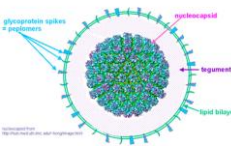
- Cijepljenje: 3 doze: 1, 3, 12 mjeseci
+ docjepljivanje svakih 3-5 godina



HERPESVIRUSI



HERPESVIRUSES



- **Genom:** pravocrtna dvolančana DNK ~ 3% težine viriona (124-235 kbp)
- **VIRION** promjera 120-200 nm

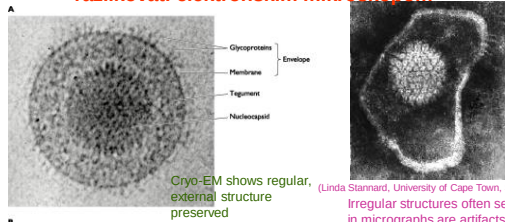
• **Jezgra:** nukleinska kiselina omotana oko cilindrične strukture 25-30 nm

• **Kapsida:** kubične simetrije, oblika ikozaedra sastavljena od 162 klapsomere (150 heksamera i 12 pentamera), promjer kapside 100-110 nm

• **Tegumentum:** slabo definiran materijal između kapside i ovojnice, sadrži virusne proteine i enzime

• **Ovojnica:** dvoslojna lipidna; potječe od jezgrine ovojnice; okružuje tegumentum; glikoproteinski izdanci na površini

Svi herpesvirusi imaju identičnu morfologiju i ne mogu se razlikovati elektronskim mikroskopom



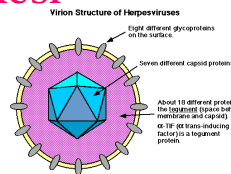
Cryo-EM shows regular, external structure preserved

(Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.) Irregular structures often seen in micrographs are artifacts of distortion from negative staining

Nucleocapsid contains core of protein wrapped in genomic DNA

HUMANI HERPESVIRUSI			
OZNAKA	VIRUS	PODOBILJE	BOLESTI
HHV-1	Herpes simplex virus - 1 (HSV-1)	α_1	Gingivostomatitis, herpes labialis, keratokorjunktivitis, encefalitis, genitalni herpes
HHV-2	Herpes simplex virus - 2 (HSV-2)	α_1	Genitalni herpes, neonatalne infekcije, meningitis, gingivostomatitis, herpes labialis
HHV-3	Varicella zoster virus (VZV)	α_2	Vođene kozice, zoster
HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV)	γ_1	Infektivna mononukleoza (IM); Burkittov limfom; nazofaringealni karcinom; limfoproliferativne bolesti, XLP, T-stanični limfom, Hodgkinov limfom
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	β_1	Asimptomatska infekcija; IM; retinitis; infekcije u imunokompromitiranih; konatalne infekcije
HHV-6	Human herpesvirus - 6 (HHV-6)	β_2	Mononukleoza; roseola infantum (Exanthema subitum)
HHV-7	Human herpesvirus - 7 (HHV-7)	β_2	Mononukleoza?; roseola infantum; pityriasis rosea?
HHV-8	Human herpesvirus - 8 (HHV-8, KSHV)	γ_2	Kaposiev sarkom; multicentrična Castelmanova bolest; primarni efuzijski (tekući) limfom (PEL)

HERPESVIRUSI



Virion Structure of Herpesviruses

- Ubikvitarni u populaciji – osim HSV-2, HHV-8
- Primarne infekcije obično inaparentne u djetinjstvu

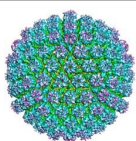
✓LATENCIJA
✓REAKTIVACIJA

Herpes simplex virus (HSV)

Herpes simplex virus (HSV)

- Dva tipa:
 - HSV tip 1 (**HSV-1**)
 - HSV tip 2 (**HSV-2**)

Širenje kontaktom
(slina, suze, genitalni i drugi sekreti)



Osobitosti HSV

- Genomi HSV-1 i HSV-2 imaju homologiju 50 - 70%
- Čovjek je jedini prirodni nositelj HSV

Epidemiologija HSV

- Širenje:
 - kontaktom, slinom, suzama, genitalnim i drugim sekretima
 - Najčešći način prijenosa – poljupcem u ranom djetinjstvu
- Primarne infekcije obično supkliničke i blage najčešće u mlađih od 5 godina
- Dva vrha incidencije:
 1. 0-5 godina
 2. Početak spolne aktivnosti (kasna adolescencija)
- Oko 10% populacije akvirira HSV genitalnim putem
- Povratne (rekurirajuće) infekcije javljaju se u ~ 45% nakon oralnog herpesa i u ~ 60% nakon genitalnog herpesa
 - Učestalost rekuriranja je varijabilna i individualna

Herpes labialis



Laboratorijska dijagnostika HSV

• IZRAVNA:

– Izravna detekcija

- Elektronska mikroskopija tekućine iz vezikula
 - brzi rezultat, ali ne razlikuje HSV i VZV
- Mikroskopski preparat
 - multinuklearne gigantske stanice – nije tipno specifično
- Imunofluorescencija strugotine kože
 - razlikuje HSV i VZV

– PCR

- rutinski se koristi za dijagnozu *herpes simplex* encefalitisa

– Izolacija virusa + tipizacija

- Lako se kultiviraju; ~ 1-5 dana za rezultat

• NEIZRAVNA:

- **SEROLOGIJA** – tipno specifični testovi

Izravna dijagnostika HSV

- **UZORCI za izravno dokazivanje virusa**
- mjehurić, pustula, erozija, krasta
 - obrisak kože ili aspirat tekućeg sadržaja, rožnice, spolnih organa
 - ispirci ždrijela
 - slina
 - likvor
 - biopsat mozga
- Kultiviranje na staničnim kulturama → CPU
 - KS: HeLa, Hep-2, fibroblasti ljudskog embrija, stanice bubrega kunića
 - CPU: granuliranje citoplazme, uvećanje stanice, balonasta citoplazma; sincicij
 - tipizacija tipno specifičnim DNK probama ili protutjelima

SEROLOŠKI TESTOVI

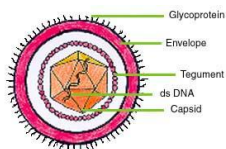
- Tipno specifični za razlikovanje HSV-1 i HSV-2

• Glikoprotein gG

- gG 1 = HSV-1
- gG 2 = HSV-2

EIA (ELISA), WB, LIA / SIA (imunoblot)

Varicella zoster virus (VZV)



Epidemiologija VZV

BOLEST: Varicela (vodene kozice), zoster

PRIJENOS

- **Varicela** - respiratornim kapljicama ili izravnim dodirnom mjehurića kože
- **Zoster** - uzrokovan reaktivacijom latentnog virusa
- Tko nije imao infekciju s VZV u kontaktu sa zosterom može dobiti varicele!

ZOSTER



LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA VZV

- Klinička slika je karakteristična, pa dijagnostika najčešće nije potrebna
- Dijagnostika kod atipičnih prezentacija posebno u imunokompromitiranih
- Kao za HSV
- izolacija u KS je otežana zbog nepostojanosti virusa tijekom transporta do laboratorija i otežanog umnožavanja *in vitro* (2-3 tjedna)
- Dokaz **specifičnih protutijela** za utvrđivanje imunosti na virus i potvrdu akutne infekcije (EIA, IFA)
 - IgM, IgG, IgA

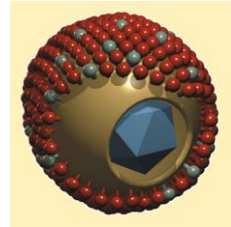
LIJEČENJE VZV

- imunokompetentni bez terapije
- **ACIKLOVIR**

PREVENCIJA VZV INFEKCIJA

- cijepljenje živim atenuiranim sojem Oka
- PASIVNA IMUNOPROFILAKSA s VZV imunoglobulinima (**VZIG**) i aciklovir u visokim dozama za prevenciju diseminacije (imunokompromitirani, trudnice)

CYTOMEGALOVIRUS (CMV)



CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

BOLEST

- Konatalna infekcija - bolest citomegaličnih inkluzija u novorođenčadi, mikrocefalija, intracerebralne kalcifikacije, hepatosplenomegalija, žutica; gubitak sluha
 - zaraza ploda tijekom primarne, povratne infekcije majke ili reinfekcije
- Mononukleoza
- Pneumonitis, retinitis, kolitis, encefalopatija, pneumonija i hepatitis u imunokompromitiranih

CMV

PRIJENOS

- putem tjelesnih tekućina (oralno, spolni put)
- transplacentarno,
- transfuzijom krvi
- transplantacijom organa

PATOGENEZA

- **Primarna** infekcija obično u orofarinksu; širenje u mnoge organe
- **Latentna** infekcija u leukocitima, stanicama bubrega i srca
- **Diseminirana** infekcija u imunokompromitiranih u primarnoj infekciji ili **reaktivacijom** latentne infekcije

Uzorci za dijagnostiku CMV

	Uzorci za kultivaciju na KS				Serologija	
	URIN	SLINA	KRV	TKIVO	IgM	IgG
Novorođenčad	+	+	-	-	-	+
Odrasli	+	-	+	-	+	+
Trudnice	-	-	-	-	+	+
Imunokompromitirani	+	+	+	+	+	-

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA CMV

UZORCI za dokaz virusa

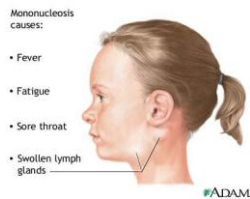
- tjelesne tekućine: mokraća, krv, slina, ispirak ždrijela, suze, sjemena tekućina, cervikalna sluz, majčino mlijeko, amnionska tekućina, sekret rodnice i vrata maternice, tkivo uzeto za transplantaciju

Detekcija virusa

- Mikroskopiranje uzoraka tkiva i mokraće – citomegalične stanice s inkluzijskim tjelešcima u staničnoj jezgri
- Dokaz antigena** s obilježenim monoklonskim protutijelima
- Molekularna dijagnostika (**PCR**)
- Izolacija** u staničnoj kulturi ljudskih fibroblasta

