

**SIMPOZIJUM
„DANI
MIKROBIOLOGA
SRBIJE 2016”**

**“DANI MIKROBIOLOGA
SRBIJE 2016”**

Beograd, 12-13. maj 2016.

ORGANIZATORI

UDRUŽENJE MIKROBIOLOGA SRBIJE, Beograd
UDRUŽENJE MEDICINSKIH MIKROBIOLGA SRBIJE, Beograd

Izdavač: UDRUŽENJE MIKROBIOLOGA SRBIJE, Nemanjina 6, Beograd

Za izdavača: Dragojlo Obradović, predsednik Udruženja

Urednici:

Dragojlo Obradović
Lazar Ranin

Štampa:

Megaphone d.o.o., Beograd

Tiraž:

200 primeraka

ISBN 978-86-914897-3-1

CIP - Каталогизacija u publikaciji -
Народна библиотека Србије, Београд
579(048)(0.034.2)

СИМПОЗИЈУМ Дани микробиолога Србије (2016 ; Београд)
Simpozijum Dani mikrobiologa Srbije 2016, Beograd, 12-13. maj
2016,
[Elektronski izvor] / [organizatori Udruženje mikrobiologa Srbije,
Beograd
[i] Udruženje medicinskih mikrobiolga Srbije, Beograd ; urednici
Dragojlo
Obradović, Lazar Ranin]. - Beograd : Udruženje mikrobiologa Srbije,
2016
(Beograd : Megaphone). - 1 elektronski optički disk (CD-ROM) ; 12 cm

Sistemski zahtevi: Nisu navedeni. - Nasl. sa naslovnog ekrana. - Tekst
na srp. i engl. jeziku. - Tiraž 200. - Bibliografija uz pojedine radove. -
Registar.

ISBN 978-86-914897-3-1

1. Удружење микробиолога Србије (Београд)
а) Микробиологија - Апстракт
COBISS.SR-ID 223294732

ZIKA VIRUS NOVI TERATOGENI VIRUS

Hrnjakovic Cvjetković I^{1,2}, Petrović T³, Petrić D⁴, Cvjetković D^{2,5}, Patić A^{1,2}

¹Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad

²Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad

³Naučni institut za veterinarstvo "Novi Sad", Novi Sad

⁴Poljoprivredni fakultet u Novom Sadu

⁵Klinički centar VojvodineKlinika za infektivne bolesti

Zika virus je Arbo virus iz porodice *Flaviviridae* srodan virusima denge, Zapadnog Nila, žute groznice. Zika virus je izolovan 1947. godine, tokom istraživanja žute groznice, iz krvi majmuna Rhesus macaque na lokalitetu Zika šuma u Ugandi. Virusološkim i entomološkim studijama dokazano je da je endemski prisutan u Africi i jugoistočnoj Aziji. U afričkim džunglama zika virus se održava u transmisivnom ciklusu između nehumanih primata i komaraca, uglavnom iz genusa *Aedes*. Boraveći u džungli čovek može biti sporadično inficiran. U Aziji silvatička transmisija još nije otkrivena. U urbanim zonama zika virus se održava u transmisiji između čoveka i vektora komarca uglavnom *Aedes aegypti*.

Prenošenje infekcije na čoveka

Sa inficiranih majmuna komarci *Aedes aegypti* (ređe i druge vrste) prenose infekciju na čoveka ubodom. Zika virus je otkriven u ljudskoj krvi, spermi, urinu u pljuvački (1). Komarci iz genusa *Aedes* su zajednički vector za viruse denge, chikunguniae i zika. *Aedes aegypti* se hrani skoro isključivo na čoveku, u jednom obroku uzima krv od više osoba, ugriz mu je neprimetan, živi u blizini čoveka tako da ima velik vektorski potencijal (2).

Zika virus se prenosi dominantno putem vektora ali je moguća i transplacentarna i perinatalna transmisija. Dokazan je u plodu, placenti, pupčaniku i trudnici RT-PCR testom. Nije dokazano da se prenosi dojenjem mada su virusne partikule dokazane u mleku žene sa znacima simptomske infekcije (3). Moguć je prenos zika virusa sa čoveka na čoveka polnim putem (4). Opisano je prenošenje heteroseksualnim polnim odnosom sa inficiranog muškarca na ženu, gde je polni odnos bio nekoliko dana pre početka bolesti (5). Moguć je prenos zika virusa tansfuziom. U Francuskoj Polineziji 3% donirane krv je bilo pozitivno na Zika virus PCR testom sa reverznom transkripcijom (6). Opisana su dva

slučaja akcidentalnih infekcija u laboratoriji(7).

