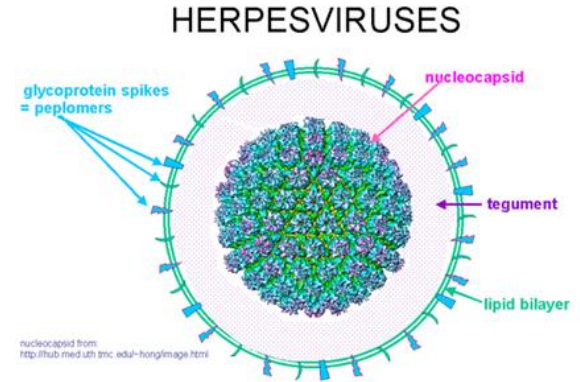


HERPES VİRÜSLER

Doç. Dr. Banu KAŞKATEPE

Herpes virüslerin genel özellikleri

- **ikozahedral kapsitli, çift iplikli, lineer, zarflı DNA virüsleri**
- 120-200 nm boyutunda
- Konak hücreye tutunma, füzyon ve immün kontrolden kaçmak için çok sayıda **glikoprotein** kodlarlar.
- Litik, persistent ve latent enfeksiyonlara neden olurlar.
- Viral DNA replikasyonunu sağlayan ve antiviral ilaçlar için hedef olan enzimleri (DNA polimeraz) kodlarlar.



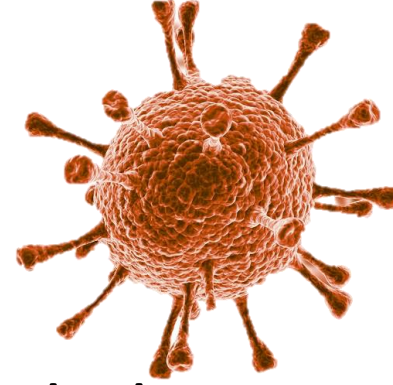
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/penscrotumHSV.html>

- Önce hedef hücrelerde litik enfeksiyona neden olurlar.
- Sonra özgül hücrelerde persistant ve latent enfeksiyon yaparlar. Latent kalacakları hücre çekirdeği içinde plazmit benzeri epizomlar haline geçip, konak genomuna entegre olmadan kaldıkları bilinmektedir. İmmün sistemin baskılanması durumunda ise reaktivasyon enfeksiyonlarına yol açarlar.
- Enfeksiyonun kontrolü için **hücresel bağışıklık** gereklidir.
- HSV'ler hücrelerin çoğunda litik, nöronlarda latent enf.na neden olur.

İnsan herpes virüsleri;

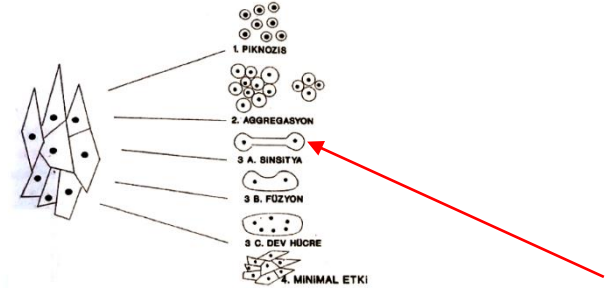
- **Herpes simpleks virüs tip 1 ve 2 (HSV-1, HSV-2)**
- **Varicella zoster virüs (VZV)**
- **Epstein-Barr (EBV)**
- **Cytomegalovirüs (CMV)**
- **İnsan herpes virüs tip 6 ve 7 (HSV-6, HSV-7)**
- **İnsan herpes virüs tip 8 (HHV-8, Kaposi sarkomuyla ilişkili)**

Epstein-Barr virüs (EBV), ve insan herpes virüsü -8 (HHV-8) kanserler ile ilişkili herpes virüslerdir.



Herpes simpleks virüs HSV-1 ve HSV-2

- HSV tanımlanan ilk insan herpes virüstür.
- 180 nm
- Alkali (pH >5) ortamlarda yaşayabilir.
- Ürediği hücrelerde **sinsitya oluşumu**, **Cowdry-A tipi inklüzyon cisimciği** oluşturur.
- HSV genomu DNA'ya bağımlı DNA polimeraz ve deoksiribonükleaz, timidin kinaz, ribonükleotid redüktaz, proteaz gibi enzimleri kodlar.
- HSV en az 10 glikoprotein kodlar. Bunlar viral tutunma proteinleri, füzyon proteinleri, yapısal proteinler, immün yanıtta kaçış proteinleri ve diğer fonksiyonlar için gerekli proteinler.