SEROLOGIJA – određivanje protutijela IgM i IgG

Virus Epstein-Barr (EBV)



Epstein-Barrov virus (EBV)



BOLEST

- Infektivna mononukleoza
- Limfoproliferativna bolest u imunosuprimiranih (poliklonski ili monoklonski B-limfomi)
- leukoplakija vlasastih stanica
- Burkitov limfom u Africi, nazofaringealni karcinom u Aziji

KARAKTERISTIKE: dva genotipa A, B ili 1, 2

- tip A češći u zapadnoj Europi i Aziji
- tip B u Africi

EBV

PRIJENOS

- nalazi se u orofarinksu i B-limfocitima
- primarni prijenos slinom
- transfuzijom
- transplantatom
- predmetima
- «bolest poljupca»

PATOGENEZA

- Infekcija počinje u faringealnom epitelu, širi se u cervikalne limfne čvorove
- putuje krvotokom u jetru i slezenu
- litička (replikativna) faza i latentni oblik
- Doživotno nosilaštvo
- Niska replikacija i širenje preko epitelijalnih stanica farinksa u svih seropozitivnih osoba
- EBV može uzrokovati besmrtnost limfocita B *in vitro* i *in vivo*

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA EBV

UZORCI za dokaz virusa:

- *ispirak grla, limfociti periferne krvi, biopsijski uzorci tkiva (limfni čvor, slezena, jetra, tumor)*
- *Rijetko se izolira (B-limfociti ljudskog fetusa)*
- Limfocitoza, uključujući atipične limfocite

SERUM – dokaz specifičnih protutijela :

- heterofilna protutijela (od kraja prvog tjedna bolesti do nekoliko mjeseci)
- EBV specifična protutijela IgM i IgG (VCA, EA, EBNA) – EIA, IFA

- Molekularna dijagnostika (PCR)

- **LJEČENJE:** simptomatsko

Epstein-Barrov virus (EBV)

• VCA (viral capsid antigen)

- VCA IgM pojava u 2-3 tjednu infekcije
- VCA IgG pojava 4-7 tjedana nakon pojave simptoma; perzistira doživotno

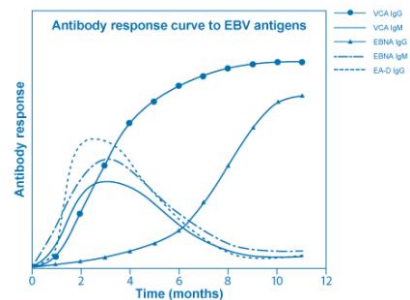
• EA-D (early antigen diffuse)

- EA-D IgG vrh u 3. tjednu
- prisutni tijekom replikacije virusa

• EBNA (EBV nuclear antigen)

- marker prijelaza akutne u rekonvalescentnu fazu (6-12. tjedan); uglavnom perzistiraju doživotno

Epstein-Barrov virus (EBV)



LJUDSKI HERPESVIRUS 6 HHV-6

BOLEST

- *Roseola infantum* (*Exanthema subitum*, šesta osipna bolest)
- Bolest rane dječje dobi
- Trajanje osipa 1-2 dana
- Mogući simptomi SŽS zbog viremije i širenja u SŽS
- Javljanje u proljeće i jesen
- Prijenos izravnim dodirrom onečišćene sline

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

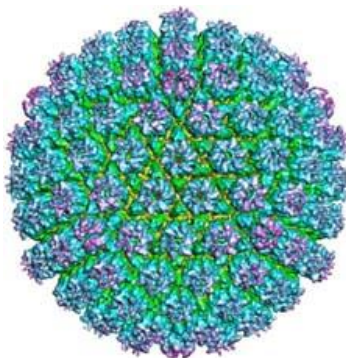
- PCR, hibridizacija *in situ*
- dokaz specifičnih protutijela

LJUDSKI HERPESVIRUS 7

- prijenos slinom
- sličan CMV

HUMANI HERPESVIRUS 8 (HHV-8, KSHV= Kaposi's sarcoma herpesvirus)

- Kaposijev sarkom, Castelmanova bolest, primarni efuzijski limfom
- Nema ubikvitarnu distribuciju
- Seroprevalencija je niska u općoj populaciji
 - viša u homoseksualaca



VIRUSNE INFEKCIJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

INFEKCIJE GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

- GASTROINTESTINALNE INFEKCIJE
- INFEKCIJSKI PROLJEV

***ETIOLOGIJA AIP* VIRUSI**

- **Rotavirus** (grupe A,B,C)
- **Adenovirus** (tipovi 40,41)
- **Norovirus**
- Calicivirus
- Astrovirus

***ETIOLOGIJA AIP* Virusi – mogući uzročnici**

- Coronavirus
- Torovirus
- Picobirnavirus
- Reovirus
- Enterovirus
- Parvovirus

MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA AIP

- **Bakteriološka** obrada stolice
 - Hemokultura
- **Virusološka** obrada stolice
 - **BRZA DIJAGNOSTIKA** = dokaz antigena
 - lateks aglutinacija, EIA, DIF, EM
 - stanične kulture, biološki pokus
- **Parazitološka** obrada stolice – koprokultura, posebna bojanja

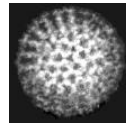
VIRUSNE INFEKCIJE GI TRAKTA

SINDROM	MOGUĆI UZROČNIK	
	NAJČEŠĆE	RIJETKO
PROLJEV (DJECA)	Rota Adeno 40-41	Adeno (drugi tipovi) Enterovirusi Norovirus Coronavirus
PROLJEV (ODRASLI)	Norovirus	Rota Adeno Enterovirusi
HEPATITIS	Hepatitis A B C	EBV CMV HDV HEV
PAROTITIS	Parotitis virus	Parainfluenza virus

VIRUSNI GASTROENTERITIS

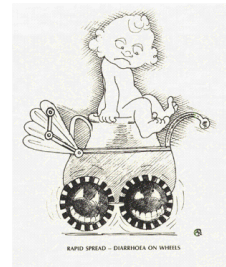
- Pretpostavlja se da su **virusi** odgovorni za **3/4 svih infektivnih proljeva**.
- U nerazvijenim zemljama virusni gastroenteritis je glavni uzrok smrti male pothranjene djece.
- **Rotavirusi** uzrokuju smrt oko pola milijuna ljudi godišnje.

ROTAVIRUS



(Linda Starnard, University of Cape Town, S.A.)

Virus s neovijenom dvolančanom RNK, dijametra 80 nm



ROTAVIRUS



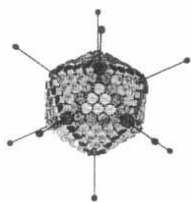
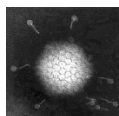
- **50-80% svih virusnih gastroenteritisa**
- Obično endemski, ali uzrokuje i epidemije
- Uzročnik bolesti u svim dobnim grupama
- Najteži simptomi u **novorođenčadi i male djece**
- Asimptomatske infekcije česte u odraslih i starije djece
- Simptomatske infekcije ponovo česte u odraslih starijih od 60 godina
- 80% populacije ima protutijela na rotavirus do 3 godine
- Učestaliji zimi
- U neishranjene djece mortalitet do 30%
 - Nalazi se i u drugih sisavaca, ptica; uzrokuje proljev.

ROTAVIRUS



- **ŠIRENJE:** feko-oralno; respiratorne kapljice (?)
- **INKUBACIJA:** 24-48 sati (može i dulje)
 - nagli početak s povraćanjem i proljevom;
 - blago povišena temperatura može biti prisutna
- **DIJAGNOSTIKA**
 - **DETEKCIJA ROTAVIRUSNOG ANTIGENA**
 - postupkom EIA, lateks-aglutinacija, ICA
 - *elektronski mikroskop*
- **CJEPIVO** – živo atenuirano za djecu

ADENOVIRUS



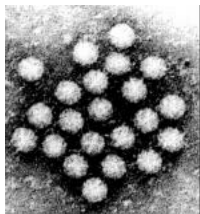
(Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

Neovijeni **DNK** virus; dijametra 75 nm

ENTERALNI ADENOVIRUSI

- “Zahtjevni” enteralni adenovirusi tipa 40 i 41 uzrokuju gastroenteritis
- Povezani s **endemskim gastroenteritisom** obično u **male djece i novorođenčadi**. Mogu uzrokovati povremene epidemije
- Drugi mogući virusni uzrok gastroenteritisa (7-15% svih endemskih slučajeva)
- Bolest slična rotavirusu
- Većina ljudi ima protutijela za enteralne adenoviruse do 3 godine
- **DIJAGNOSTIKA**
 - **DETEKCIJA VIRUSNOG ANTIGENA**
 - postupkom EIA, lateks-aglutinacija, ICA
 - *elektronski mikroskop*

Norovirusi (Norwalk)



(Source: ICTV database)

Porodica: Caliciviridae

Mali RNK virus s neravnom površinom; dijametra 35 nm

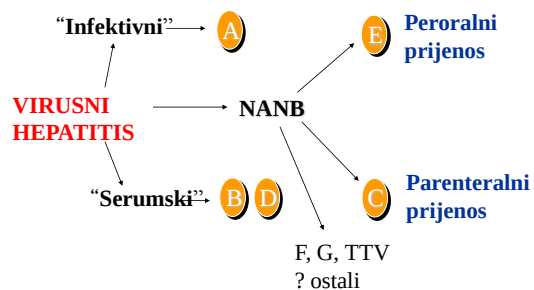
Norovirusi

- Uvijek povezan s **epidemijom gastroenteritisa**
- **Odrasli** češće oboljeli od djece
 - Povezan s konzumacijom školjki i druge kontaminirane **hrane**
 - Moguć je prijenos **aerosolom** kao i **feko-oralno**
- Glavni simptom je **povraćanje**, proljev je obično blagi
- Protutijela se stječu u kasnijoj dobi
- **DIJAGNOZA**
 - **dokaz antigena EIA, ICA**
 - **PCR**