Epidemije Zika virusne infekcije

Epidemija Zika virusom je opisana na ostrvu Yap u Micronesii 2007.godine. U epidemiji na ostrvu Jap bilo je 49 potvrđenih slučajeva koji su se manifestovali blagim oboljenjem sa groznicom, konjunktivitisom, rašom i artralgijom (8). Druga epidemija zika virusom je registrovana Francuskoj Polineziji, od oktobra 2013.godine. Bolest se manifestovala kao denga like sindrom sa neurološkim i autoimunim komplikacijama, što je u istoriji zika virusne infekcije registrovano prvi put (9). Dijagnoza je postavljena izolacijom virusa i amplifikacijom genoma RT-PCR testom. Bile su to dve epidemije na dotada nezahvaćenim područjima u vremenskom intervalu manjem od 10 godina.(Current Zika virus epidemiology and recent epidemics (9). U Novoj Kaledoniji prvi autohtoni slučajevi su registrovani u januaru 2014god. Broj slučajeva je porastao na preko1400 u toku 2014. godine. Zika virus se dalje širi na Ameriku gde je prvi put registrovan u martu 2015god. kao uzročnik epidemije osipnog oboljenja u Bahia, Brazil. Do kraja godine bilo je 1,3 miliona suspektnih slučajeva u 14 brazilskih država (10). Zika virus privlači pažnju stručne i naučne javnosti zbog velike razmere epidemije u Latinskoj Americi, gde broj inficiranih raste, te se procenjuje da će u 2016 dostići 4 miliona kao i zbog povezanosti zika virusne infekcije sa mikrocefalijom i neurološkim komplikacijama.

Kliničke manifestacije

Trajanje inkubacije je nepoznato. U volontera febrilno oboljenje se razvilo 82 sata posle inokulacije zika virusa potkožno.Prema podacima CDC Atlanta 80% osoba inficiranih Zika virusom ima asimptomatsku infekciju. Simptomi se ispoljavaju u svake pete inficirane osobe i slični su simptomima denge. Bolest se javlja naglo sa groznicom (37.8°C–38.5°C) makulopapuloznim rašom, konjunktivitisom ili artralgijom prvenstveno malih zglobova ruku i stopala. Mogući su i mialgija i glavobolja. Bolest je obično blaga i traje oko nedelju dana. Tokom epidemije zika virusom u Francuskoj Polineziji opisani su osip, artralgija, konjunktivitis ili kombinacija ovih simptoma Na ostrvu Yap 19% inficiranih imalo je simptome i to 90% makulopapularni raš, groznicu 65%, artralgije ili artritis 65%, nepurulentni konjunktivitis 55%, mialgije 48%, glavobolju 45%, retroorbitalni bol 39%, edem 19% i povraćanje 10%. U epidemiji u Brazilu uočena je moguća povezanost infekcije zika virusom i

mikrocefalusom u novorođenčadi (11). Moguće su i komplikacije u vidu Guillain-Barré sindroma (12). U Francuskoj Polineziji registrovano je 38 slučajeva Guillain-Barré sindroma od 28 000 obolelih. Meningoencefalitis i akutni mijelitis se takođe navode kao neurološke komplikacije zika virusne infekcije. Nije poznato da su trudnice osjetljivije na infekciju ili da su u njih teške forme bolesti češće, niti da su pod većim rizikom da dobiju GB sindrom (13). Ispitivanja o povezanosti zika virusne infekcijenovorodenčeta i infekcije zika virusom u majke su u toku. Ispituju se i drugi mikroorganizmi, uticaj ishrane i okoline.

U prvom opisanom slučaju koinfekcije zika virusom kod HIV pozitivnog pacijenta klinička slika je bila blaga i bolest se završila bez komplikacija (14).

Dijagnostika

U prvoj nedelji bolesti dijagnoza se postavlja nalazom RNK zika virusa u serumu ili plazmi PCR metodom sa reverznom transkripcijom (15). Virus je otkriven u urinu 62 dana posle infekcije (16). Dugo održavanje virusa u urinu čini ovaj uzorak pogodnim za postavljanje dijagnoze molekularnom dijagnostikom danima i nedeljama posle početka bolesti. Slično kao i kod drugih flavivirusa, viremija traje samo u prvih sedam do deset dana bolesti te se virusna RNK u serumu može dokazati samo u prvim danima bolesti.