- Virüs genellikle, **fibroblast ve epitelyal hücrelerde litik enfeksiyonlara**, nöronlarda ise **latent enfeksiyonlara** neden olur.
- Herpes simpleks virüsünün iki tipi HSV-1 ve HSV-2; DNA homolojisi, antijenik determinantlar, doku tropizmi ve hastalık bulguları gibi pek çok ortak özelliğe sahiptir. Çok küçük farklarla birbirinden ayrılırlar.

- **HSV-1**: Herpes labialis (uçuk), keratit, ensefalit, gingivostomatite neden olur. Virüsün yayılımı tükürük ile olur. Genellikle asemptomatiktir. Bu dönemde bulaştırıcıdır. Bulaşma riskinin en yüksek olduğu dönem aktif yaraların olduğu dönemdir.
- **HSV-2**: Herpes genitalis, aseptik menenjit, doğum kanalından yenidoğan enf. Cinsel yolla bulaşır. Asemptomatik devam eder. Semptomlar oluştuğunda bir veya daha fazla genital ya da anal kabarcık veya ülser olarak adlandırılan açık yaralarla karakterizedir. Ateş, vücut ağrıları, şişmiş lenf. İlk genital herpes sonrası semptomlar daha hafiftir.

Herpes simpleks virüs serotipleri arasındaki başlıca farklar

	HSV-1	HSV-2
Bulaş yolu	Tükürük teması	Cinsel temas
Primer enfeksiyon zamanı	Bebek, küçük çocuk	Genç erişkin
Primer enfeksiyon bölgesi	Ağız, boğaz, göz, cilt	Genital bölge, cilt
Latens bölgesi	Trigeminal gangliyon	Sakral gangliyon
Isıya direnç	Fazla	Az
Üreme özelliği	Döletli yumurta koryoallantoik zarında küçük plaklar yapar	Döletli yumurta koryoallantoik zarında büyük plaklar yapar
Sinir dokuya affinite	Az	Fazla
Antivirallere direnç	Az	Fazla

Herpes simpleks virüslerin hastalık oluşturma mekanizmaları

- Hastalık **direkt temas** ile bulaşır.
- **Cilt bütünlüğü bozuk olmadıkça ciltten bulaşmaz.** Litik enfeksiyonu organizmaya giriş yerinde, **hasarlı cilt ve mukozalarda yapar** (egzama gibi bir risk faktörü varlığında viremi yapar, normalde yapmaz). Latensini ise bu bölgelerdeki **doku sinirlerinde** yapar.
- Virüs, hücreden hücreye yayılarak ve **sinsitya oluşturarak antikorlardan kaçır.**
- İyileşme için **hücresel immünite** gereklidir, antikorların sınırlı rolü vardır.

- Nöronlardaki latent enfeksiyon, belirgin bir hasara neden olmaz ancak virüs reaktif olabilir.
- Reaktivasyon;
 - ❖ UV B ışınları (kayak yapma, bronzlaşma)
 - ❖ Ateş (bu yüzden ateşli kabarcık olarak adlandırılır)
 - ❖ Duygusal stres (örn. sınav, önemli tarihler)
 - ❖ Fiziksel stres (irritasyon)
 - ❖ Menstrüasyon
 - ❖ Yiyecekler : baharatlı, asitli, alerjik
 - ❖ İmmünsupresyon: geçici (strese bağlı), kemoterapi, radyoterapi, İnsan immün yetmezlik virüsü ile tetiklenebilir.

HSV epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

- Virüs hayat boyu süren enfeksiyon oluşturur.
- Tekrarlayan hastalıklar, bulaş için kaynak oluşturur.
- Virüs, asemptomatik olarak salınabilir.

Bulaşma

- Virüs; tükürük, vajinal salgılar ve lezyon sıvısı (mukoz membranlarla birleşik ve karışık materyaller) ile **temas yoluyla** bulaşır.
- Virüs, **oral ve cinsel yollarla** kazanılır; gözlerden ve derideki kesiklerden girebilir.
- HSV-1 genellikle **oral** olarak, HSV-2 ise genellikle **cinsel yolla** bulaşır, ancak bu bir kural değildir.