VIRUSNI HEPATITISI

VIRUSNI HEPATITISI

– povijesni pregled

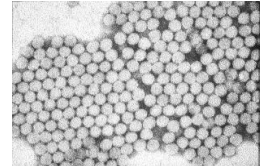


VIRUSNI HEPATITISI

Hepatitis A virus – HAV	<i>Picornaviridae</i>
Hepatitis B virus – HBV	<i>Hepadnaviridae</i>
Hepatitis C virus – HCV	<i>Flaviviridae</i>
Hepatitis D (delta) virus – HDV	
Hepatitis E virus – HEV	<i>Caliciviridae</i>
Hepatitis G virus – HGV	<i>Flaviviridae</i>
<i>Transfusion transmitted virus</i> – TTV	
SEN-V virus	

Hepatitis A virus

- *Picornaviridae*
- Rod *Hepatovirus*
- jednolančana RNK; (+) linearni lanac
- Nema vanjsku ovojnicu
- Otporan na toplinu
- **Fekalno-oralni put prijenosa**
- Izlučivanje virusa stolicom 1-2 tjedna prije pojave znakova bolesti

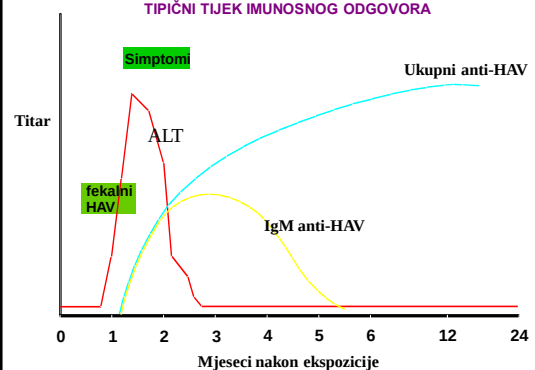


Hepatitis A – klinička slika

- Inkubacija: prosječno 30 dana, raspon 15-50 dana
- Žutica po dobi:
 - <6 godina → <10%
 - 6-14 godina → 40% - 50%
 - >14 godina → 70%-80%
- Komplikacije: RIJETKO!
 - Fulminantni hepatitis
 - Kolestatski hepatitis
 - Relapsirajući hepatitis
- Kronične posljedice: Ne
- Ozdravljenje: >99%

HEPATITIS A (HAV)

TIPIČNI TIJEK IMUNOSNOG ODGOVORA



Laboratorijska dijagnostika HAV

- Akutna infekcija
 - IgM anti-HAV u serumu EIA
- Prošla infekcija ili imunost
 - IgG anti-HAV u serumu EIA
- *Stanična kultura – zahtjevna; traje najmanje 4 tjedna*
 - *NIJE U RUTINSKOJ DIJAGNOSTICI!*
- *Izravna DETEKCIJA – EM, RT-PCR iz stolice;*
 - *NIJE U RUTINSKOJ DIJAGNOSTICI!*

- Akutna infekcija
 - IgM anti-HAV u serumu EIA
- Prošla infekcija ili imunost
 - IgG anti-HAV u serumu EIA
- Stanična kultura – zahtjevna; traje najmanje 4 tjedna
 - NIJE U RUTINSKOJ DIJAGNOSTICI!!
- Izravna DETEKCIJA – EM, RT-PCR iz stolice;
 - NIJE U RUTINSKOJ DIJAGNOSTICI!!

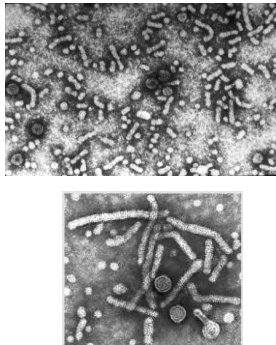
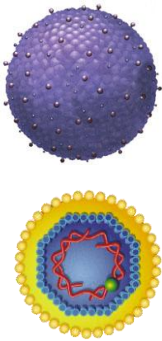
HAV epidemiologija

- Većina slučajeva epidemijski
 - Većinom bez rizičnih čimbenika
 - Najveća učestalost u dobi od 5-14 godina
 - Čini se da djeca čine rezervoar infekcije
- Osobe s povećanim rizikom za HAV
 - Putnici
 - Homoseksualci
 - Iv. narkomani

- Većina slučajeva epidemijski
 - Većinom bez rizičnih čimbenika
 - Najveća učestalost u dobi od 5-14 godina
 - Čini se da djeca čine rezervoar infekcije
- Osobe s povećanim rizikom za HAV
 - Putnici
 - Homoseksualci
 - Iv. narkomani

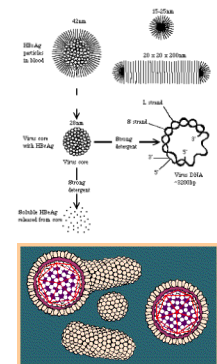
Hepatitis B virus (HBV)

The top-left image is a 3D model of the Hepatitis B virus particle, showing a spherical outer shell with numerous small, dark, spiky protrusions (surface proteins). The top-right image is a transmission electron micrograph (TEM) showing a dense field of HBV particles, which appear as small, dark, spherical structures. The bottom-left image is a diagram of the virus's internal structure, showing a blue outer shell, a red inner shell, and a blue core containing a red, circular, double-stranded DNA molecule. The bottom-right image is another TEM showing HBV particles, with some particles appearing as long, thin, rod-like structures and others as small, dark, spherical structures.

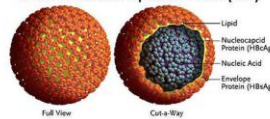
[illegible]

- *Hepadnaviridae*
- Dvolančana DNK – nekompletni lanac
- Replikacija uz reverznu (obratnu) transkriptazu

- 22 nm = avstralski antigen
- 42 nm = Daneova čestica
- 17-25 nm = male okruglaste čestice
- 20 nm = nitaste čestice



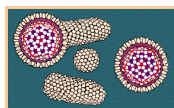
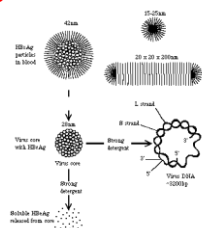
Model of Human Hepatitis B Virus (HBV)



© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.
Published in The New Notebook, Volume 9, Issue 3, September 2004 and The New Notebook Online at www.prn.com

HBV antigeni

- **HBsAg** (surface)
- **HBcAg** (core)
- **HBeAg** (endogenous)
- HBsAg ima najmanje 4 fenotipa
 - adw, adr, ayw, ayr
- HBcAg – jedan serotip



HBV genotipovi i njihova zemljopisna podjela

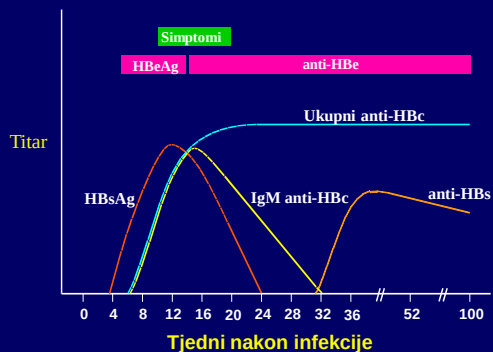
Genotip	Zemljopisna podjela
A	Afrika, Indija, Sjeverna Europa , SAD
B	Azija, SAD
C	Azija, SAD
D	Indija, Bliski Istok, Južna Europa , SAD
E	Zapadna i Južna Afrika
F	Centralna i Južna Amerika
G	Europa , SAD
H	Centralna i Južna Amerika, Kalifornija u SAD

HBV - KLINIČKA SLIKA

- Inkubacija: prosječno 60-90 (70) dana
raspon 45 -180 dana
- Klinička slika (žutica): <5 godina → <10%
5 g. → 30%-50%
- Fulminantni hepatitis: 0.5%-1%
- Kronična bolest: <5 g. → 30%-90%
5 g. → 2%-10%
- Ciroza jetre: 1%
- Ozdravljenje: >90%

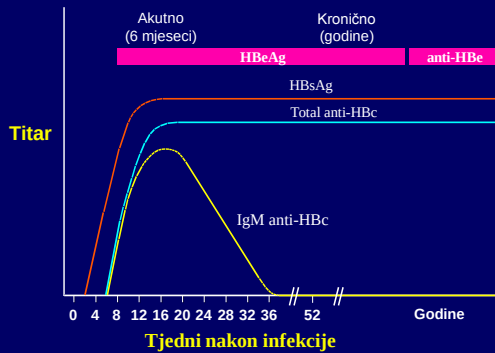
AKUTNA HBV INFEKCIJA

TIPIČNI TIJEK IMUNOSNOG ODGOVORA



PROGRESIJA U KRONIČNU HBV INFEKCIJU

TIPIČNI TIJEK IMUNOSNOG ODGOVORA



DIJAGNOSTIKA HBV

- Određivanje akutne i kronične HBV infekcije
 - **HBsAg**
 - opći marker infekcije
 - **Anti-HBs**
 - dokaz oporavka i/ili imunosti na HBV infekciju
 - **anti-HBc IgM**
 - marker akutne infekcije
 - **anti-HBc IgG**
 - prošla ili kronična infekcija
 - **HBeAg**
 - upućuje na aktivnu replikaciju virusa, tj. infektivnost oboljelog
 - **Anti-Hbe**
 - virus se više ne replicira
 - **HBV-DNK**
 - predstavlja aktivnu replikaciju virusa; precizije od određivanja HBeAg; najčešće se koristi za praćenje uspjeha terapije

Koncentracija HBV u tjelesnim tekućinama

VISOKA	UMJERENA	NISKA
Krv Serum Eksudati rana	Sjemeni tekućina Vaginalni sekret Slina	Urin Stolica Znoj Suze Majčino mlijeko

Prijenos HBV

- Spolni put prijenosa
- Parenteralno
 - iv. ovisnici, zdravstveni djelatnici
- Perinatalno
 - s majke na dijete