Na kraju prve nedelje bolesti javljaju se IgM antitela i neutrališuća antitela u serumu inficirane osobe. Pozitivni nalaz IgM ne znači automatski infekciju zika virusom zato što su moguće ukrštene reakcije sa viruso zapadnog Nila, denga virusom, virusom japanskog encefalitisa i virusom žute groznice. Pozitivan IgM nalaz mora biti potvrđen neutralizacionim testom redukcije plakova.

Pozitivan IgM test treba da bude praćen neutralizacionim testom, u kome ukoliko je pozitivan i na virus denga, titrovi na zika virus moraju biti 4 i više puta veći od titrova na dengue, čime se potvrđuje infekcija zika virusom. I u slučaju vakcinacije protiv žute groznice i japanskog encefalitisa mogu se dobiti ukrštene reakcije sa zika virusom.

Infekcija trudnice može se postaviti RT-PCR testom, testiranjem amnijske tečnosti na zika virus. Trudnicama koje su pre dve nedelje

doputovala iz područja sa lokalnom transmisijom i koje imaju bar dva simptoma oboljenja preporučuje se testiranje na zika virus. Amniocenteza se preporučuje trudnicama, u 15-stoj nedelji trudnoće ili kasnije, posebno ukoliko su na ultrazvuku otkrivene mikrocefalija ploda ili intrakranijalne kalcifikacije. Nalaz Zika virusnog genoma u amnionskoj tečnosti ukazuje na infekciju zika virusom. Drugi testovi u trudnica su histopatološki i imunohistohemijski pregled placente i pupčanika. Takođe se može serološki ispitati krv iz pupčanika na IgM i neutrališuća antitela. Asimptomatske trudnice koje su se vratile iz područja sa lokalnom transmisijom zika virusa treba da se testiraju serološki na zika virus u intervalu 2-12 nedelja posle povratka u SAD po preporuci CDC-a (17). Negativni nalaz IgM antitela u serumu asimptomatske trudnice koja se vratila u intervalu od 2-12 nedelja iz područja sa lokalnom transmisijom zika virusa ukazuje da nije prisutna akutna infekcija zika virusom te ponavljani pregledi ultrazvukom nisu potrebni.

Prevenција

Prevenција se zasniva na izbegavanju uboda komaraca, suzbijanju vektor i sprečavanju transmisije seksualnim putem. Vakcina kao najefikasnija mera prevencije nije još otkrivena.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije - projekti TR31084 i III43007

Literatura

1. Rodriguez-Morales AJ , Bandeiraand AC, Paredes CF. Editorial Open Access **The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern** Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2016 15:13 DOI:10.1186/s12941-016-0128-2 Available et. http://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-016-0128-2?utm_campaign=BMC27370B&utm_medium=BMCemail&utm_source=Teradata
- [1] Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. Arch Med Res 2002;33:330-342 .

- [2] Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016 March 1
- [3] **Musso D**, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359–61
- [4] **Foy BD**, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17:880–2.
- [5] Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(14)
- [6] Filipe AR, Martins CM, Rocha H. Laboratory infection with Zika virus after vaccination against yellow fever. *Arch Gesamte Virusforsch* 1973;43:315-319 .
- [7] **Duffy MR**¹, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2536-43.
- [8] **Ioos S**¹, Mallet HP², Leparac Goffart I³, Gauthier V⁴, Cardoso T⁴, Herida M⁴. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med mal infect* 2014 Jul;44(7):302-7. doi: 10.1016/j.medmal.2014.04.008. Epub 2014 Jul 4.
- [9] **Zika virus outbreaks in the Americas**. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:609-610 .
- [10] Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:6–7.
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zikavirus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>
- [12] Questions and Answers for Healthcare Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/qa-pregnant-women.html>

- [13] Calvet GA, Filippis AM, Mendonça MC, Sequeira PC, Siqueira AM, Veloso VG, Nogueira RM, Brasil P. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol* 2016 Jan;74:1-3.
- [14] CDC. Diagnostic Testing <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> . .
- [15] de M Campos R, Cirne-Santos C, Meira GLS, Santos LLR, de Meneses MD, Friedrich J et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. *J Clin Virol*. 2016;77(4):69–70.
- [16] Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:122–127. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e2>.