HSV epidemiyolojisi

- **Kimler risk altında?**
- **Çocuklar HSV-1, cinsel yönden aktif kişiler HSV-2'nin primer enfeksiyonları açısından risk altındadır.**
- Doktorlar, hemşireler, diş hekimleri ve oral ya da genital salgılar ile temas eden kişiler, parmakların enfeksiyonu (**herpetik dolama**) için risk altındadır.

Coğrafya/Mevsim

- Virüsler tüm dünyada bulunur.
- Mevsimsel dağılım göstermez.

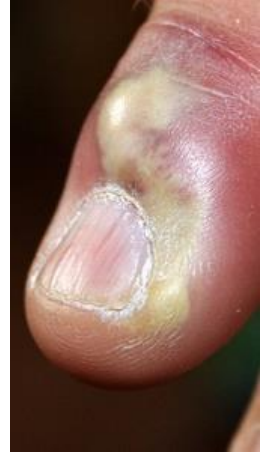
Kontrol yolları

- Tedavi ve profilaksi için özgül antiviral ilaçlar bulunmaktadır.
- Sağlık çalışanları eldiven, herpetik dolamadan korunmak için eldiven giymelidir.
- Aktif genital lezyonları olan kişilerin, lezyon tamamen iyileşinceye kadar cinsel ilişkiden sakınması gereklidir.



Klinik semptomlar

- HSV-1 ve HSV-2, ağrılı fakat iyi huylu tablolara ve tekrarlayan hastalıklara neden olabilen, yaygın insan patojenleridir.
- Klasik tabloda, lezyon eritematöz bir zeminde şeffaf bir vezikül şeklindedir (**gül yaprağında çiğ damlası**); daha sonra püstüler lezyonlar, ülserler ve kabuklu lezyonlara ilerler.



Klinik Semptomlar

- **Herpes farenjiti** : Boğaz ağrısı olan genç bireylerde yaygın
- **Herpetik keratit**: Tek gözle sınırlı, kalıcı skar, kornea hasarı, körlük olabilir
- **Herpetik dolama**: Parmağın enfeksiyonu, deride kesik ve sıyrıklar yoluyla herpesli kişiden bulaş sonucu enfeksiyon oluşur. Hemşireler
- **Egzama herpetikum**: Aktif egzamalı çocukların HSV ile enfeksiyonu ile ortaya çıkar
- **Genital herpes**: HSV-1 veya HSV-2 tarafından oluşturulabilir. Erkeklerde lezyonlar penis üzerinde ve nadir olarak üretrada; kadınlarda vulva, vajina, serviks, perianal bölge ve üst bacağın iç kısmında görülebilir.

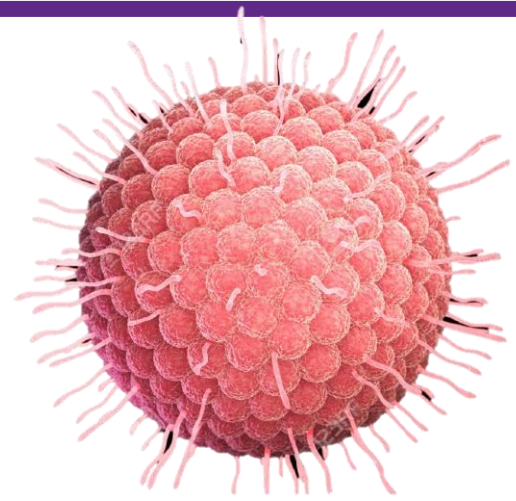
- **Herpes ensefaliti:** Genellikle HSV-1 tarafından oluşturulur. Temporal loblarda birinde lezyonlar görülür.
- **HSV menenjit:** Genital HSV-2 enfeksiyonunun komplikasyonu olarak gelişir.
- **Yenidoğanda HSV enfeksiyonu:** En sık HSV-2 ile oluşan yıkıcı ve çoğunlukla fatal bir hastalıktır. Doğum esnasında anneden bebeğe geçiş. Uterus içinde de bulaş gerçekleşmiş olabilir. Yenidoğanda hücrel immün yanıt henüz tam gelişmediğinden karaciğer, akciğer, diğer organlar ve santral sinir sistemine virüs yayılır.