PROFILAKSA HBV

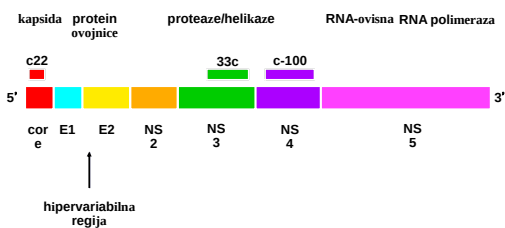
- Cijepljenje započelo 1981.
 - U Hrvatskoj uvedeno 1987.
- **RIZIČNE SKUPINE**
 - zdravstveni radnici i djelatnici u zdravstvu
 - djeca HBV pozitivnih majki
 - rođaci i bliski kontakti kroničnih HBV nositelja
 - pacijenti na hemodijalizi
 - osoblje i štićenici ustanova za mentalno hendikepirane
 - iv. narkomani
 - hemofilici
- u RH oko 1% populacije su nositelji HBV
- zdravstveni radnici u RH
 - oko 13% ima pozitivan neki od biljega HBV
 - oko 2% kroničnih nositelja HBV
- 1999. u RH obavezno cijepljenje djece u 6. razredu osnovne škole
- 2007. u RH cijepljenje novorođenčadi u rodilištu

CJEPIVO za HBV

- rekombinantni pročišćeni površinski antigeni virusa

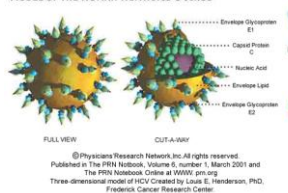
- **CIJEPLJENJE U NEIMUNOKOMPROMITIRANIH**
 1. 0. dan
 2. nakon mjesec dana
 3. 6 mjeseci nakon prve doze
- **BRZA ZAŠTITA OD HBV CIJEPLJENJEM**
 - npr. unutar 48 sati od ekspozicije
 1. 0. dan
 2. nakon mjesec dana
 3. 2 mjeseca nakon prve
 4. nakon 6 ili 12 mjeseci
- **«Booster doza» - docjepljivanje**
 - ovisno o titru protutijela
 - općenito nakon 5-8 godina

HEPATITIS C VIRUS (HCV)



HCV

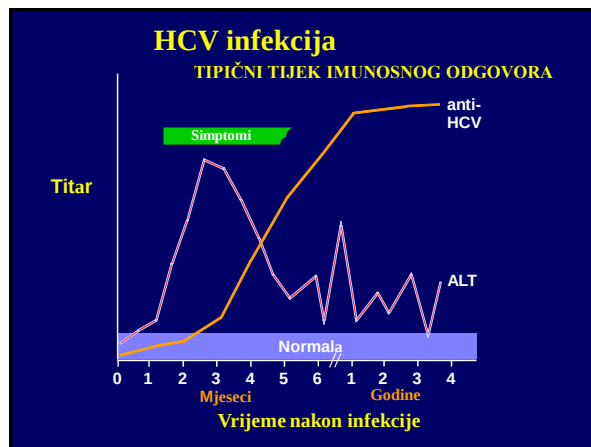
MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



- **Flaviviridae** (1989) jednolančana (+) RNK
- HCV - klasificiran u 6 genotipova (1-6) prema filogenetskoj analizi
 - Genotipovi 1 i 4 imaju lošiju prognozu i slabiji odgovor na terapiju

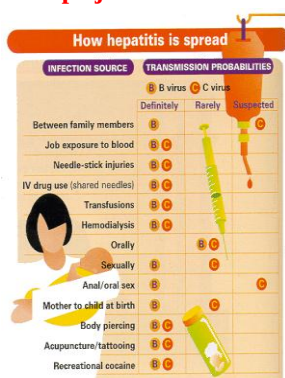
HCV – KLINIČKA SLIKA

Inkubacija	oko 6-7 tjedana raspon 2-26 tjedana
Klinička bolest (žutica)	30-40% (20-30%)
Kronični hepatitis	70%
Perzistentna infekcija	85-100%
Imunost	nema protektivnih protutijela; odgovor za identifikaciju



Rizični čimbenici povezani s prijenosom HCV

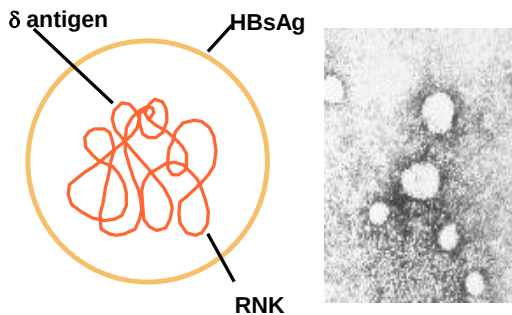
- Transfuzije ili transplantacije od inficiranog donora
- Iv. ovisnici
- Hemodijaliza (godinama na terapiji)
- Ubodni incident
- Anti-HCV pozitivni kontakti (zajedničko kućanstvo)
- Brojni spolni partneri
- HCV-inficirana majka – prijenos na čedo



Laboratorijska dijagnostika HCV

- **HCV protutijela**
 - za dijagnostiku HCV infekcije općenito;
 - **nisu** za dijagnostiku akutne faze budući da do pojave protutijela prolazi najmanje 4 tjedna nakon infekcije
- **HCV-RNK**
 - dostupne različite metode, npr. PCR i "branched" DNK.
 - Mogu se koristiti u dijagnostici akutne faze.
 - Prvenstveno se koriste za praćenje odgovora na antiviralnu terapiju.
- **HCV-antigen**
 - dostupna EIA za HCV antigen.
 - Namjena je kao za HCV-RNK, no jednostavnija za izvođenje.

Hepatitis D (delta) virus (HDV)



Hepatitis D virus (HDV)

- HDV je “defektni” virus
- Jednolančana (-) RNK
- Satelitni virus (1977)
- Čestica dijametra 35 nm sadrži delta antigen okružen vanjskim omotačem HBsAg
- Pojačava virulenciju HBV
- Kontrolira se cijepljenjem protiv HBV

Hepatitis D – klinička slika

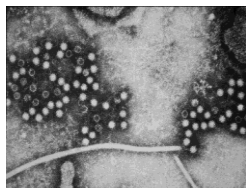
- KOINFEKCIJA
Ozbiljna akutna bolest
Nisko rizik za kroničnu infekciju
- SUPERINFEKCIJA
Obično vodi u kroničnu HDV infekciju
Visoki rizik za teško kronično oštećenje jetre
Može se prezentirati kao akutni hepatitis

PRIJENOS HDV

- Perkutani
 - Iv. ovisnici
- Permukozni
 - Spolni kontakt

Hepatitis E Virus (HEV)

- *Caliciviridae* (1990)
- Neovijeni RNK virus
 - dijametar 32-34nm
- Jednolančana (+) RNK veličine 7.6 kb
- Labilan i osjetljiv
- Fekalno-oralni put prijenosa



HEV – klinička slika

- | | |
|-----------------------|--|
| ■ Inkubacija | prosječno 40 dana
raspon 15-60 dana |
| ■ Mortalitet | općenito 1%-3%
trudnice 15%-25% |
| ■ Težina bolesti | raste s dobi;
simptomi akutnog hepatitisa |
| ■ Kronične posljedice | nisu opisane |

EPIDEMIOLOGIJA HEV

- Većina epidemija je povezana s fekalno kontaminiranom pitkom vodom
- U ne-endemskim krajevima niska je prevalencija HEV (<2%); izvor infekcije najčešće nepoznat
- Minimalni prijenos od osobe do osobe
- **DIJAGNOSTIKA**
 - IgM anti-HEV
 - IgG – značajni porast titra

Prevenција HEV u endemskim područjima

- Izbjegavati:
 - pitku vodu i napitke s ledom upitne čistoće ("flaširana" voda), nekuhane plodove mora i nekuhano voće i povrće koje niste sami ogulili ili pripremili
- *Imunoglobulini su upitnog značenja*
- *Cjepivo?*

Hepatitis non A non E

- **HEPATITIS G VIRUS**
- **HGV** (GBV-C) (1995)
- *Flaviviridae*
- Jednolančana (+) RNK
- parenteralni put prijenosa
- perzistirajuća viremija; virusna RNK može se naći godinu dana nakon infekcije
- Patogenost ?
- **TTV** = *transfusion transmitted virus*
- **SEN-V** = (non A non E hepatitis) (1999.)
- 10-15% kroničnih hepatitisa je neobjašnjeno

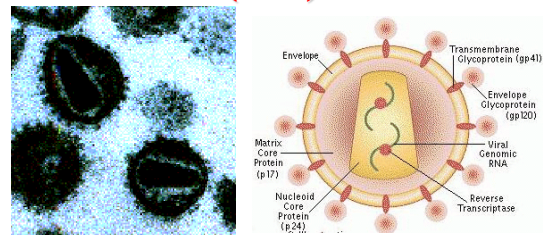
VIRUSNI HEPATITISI A-E

	A	B	C	D	E
IZVOR VIRUSA	stolica	Krv/krvni pripravci; tjelesne tekućine	Krv/krvni pripravci; tjelesne tekućine	Krv/krvni pripravci; tjelesne tekućine	stolica
PUT PRIJENOSA	Feko-oralno	Perkutano/permukozno	Perkutano/permukozno	Perkutano/permukozno	Feko-oralno
KRONIČNA INFEKCIJA	ne	da	da	da	ne
PREVENCIJA	Pre/postekspozicijska imunizacija	Pre/postekspozicijska imunizacija	Screening DDK; promjena rizičnog ponašanja	Pre/postekspozicijska imunizacija; promjena rizičnog ponašanja	Osigurati pitku vodu

HEPATITISI

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E	Hepatitis G
Porodica	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus	Flavivirus
Genom	RNK	DNK	RNK	RNK	RNK	RNK
Prijenos	fekalno-oralni	parenteralni	parenteralni	parenteralni	fekalno-oralni	parenteralni
Inkubacija	15-45 d (30 d)	30-180 d (70 d)	14-180 d (50 d)	*ovisno o HBV replikaciji	14-60 d (40 d)	?
Kronični aktivni	ne	<10%	30-90%	20-50%	ne	da (?)

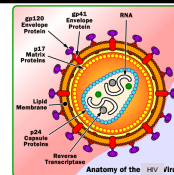
VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV)



VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV)

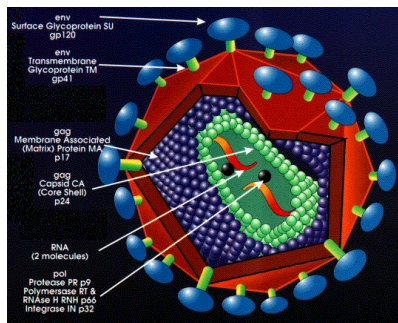
- 1981. opis prvih bolesnika s AIDS-om (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)
- 1983. izoliran virus HIV-1
- 1985. serološki anti-HIV testovi
- 1986. izoliran virus HIV-2
- 1987. odobren prvi anti-HIV lijek zidovudin (AZT, nukleozidni analog)
- 1991. odobren drugi nukleozidni analog ddI (didanozin)
- 1993. AIDS postaje najčešći uzrok smrti mladih odraslih osoba u SAD-u
- 1994. uspješnost AZT-a u prevenciji neonatalnog prijenosa, spoznaja o ograničenjima monoterapije

Klasifikacija HIV-a



- Porodica *Retroviridae*
- Potporodica *Lentivirinae*
- Rod *Lentivirus*
- **RNK virus**, promjera ~120nm, kuglasta oblika, simetrije ikozaedra, ovijen dvostrukom lipidnom ovojnicom
- genom: dvije identične podjedinice jednolančane (+) RNK
- Tipovi: **HIV-1 i HIV-2**
- HIV-1 je predominantni virus odgovoran za globalnu pandemiju
- HIV-2 pokazuje 40% nukleotidnu homologiju s HIV-1
- HIV-2 je najrasprostranjeniji u Africi

HIV-1 VIRION



PRIJENOS HIV-a

1. Spolni put

- muški **homoseksualci** (zapadna Europa, Sj. Amerika)
- **heteroseksualni** put prijenosa (zemlje u razvoju)

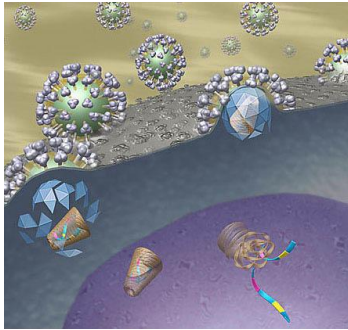
2. Krv i krvni pripravci

- ✓ **iv. ovisnici** - druga najveća grupa u Europi i S. Americi.
- ✓ **Hemofilijari** (jedna od prvih rizičnih grupa; inficirani putem kontaminiranog faktora VIII prije uvođenja testiranja krvi)
- ✓ u **zdravstvenim organizacijama** (transkutani (perkutani) doticaj s krvlju i drugim tjelesnim tekućinama)
 - ✓ **rizik nakon ubodnog incidenta je 0,2-0,3%**
- ✓ prijenos **transfuzijskim pripravcima** - u stalnom padu i iznosi manje od 3%; nije sasvim isključen → «**period prozora**» → akutna faza HIV bolesti → protutijela se još nisu stvorila
 - ✓ **rizik prijenosa transfuzijama u nas iznosi 1:1 000 000**
- ✓ **Transplantacije i umjetna oplodnja**

3. Vertikalni prijenos – od majke na dijete – transplacentarno, perinatalno tijekom poroda, postnatalno dojenjem

- ✓ **Rizik prijenosa s majke na dijete 13-40%**

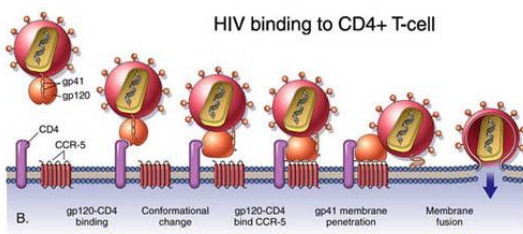
HIV-INFEKCIJA



STANIČNI RECEPTORI ZA HIV

- HIV-1 se veže za 2 stanična receptora:
 - Glavni receptor - **molekula CD4**
 - Koreceptor - **kemokinski receptor CCR5 i CXCR4**
- **Virusni glikoproteini HIV-1:**
 - **gp120** - površinski glikoprotein nekovalentno vezan na gp41
 - ima determinante kojima se veže za CD4 i determinante za CCR5 odnosno CXCR4
 - **gp41** - transmembranski protein koji učvršćuje kompleks gp120/gp41
 - omogućava fuziju membrane virusnog i domaćinskog lipidnog dvosloja tijekom ulaska virusa u stanicu

Vežanje HIV-a na ciljnu stanicu



PATOGENEZA HIV INFEKCIJE

- Nakon **ekspozicije** dolazi do intenzivnog umnožavanja HIV-a i izražene **primarne viremije i diseminacije**
 - simptomi **akutne infekcije** HIV-om (3-6 tjedana nakon ekspozicije)
- Izbjegavanje imunskog odgovora i utemeljenje **kronične infekcije** sa stalnim aktivnim umnožavanjem → nakon ~12 mjeseci viremija se ustali
 - **faza kliničke latencije** → svakodnevno stvaranje i eliminacija oko 10^{10} virusa → deplecija CD4+ T-ly
 - ustaljena niža viremija = sporija progresija bolesti
- **Klinička latencija** ~10 godina
 - u neliječeni: pad broja CD4+ T-ly na $<200/\mu\text{L}$
 - rizik **oportunističkih infekcija**
 - Citotoksični CD8+ T-ly direktno liziraju virusom zaražene CD4+ T-ly; obzirom na značajnu depleciju CD4+ T-ly, CD8+ T-ly proliferiraju
- Kad se uništene CD4+ T-ly više ne mogu zamijeniti, imunosni sustav posustaje → razvija se **AIDS (sindrom stečene imunodeficijencije)**

KLINIČKE SLIKE

1. **Akutna bolest** ("serokonverzijska") – vida se u 10% pacijenata **nekoliko tjedana nakon ekspozicije** i koincidira sa serokonverzijom. Može se prezentirati kao sindrom infektivne mononukleoze
2. **Klinička latencija**- pacijent je potpuno bez simptoma kroz **nekoliko mjeseci, pa i više godina** (≥ 10 godina).
3. **Oportunističke bolesti ili perzistirajuća generalizirana limfadenopatija**
4. **AIDS**

IMUNOSNI ODGOVOR

- Pojava protutijela najčešće **4-12 tjedana** nakon primarne infekcije
1. protutijela na proizvode gena *gag*
 - p24, p17, p55
 2. protutijela prema proizvodima gena *env* i *pol*
 - *env* → gp120, gp41, gp160
 - *pol* → p31, p51, p66

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

SEROLOGIJA

Screening testovi

Potvrđni testovi

- **Screening testovi**
 - imunoenzimski testovi (EIA, ELISA)
 - visoka osjetljivost i specifičnost
 - PROBLEM: mogući lažno pozitivni i lažno negativni testovi
 - neki testovi ne dijagnosticiraju neke podtipove HIV-1 (genotip O)
- **Potvrđni testovi**
 - Western blot (WB); LIA (*line immunoblot*)
 - "zlatni standard" u serološkoj dijagnostici

EIA za HIV protutijela

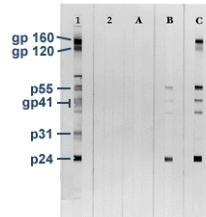


Mikropločica ELISA za HIV protutijela:
obojene jažice upućuju na reaktivni nalaz

WESTERN BLOT (WB) za HIV protutijela

HIV-1 Western Blot

- Traka 1: Pozitivna kontrola
- Traka 2: Negativna kontrola
- Uzorak A: Negativno
- Uzorak B: Granično
- Uzorak C: Pozitivno



DODATNI LABORATORIJSKI TESTOVI

- Rano postavljanje dijagnoze:
 - **detekcija HIV-antigena**
 - **pro-DNK**
 - **RNK HIV**
- **HIV viremija** – razina virusa HIV (*HIV viral load*) u krvi mjeri se određivanjem HIV-RNK metodama molekularne dijagnostike: RT-PCR, NASBA ili bDNK
- **HIV-antigen** – određivanje Ag u serumu ELISA testom
 - kombinirani testovi za istovremenu dijagnostiku Ag i At iz istog uzorka smanjen “window period” na ~ 3 dana

HIV i “window period”

- HIV antigeni i HIV protutijela se pojavljuju i detektiraju u različitim fazama infekcije
- Rizik prijenosa infekcije je vrijeme “prozora” infekcije (*window period*), nakon infekcije, a prije serološke detekcije

PREPORUČITI TESTIRANJE – TESTIRANJE JE DOBROVOLJNO

1. anamnestički podatak o spolno prenosivim bolestima
2. invazivni cervikalni karcinom
3. učestale gljivične infekcije rodnice koje slabo reagiraju na liječenje
4. učestale gljivične infekcije usne šupljine
5. novodijagnosticirana tuberkuloza
6. trombocitopenija nejasne etiologije
7. herpes zoster koji se ponavlja
8. novonastala psorijaza koja nije nasljedno opterećena
9. teška pneumokokna pneumonija u mlađe osobe (dob 15-45 godina)
10. upalni proces zdjelice

PREVENCIJA - UOBIČAJENE MJERE ZAŠTITE - I

1. **STANDARDNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI** - primjenjuju se na **sve bolesnike** bez obzira na njihovu dijagnozu
 - **TJELESNE TEKUĆINE:** KRV, SPERMA, VAGINALNI I CERVICALNI SEKRET, PREEJAKULAT, EJAKULAT, URIN, LIKVOR, SLINA, SUZE, MAJČINO MLJEKO
2. **Higijensko pranje ruku** – ruke treba prati prije i nakon dodira s bolesnicima, nakon skidanja rukavica te odmah ako su ruke vidljivo kontaminirane
3. **Rukavice** se moraju nositi kada postoji mogućnost dodira s krvi i drugim tjelesnim tekućinama
4. **Pregače, zaštitne naočale i maske** treba nositi kad postoji mogućnost raspršivanja i aerosolizacije krvi i drugih tjelesnih tekućina