Laboratuvar tanısı

1. Lezyon tabanından alınan kazıntı Tzanck yayması, PAP yayması, Biyopsi örneğinde Giemsa boyama ile çok nükleuslu dev hücreler, balonlaşma ve karakteristik sitopatik etki saptanabilir. **Cowdry A tipi CPE**
2. Doku örneği veya vezikül sıvısında **viral antijenin** ya da viral DNA'nın **PCR** ile gösterilmesi ile sağlanır.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

- HSV, antiviral ilaçların hedefi olabilecek çeşitli enzimler kodlar. Birçok anti-herpes ilaç, viral replikasyonda gerekli enzim olan ve en iyi antiviral ilaç hedefi olan viral DNA polimerazı inhibe eden **nükleozid analoglarıdır.**
- Tedavi, primer veya tekrarlayan hastalığı önler ya da hastalığın süresini kısaltır.
- Hiçbir ilaç tedavisi latent enfeksiyonu ortadan kaldıramaz.
- Aşısı yok.
- Asiklovir (en yaygın ilk seçenek)**
- Valasiklovir**
- Pensiklovir**
- Famsiklovir**
- Adenozin arabinozid (vidarabin)**
- Trifluridin**



Varicella zoster (Suçiçeği)

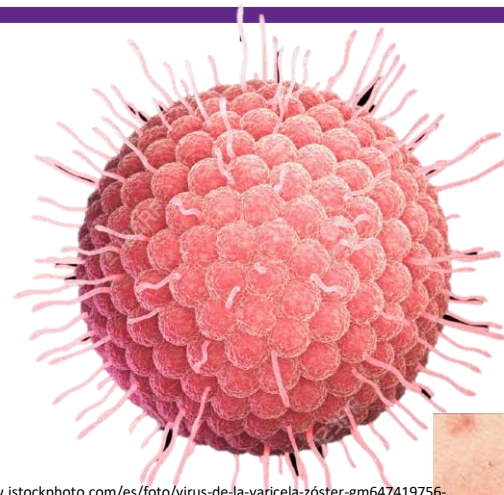
Varicella zoster (Suçiçeği) virüsü

- VZV, primer olarak **suçiçeği (varisella)** ve tekrarladığında **herpes zoster veya zona** oluşturur.
- Birçok özelliği ile HSV'ye benzer;
 - Nöronlarda latent enfeksiyon ve tekrarlayan hastalık oluşturabilme yeteneği
 - Ciddi hastalığın önlenmesi ve kontrolünde hücresel immunitenin önemli olması
 - Karakteristik kabarık (veziküler) lezyonlar oluşturması ile HSV'ye benzer özelliklere sahiptir.

Varicella zoster (Suçiçeği) virüsü

- HSV-1 ve HSV-2 gibi organizmaya **mukoepitelyal hücrelerden** girer. Ancak HSV-1 ve HSV-2 'nin **aksine** giriş yerindeki ilk replikasyondan sonra primer ve sekonder viremiler yaparak hedef doku olan **cildin epidermis tabakasına** ulaşır.
- Virüs, **solunum damlacıklarının** üst solunum yolu epitel hücreleri ve konjonktivaya teması sonucunda bulaşır.
- İlk olarak solunum yolu epiteli ve bölgesel lenflerde ürer, kana geçer (primer viremi). Sonra RES ve T lenfositlerine yayılır.

- Primer viremi ile **karaciğer ve dalağa** ulaşarak burada ürer ve sekonder viremi yapar. Sekonder viremi ile cildin epidermis tabakasına ulaşır ve suçiçeği lezyonlarına (makül, papül, tek gözlü vezikül, püstül oluşumu ile karakterize) yol açar.
- Antiviral ilaçlara duyarlıdır.
- Suçiçeği en sık 4-10 yaş arasında görülür.



<https://www.istockphoto.com/es/foto/virus-de-la-varicela-zoster-gm647419756-117466169#/close>



https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Varicella-zoster_virus



<https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/picture-of-varicella-zoster-virus-infection-cluster>

- Virüs, nöronlarda, sinir gangliyonlarında latent enfeksiyon oluşturur.
- İmmün yetmezlik, ileri yaş vb immünite kusurlarında sekonder enfeksiyon yani reaktivasyon gerçekleşir.
- Herpes zoster, enfeksiyonun tekrarlayan şeklidir. hücresel immünitinin zayıflaması ve viral aktivasyona yol açan diğer mekanizmalar sonucu ortaya çıkar.
- Zona hastasının vezikülü ile temas eden duyarlı konakta suçüçeği gelişir.