UOBIČAJENE MJERE ZAŠTITE - II

5. **Rukovanje s oštrim predmetima** - pažljivo - obavezno odlagati u neprobojne posude
6. **Igle** se nikad ne diraju, ne svijaju, ne lome, niti se na njih vraća poklopac
7. **Mrlje od krvi** - prvo staviti upijajuće jednokratne ubruse, zatim ukloniti mrlju, onečišćenje oprati sapunicom te dezinficirati površinu 0,5% otopinom hipoklorita (npr. razrijediti 4% varikinu vodom 1:10); sve postupke izvoditi u **rukavicama**
8. **Uzorci za laboratorijske pretrage** - ne treba posebno označavati; **sa svim uzorcima se postupa jednako!**
 - **TRANSPORT** materijala u čvrstom kontejneru da ne dođe do razbijanja i razlijevanja;
 - **Laboratorijski rad:** obavezno nositi rukavice tijekom rukovanja s tjelesnim tekućinama; zabranjeno pipetiranje ustima; dekontaminirati radne površine nakon vidljivog zagađenja i završetka rada; pravilno odložiti opasni materijal

UOBIČAJENE MJERE ZAŠTITE - III

9. **Kontaminirane predmete/aparate koji se ponovo koriste** treba sterilizirati, a ako nije moguće - dezinficirati dezinficijensima visokog stupnja
10. **Kardiopulmonalna resuscitacija** - maske i baloni za umjetnu ventilaciju trebaju biti lako dostupni radi smanjenja direktnog kontakta kod umjetnog disanja
11. **Zdravstveni radnici s otvorenim ranama i vlažnim dermatitisom** trebaju izbjegavati izravni kontakt s bolesnicima i ne bi smjeli rukovati s kontaminiranim materijalom
12. **Bolesnike zaražene HIV-om** nije potrebno posebno izolirati osim u slučajevima kad boluju od prenosivih oportunističkih bolesti

POSTEKSPOZIJSKI POSTUPAK

- **OBAVEZNO PRIJAVITI INCIDENT TIMU ZA PRAĆENJE BOLNIČKIH INFEKCIJA!**
- Rizik HIV infekcije:
 - nakon perkutanog (ubodnog, transkutanog) incidenta **0,2-0,3%**
 - nakon kontakta zaražene krvi sa sluznicom **~0,1%**
- **POSTUPAK KOD PERKUTANOG INCIDENTA**
- Obavezno pranje ruku sapunom odmah nakon perkutanog incidenta
- Nakon incidenta pustiti ranicu da krvari ili čak potaknuti krvarenje (nema jasne potvrde, ali ne šteti)
- Sluznice koje su kontaminirane krvlju odmah isprati vodom
- Učiniti anti-HIV test u zdravstvenog radnika

POSTEKSPOZICIJSKI POSTUPAK

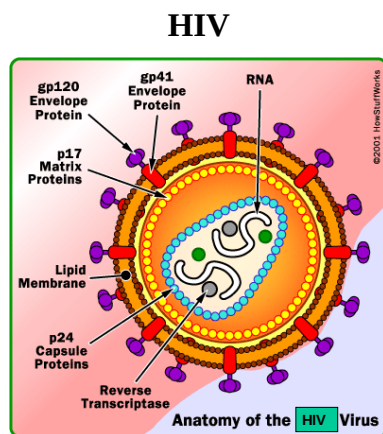
- Ako se radi o seronegativnoj osobi, testiranje treba ponoviti nakon 6 tjedana, 12 tjedana i 6 mjeseci od incidenta.
 - Zdravstveni radnik treba zatražiti pomoć ako se unutar tih 6 mjeseci javi bilo kakva akutna bolest obilježena povišenom temperaturom, osipom, bolovima u mišićima, općom slabošću ili povećanim limfnim čvorovima.
 - Savjetuje se primjena sigurnog spolnog ponašanja, ne davati krv, druge organe, spermu i ne dojiti.
- Ako je osoba seronegativna nakon 6 mjeseci, testiranje ne treba dalje ponavljati
- Ovisno o ekspoziciji može se odlučiti o **postekspozicijskoj antiretrovirusnoj kemoprofilaksi**

ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE (ART)

- **HAART** (engl. *highly active antiretroviral therapy*) ili ART
= kombinacija antiretrovirusnih lijekova koja postiže smanjenje viremije u plazmi na nemjerljivu razinu (< 50 kopija/ml)
- **Ciljevi primjene HAART-a:**
 - smanjiti viremiju na nemjerljivu razinu i održati je na toj razini što je duže moguće
 - omogućiti porast broja CD4+ T-limfocita i barem djelomičnu rekonstrukciju imunološkog sustava
 - klinički značajan učinak (smanjenje učestalosti oportunističkih bolesti, kvaliteta života, duljina preživljenja)
- Liječenje se provodi prema međunarodnim (SAD, UK, WHO) i nacionalnim **preporukama**

STERILIZACIJA I DEZINFEKCIJA

- **Inaktivacija HIV-a:**
 - alkoholom, hipokloritom, vodikovim peroksidom, fenolima i paraformaldehidom
 - na temperaturi od 56-60°C nakon oko 30 minuta
 - 0,5% Na-hipokloritom i 70% alkoholom nakon jedne minute
- Za dekontaminaciju **pribora za jelo** dovoljni su standardni postupci (topla voda sa sapunom ili detergentom)
 - voda mora biti toliko topla da se moraju koristiti rukavice, a nakon pranja se posude suši
- Krvlju uprljano **rublje i posteljinu** treba staviti u nepropusne vreće; temperatura pranja treba biti 71°C ili viša kroz 25 minuta
- Kontaminirani materijal treba staviti u dvostruke vreće
- Oštre predmete treba staviti u neprobojni kontejner



NAJČEŠĆI VIRUSNI UZROČNICI BOLNIČKIH INFEKCIJA

ŠIRENJE	VIRUS	IZOLACIJA BOLESNIKA	ZAŠTITNE MJERE
DIŠNIM PUTEV	Influenca; Parainfluenca; RSV; Ospice; Parotitis; VZV; Rubela; Parvovirus	Uobičajena mjera-izolacija Jednokrevetna soba	Zaštitna odjeća, rukavice Higijensko pranje ruku Pranje površina 0,1% hipoklorit
FEKO-ORALNO	Rotavirus Virusi gastroenteritisa Enterovirusi; HAV	Jednokrevetna soba	Pranje ruku (70-95% alkohol) Pranje površina 0,1% hipoklorit (2% tijekom epidemije)
IZRAVNI KONTAKT	HSV Adenovirusi	Izolacija (adenovirusi), izolacija imunodeficientnih bolesnika (HSV)	Zaštitna odjeća, rukavice, pranje ruku; Pranje površina 0,1% hipoklorit
PARENTERALNO	HBV HCV HIV		Rukavice u dodiru sa sekretima. Zaštitna odjeća, maske, naočale tijekom vadenja krvi i tjelesnih tekućina. Pranje onečišćenih površina i bolničkog materijala 1% hipoklorit
	Virus hemoragijske groznice	Obvezna izolacija bolesnika, što manje osoba u dodiru s bolesnikom	Kompletna zaštitna odjeća. Pranje onečišćenih površina 1% hipoklorit, a potom raskuživanje formalinom

• KRAJ

Rod Enterovirus

• IMUNOSNI ODGOVOR

- lokalno – sekretorna IgA protutijela
- cirkulirajuća protutijela: IgM i IgG tipno specifična
- IgM u početku primarne infekcije i traju 6-8 tjedana
- IgG kasnije i traju dulje (godinama)
- tipnospecifična neutralizacijska protutijela prisutna tijekom nekoliko dana od početka infekcije i dugo perzistiraju
- CF protutijela varijabilna i prolazna

ENTEROVIRUSI

GRUPA	TIP	CME U STAN. KULTURI			Glavne bolesti
		bubreg majmuna	Humana KS	Patologija u novorođenih miševa	
Poliovirus	3 tipa (1-3)	+	+	-	Paralitički poliomijelitis, aseptički meningitis, febrilitet
Coxsackie A	23 tipa A1-22, A24	- ili E	- ili E	+	Aseptični meningitis, herpangina, febrilitet, konjunktivitis (A24), bolest dlanova, stopala i usta
Coxsackie B	6 tipova (B1-6)	+	+	+	Aseptični meningitis, neonatalna bolest, myopericarditis, Bornholmska bolest, encefalitis, febrilitet
Echovirus	31 tip (1-9, 11-27, 29-33)	+	E	-	Aseptični meningitis, osp, febrilitet, konjunktivitis, teška generalizirana neonatalna bolest
Enterovirus	5 tipova (68-72)	+	+	-	Polio-like sy, aseptični meningitis, bolest dlanova, stopala i usta (E71), epidemijski konjunktivitis (E70), hepatitis A (E72)

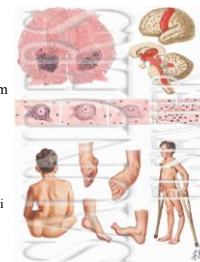
Bolesti koje uzrokuju enterovirusi

Sindrom	Polio	Cox A	Cox B	Echo
Paraliza	+	+	+	+
Meningitis-encefalitis	+	+	+	+
Karditis	+	+	+	+
Neonatalne bolesti	-	-	+	+
Pleurodinija	-	-	+	-
Herpangina	-	+	-	-
Osip	-	+	+	+
Hemorag. konjunktivitis	-	+	-	-
Respiratorna inf.	+	+	+	+
Nedefinirana vrućica	+	+	+	+
Diabetes/pankreatitis	-	-	+	-

POLIOMIJELITIS

KLINIČKI SINDROMI ENTEROVIRUSA - 1

- **UZROČNIK:** **poliovirus**
- **KARAKTERISTIKE:** 3 serotipa: 1, 2, 3
- **PRIJENOS:** feko-oralni put, (respiratorni)
- **PATOGENEZA**
 - izrazito neurotropan; ciljni organ SŽS; litička destrukcija neurona i upalna reakcija, perivaskularna infiltracija limfocitima, proliferacija mikroglije i edem
 - primarno umnožavanje u limfoidnom tkivu i Peyerovim pločama – viremija - neuroni
 - **inkubacija** 6-20 dana (3-35)
- **INFEKCIJA**
 - inaparentna, «abortivna» (infekcija gornjeg dišnog sustava, gastroenteritis, nalik na influencu)
 - neparalitički poliomijelitis (početak abortivan, kasnije serozni meningitis, bolovi u leđima i spazam muskulature)
 - paralitički poliomijelitis - polioencefalitis (prodromi kao abortivna infekcija, zatim znaci podražaja meninge, asimetrična mlohava paraliza ili pareza)
- **CJEPIVO** živo oslabljeno – Sabin i Koprowski – peroralno
 - inaktivirano – Salk - intramuskularno



KLINIČKI SINDROMI ENTEROVIRUSA - 2

PARALITIČKA BOLEST

- **UZROČNICI:**
 - **echovirus 3,4,6,9 i 11,**
 - **coxsackievirus B2-5,**
 - **coxsackievirus A7,**
 - **enterovirus 71 (EV71)**
- BOLEST: nalik na poliomijelitis;
- mlohava paraliza; prognoza bolja nego u poliomijelitisu

SEROZNI MENINGOENCEFALITIS

- **UZROČNICI:**
 - **echovirus 3,4,6,7,9,11**
 - **coxsackievirus B1-5 EV71**
 - **poliovirusi 1-3**
- epidemijski ili sporadično
- djeca predškolske i rane školske dobi; dojenčad i odrasli
- prodromi 2-3 dana; znaci infekcije SŽS
- traje 5-10 dana najčešće bez posljedica

KLINIČKI SINDROMI ENTEROVIRUSA - 3

PERINATALNE I NEONATALNE ENTEROVIRUSNE INFEKCIJE

- **UZROČNICI:**
 - **coxsackie B1-5,**
 - **echovirus 9,11,14,18,19,22**
- **KARAKTERISTIKE:**
 - prolaze placentu
 - opći simptomi (temperatura, iritabilnost, letargija, otežano uzimanje hrane, povraćanje)
 - miokarditis, benigna aritmija, infekcije dišnog sustava i proljev

KARDITIS

- Coxsackie B, Echovirus

HERPANGINA

- Coxsackievirus A
- dječja dob; vrućica, grlobolja, disfagija, anoreksija; meko nepce i nepčani lukovi makulozne lezije, koje brzo prelaze u papule i vezikule

ENTEROVIRUSNI EGZANTEMI

- bolest šake, stopala i usta (coxsackie A16, coxsackie A4,5,9,10, coxsackie B2-5)
- enantem na bukalnoj sluznici; egzantem na šakama i stopalima
- echovirus 9 makulozni/papulozni osip u djece do 4 godine
- coxsackie A9 osip

AKUTNI HEMORAGIJSKI KONJUNKTIVITIS

- EV70, coxsackie A24

KLINIČKI SINDROMI ENTEROVIRUSA - 4

Pleurodinija

- coxsackie B1-6

Bolesti dišnog sustava

- gornjeg: coxsackie A10,21,B2
- donjeg: coxsackie A7,9,B1,4 echovirus 9, EV 68

Bolesti probavnog sustava

- echovirus? - uzročnik ili popratni nalaz

Dijabetes

- coxsackie B4

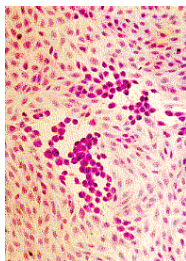
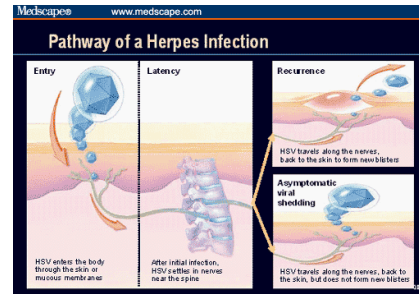
Sy. postvirusnog umora

- coxsackie B

Blaga febrilna bolest s osipom ili bez njega

- coxsackie i echovirus 9

Patogeneza HSV infekcije



Cytopathic Effect of HSV in cell culture: Note the ballooning of cells. (Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

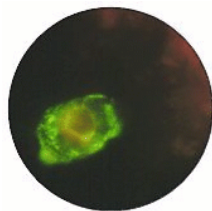
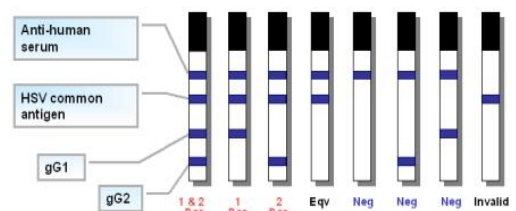


Fig. 3. HSV-infected epithelial cell from skin lesion (DFA)

Positive immunofluorescence test for HSV antigen in epithelial cell. (Virology Laboratory, New-Yale Haven Hospital)

HSV 1 i 2 imunoblot IgG

Band Reactivity vs Patient Interpretation



DIJAGNOSTIKA U ASIMPTOMATSKOJ INFEKCIJI

– intermitentne kultivacije ili testiranje blizu termina poroda ?

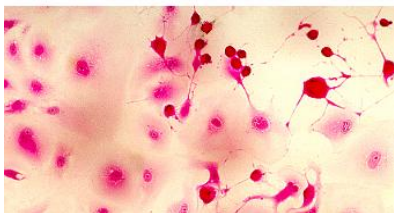
- brojni porodi “kroz HSV” bez akviriranja infekcije (*Arvin et al.*)
- **Intermitentna kultivacija** ne može predskazati hoće li ili neće doći do širenja virusa za vrijeme ili oko datuma poroda
- **Kultivacija u 39. tjednu**, a pacijentica rodi u 40. tjednu
 - ono što je nađeno u 39. tjednu ne korelira sa širenjem u 40. tjednu, budući da asimptomatsko širenje traje kratko vrijeme
- Za kultivaciju i nalaz potrebno najmanje 2-3 dana, zatim određivanje daljnjeg postupka...

**> DOK SE TESTIRANJE ZAVRŠI,
PACIJENTICA ČE VEĆ PRESTATI ŠIRITI VIRUS I
NEMA RIZIKA PRIJENOSA VIRUSA NA NOVOROĐENČE!**

Neonatalna varicela

- VZV može prijeći placentu u kasnoj fazi trudnoće i inficirati fetus
- Neonatalna varicela može varirati od blage bolesti do fatalne diseminacije
- Ako se osip javi više od 1 tjedna prije termina poroda, na fetus će se prenijeti dovoljan imunitet
- VZV imunoglobulin treba dati trudnicama nakon kontakta s VZV oboljelim osobom
- VZV imunoglobulin treba dati i novorođenčadi čije su majke dobile varicele tijekom zadnjih 7 dana trudnoće ili prvih 14 dana nakon poroda

Citopatični učinak VZV



Cytopathic Effect of VZV in cell culture: Note the ballooning of cells. (Courtesy of Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

Problemi interpretacije serološkog nalaza u CMV infekciji

- **RAZLIKOVANJE PRIMARNE I SEKUNDARNE INFEKCIJE**
 - Reaktivacija može inducirati IgM
- **HETEROTIPNI IMUNI ODGOVOR**
 - ukrižena reaktivnost
- **INDUKCIJA POLIKLONALNOG IMUNOG ODGOVORA LIMFOCITA B**

“Antigenic shifts” – pandemije

- 15 subtipova HA i 9 NA u prirodi
 - do 1997. samo H1, H2, and H3 kao uzročnici bolesti u ljudi

Podtipovi H i N	PANDEMIJA	SOJ VIRUSA
H1N1	Španjolska gripa (1889-1990; 1918-1919) – 20-40 mil. ljudi Ruska gripa (podtip H1N1 iz laboratorija 1977.) - nije pandemski	A/New Jersey/8/76 A/swine/ Wisconsin/67
H2N2	Azijska gripa (1957-1969.) 1-2 mil. umrlo	A/Singapore/1/57
H3N2	Hongkonška gripa (1968.) 700.000 umrlo	A/Texas/1/77 A/swine/Taiwan/1/56
H7N7	1997. Hong Kong 2003. Nizozemska, Belgija - nije pandemski	A/equine/Prague/1/56
H3N8		A/equine/Miami/1/53

Anti-HSV IgM

• Ograničenja!

- Samo oko 50% pacijenata ima IgM u **akutnoj** bolesti
- Oko trećina pacijenata stvara IgM u **rekurirajućoj** infekciji

Anti-HSV IgM

- **Neonatalna HSV infekcija**
- **Recentna primarna genitalna infekcija trudnice**
- **CNS infekcije**
 - Molekularna dijagnostika !!!
 - Određivanje protutijela u likvoru, iako se IgM javljaju kasno

PCR u dijagnostici HSV

- PCR ~ 4 puta osjetljivija metoda od kultivacije
- **OPREZ!**
 - asimptomatski pacijent - *širenje intermitentno i kratko (obično traje dan i pol)*
 - nije jako vjerojatno da će se virus “uhvatiti”

GENITALNI HERPES

- Nепрепознат i nedijagnosticiran
- Trudnoća
- Imunokompromitirani
- HSV koinfekcije
 - HIV / HSV-2
 - HHV-8 / HSV-2
- Prijenos tijekom asimptomatske infekcije
- virusnog širenja

ZNACI I SIMPTOMI GENITALNOG HERPESA

SIMPTOMI / STANJA	UTI	VAGINITIS	GLJIVE	GENITALNI HERPES
SVRBEŽ		+	+	+
PEČENJE	+	+	+	+
CRVENILO		+	+	+
ISCJEDAK		+	+	+
BOL PRI MOKRENJU	+	+		+
UČESTALO MOKRENJE	+			+

MERCK Manual of Diagnosis & Therapy 1999; Genital Herpes, NIH 2004; CDC STD Treatment Guidelines, 2002.

HSV protutijela

=

infekcija

=

širenje virusa

TERAPIJA GENITALNOG HERPESA

- Terapija:
 - epizodna
 - Tijekom akutne infekcije može skratiti trajanje lezija
 - supresivna
 - Može prevenirati rekurentne epizode ili smanjiti kliničke simptome
- ACYCLOVIR, VALACYCLOVIR, FAMCICLOVIR

VZV protutijela

- **Anti VZV IgM**
 - Pojava 2-5 dana nakon simptoma
 - Vrh 8-11 dana kasnije
 - Pad unutar nekoliko tjedana nakon smirivanja simptoma
 - ~Trajanje ~3 mjeseca
- **Anti-VZV IgG**
 - Pojava 4-6 dana nakon simptoma; serokonverzija; značajan porast titra protutijela
 - Vrh 4-8 tjedana kasnije
 - Postepeni pad tijekom nekoliko godina
 - Doživotno prisutna u niskom titru
- **Anti-VZV IgA**
 - Pojava 3-5 dana nakon početka osipa
 - Trajanje 1-3 tjedna nakon smirivanja osipa; povišen 1-2 mjeseca; postepeni pad
 - Obično nedetektabilna 4 mjeseca nakon smirivanja infekcije
 - ~ 10% odraslih može imati detektabilnu nisku razinu IgA
 - **Značajan pokazatelj reaktivacije VZV !**

KONATALNA INFEKCIJA CMV

- Izolacija CMV iz sline ili urina unutar 3 tjedna od rođenja
- Najčešća konatalna virusna infekcija koja zahvaća 0.3 - 1% svih živorođenih.
- Može se prenijeti tijekom cijele trudnoće
- Nema dokaza teratogenosti; oštećenje fetusa je rezultat oštećenja ciljnih stanica
- Citomegalična inkluzijska bolest:
 - Oštećenje SŽS – mikrocefalija, mentalna retardacija, grčevi, epilepsija, periventrikularne kalcifikacije
 - Oko - choroiretinitis i optička atrofija
 - Uho – senzorneuralna gluhoća
 - Jetra – hepatosplenomegalija; žutica
 - Pluća - pneumonitis
 - Srce - myocarditis
 - Trombocitopenična purpura, hemolitična anemija
 - Kasne sekvele kod asimptomatskih pri rođenju – gubitak sluha i reducirana inteligencija

CMV pp65 antigen test

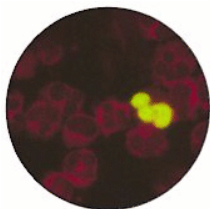
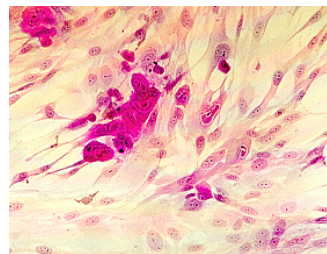


Figure 4 CMV pp65 antigens detected in nuclei of peripheral blood neutrophils

(Virology Laboratory, New-Yale Haven Hospital)

Citopatični učinak CMV



(Courtesy of Linda Stannard, University of Cape Town, S.A.)

DEAFF (Detection of Early Antigen Fluorescent Foci) test za CMV

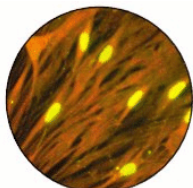
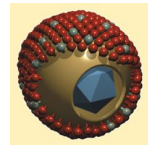


Fig. 2. CMV centrifugation culture fixed and stained 16 hrs after inoculation showing viral proteins in nuclei of infected human fibroblast cells

(Virology Laboratory, New-Yale Haven Hospital)

Cytomegalovirus (CMV) - serologija



- **Anti-CMV IgM**

- Pojava 3-4 dana nakon infekcije
- Pad nakon nekoliko tjedana i dalje sporo kroz 4-6 mjeseci
- Trajanje do 8 mjeseci, a u transplantiranih do 2 godine

- **Anti-CMV IgG**

- Pojava 1 tjedan nakon pojave IgM

Terapija CMV

LIJEČENJE: ganciklovir, foskarnet, cidofovir

PREVENCIJA

- opće mjere opreza od spolnog prijenosa
- oprez pri transfuzijama posebno u novorođenčadi i seronegativnih imunokompromitiranih pacijenata (davatelj-primatelj)

CJEPIVO

- Nije dostupno
- (živo, atenuirano; umrtvljeno; od virusnih podjedinica; vakcinija hibridno – zaštita djece i seronegativnih žena u generativnoj dobi?)
- Kandidat – soj Towne strain – živo – može postati latentno i reaktivirati

EBV

- **PRIMARNA INFEKCIJA**

- AKUTNA FAZA
- “PROLAZNA” SUBAKUTNA FAZA
- REKONVALESCENTNA FAZA

- **RANIJA (PROŠLA) INFEKCIJA**

- **REAKTIVACIJA**

Serološki status u EBV infekciji

VCA IgM	VCA IgG	EA-D IgG	EBNA IgG	EBV infekcija
-	-	-	-	EBV negativan
-	+	-	+	Ranija (prošla) EBV infekcija
+	+	+	-	Primarna EBV infekcija
+	-	+ / -	-	(akutna faza)
+	+	+	+	Primarna EBV infekcija
-	+	-	-	(prolazna faza)
-	+	-	-	Primarna EBV infekcija
-	+	-	+	(rekonvalescentna faza)
-	+	+	+	Reaktivacija EBV infekcije

INFEKCIJSKI PROLJEV (IP)

- **AKUTNI** (AIP)
< 3 tjedna
- **KRONIČNI** (KIP):
> 3 tjedna (mjesecima, godinama)

KLINIČKA SLIKA

INKUBACIJA

- Obično kratka (12-48 sati)
- Nekoliko sati: otrovanja
- > 6 dana: Rotavirus, Adenovirus
 - *Campylobacter*, *Shigella dysenteriae* tip I (mali inokulum)

KLINIČKA SLIKA

- Proljev
- Povraćanje
- Abdominalne kolike
- Tenezmi – naponi
- Osjetljivost trbuha

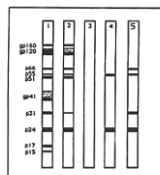
PROLJEV

- Broj stolica / 24 sata
- Konzistencija: kašasta, vodenasta
- Primjese (krv, sluz, gnoj)
- Količina pojedine stolice (5-900 ml)
- Boja (zelena, "rižina voda")
- **POVRAĆANJE**: > 2X
 - **gastro**-enteritis; **gastro**-enterokolitis

OPĆI SIMPTOMI

- Febrilitet (zimice, tresavice)
- Klonulost
- Bolovi u mišićima i zglobovima
- Glavobolja
- Pospanost
- Inapetencija

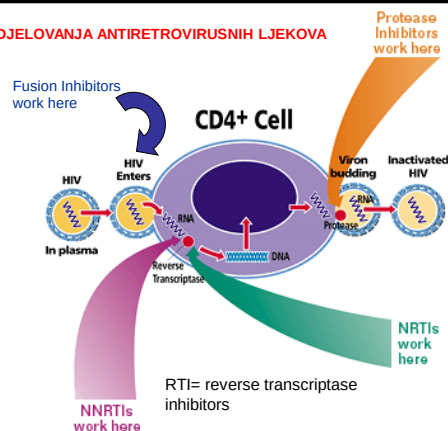
Line immunoassays (LIA) za HIV protutijela



Figures:
Examples of reactions by an HIV-1 Western blot:
1. Positive control (strong)
2. Positive control (weak)
3. Negative control
4. Indeterminate profile
5. Indeterminate profile (highly suggestive)

- Značajna su At. na glikoproteine ovojnice gp120, gp41, gp160 (HIV-1) gp105, gp36 (HIV-2)
- Anti-p24 - obično prisutno, ali može biti nedetektabilno u kasnoj fazi HIV-infekcije

MJESTA DJELOVANJA ANTIRETROVIRNIH LJEKOVA



TERAPIJA - HAART

INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE (RTI) HIV-a:	
NUKLEOZIDNI ANALOZI - NRTI	zidovudin (ZDV, AZT; <i>Retrovir</i>); didanozin (ddI; <i>Videx</i>); zalcitabin (ddC; <i>Hivid</i>); stavudin (d4T; <i>Zerit</i>); lamivudin (3TC; <i>EpiVir</i>); abakavir (ABC; <i>Ziagen</i>)
NUKLEOTIDNI ANALOG	Tenofovir (<i>Viread</i>)
NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE - NNRTI	nevirapin (NVP; <i>Viramun</i>); delavirdin (DLV; <i>Rescriptor</i>); efavirenz (EFV; <i>Sustiva</i> , <i>Stocrin</i>)
INHIBITORI PROTEAZE (peptidni analozi, kompetitivna inhibicija proteaze)	sakvinavir (SQV; <i>Invirase</i> (SQV-HGC); <i>Fortovase</i> (SQV-SGC)); ritonavir (RTV; <i>Norvir</i>); indinavir (IDV; <i>Crixivan</i>); nelfinavir (NFV; <i>Viracept</i>); amprenavir (APV; <i>Agenerase</i>), lopinavir + ritonavir (<i>Kaletra</i>)
INHIBITORI FUZIJE (sintetski peptidi)	Enfuvirtid (<i>Fuzeon</i>)

EKSPERIMENTALNI LIJEKOVI ZA HIV

- Inhibitori sazrijevanja
- Inhibitori integraze
- Inhibitori ulaska virusa, tj. kemokinskih (CCR5, CXCR4) koreptora
- Modulatori staničnog metabolizma (hidroksiurea, mikofenolat – osiromašuju okoliš slobodnih nukleotida i olakšavaju učinkovitost NRTI)
- Citokini (IL-2)

• **CJEPIVO**