Varicella zoster epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

- Virüs, yaşam boyu enfeksiyona neden olur.
- Tekrarlayan hastalık bulaş kaynağıdır.

Bulaşma

- Virüs, esas olarak **solunum damlacıklarıyla** ve ayrıca **direkt temasla (deriden veziküllerle)** bulaşır.
- Hastalar semptomlar başlamadan önce ve semptomların olduğu sırada bulaşıcıdırlar.

Kimler risk altında?

- Çocuklarda (4-10 yaş) hafif, klasik hastalık (suçiçeği) görülür.
- Ergenler ve yetişkinler, pnömoni olasılığını da içeren daha ciddi risk taşırlar.
- İmmün sistemi baskılanmış bireyler ve yenidoğanlar, hayatı tehdit eden pnömoni, ensefalit vb açısından risk altındadırlar.
- Yaşlılar ve immün sistemi baskılanmış bireyler, tekrarlayan hastalık (herpes zoster «zona») açısından risk taşırlar.

Coğrafya/Mevsim

- Virüs tüm dünyada bulunur.
- Mevsimsel dağılımı yoktur.

Kontrol yolları

- Özgül antiviral ilaçlar mevcuttur.
- **Varicella zoster immunoglobulini**, immun yetmezliği olan hastalar, virüsle karşılaşmış sağlık personeli ve ayrıca doğumdan sonraki 5 gün içinde semptomları olan annelerin bebeklerine uygulanır.
- Çocuklar (varisella) ve yetişkinler (zoster) için **canlı aşı (Oka suşu)** bulunmaktadır.

Klinik Semptomlar

Varisella (suçiçeği): 5 klasik çocukluk çağı döküntüsünden biri (rubeola, rubella, rozeola, beşinci hastalık ile beraber).

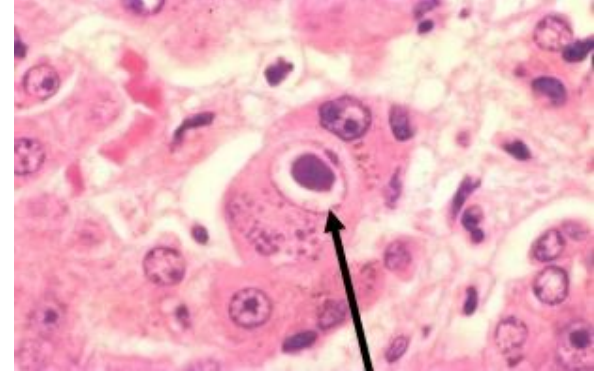
- Hastalık VZV ile primer enfeksiyon sonucu oluşur; genellikle çocukluk çağının hafif bir hastalığıdır ve asemptomatik enfeksiyon görülebilirse de normalde semptomatiktir.
- 14 günlük inkübasyon periyodu ardından ateş ve makülopapüler döküntüler ile karakterizedir (**göl yaprağında çiğ damlası**).
- Primer enfeksiyon yetişkinlerde çocuklardan daha ağırdır. Lezyonların saçlı deride olması diğer döküntülerden ayırır.

Herpes zoster (zona), hastanın erken yaşlarda kazandığı latent varisella enfeksiyonunun tekrarlayan formudur.

- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda veya yenidoğanlarda, VZV enfeksiyonu ciddi, progresif ve potansiyel ölümcül hastalıkla sonuçlanabilir.
- Herpes zoster gelişen hastaların %30'unda aylarca veya yıllarca süren **postherpetik nöralji** adı verilen kronik bir ağrı sendromu görülebilir.

Laboratuvar tanısı

- **Sitopatik etki:** Lezyonlardaki ve solunum sekresyonlarındaki hücrelerde, virüsün sitopatik etkilerinin gösterilmesi = **Cowdry - A** inklüzyon cisimcikleri ve sinsitya oluşumu (HSV ile benzer) ile tanı konur.
- Floresan antikör testi (anti VZV antikörleri gösterilebilir)
- PCR ile tanı (viral genom)



<https://www.slideshare.net/nfnajwa/herpes-and-cmv>

Tedavi, Korunma ve Kontrol

- Asiklovir (ACV)
- **Famsiklovir**
- **Valasiklovir**
- Ciddi hastalığa duyarlı, immün sistemi baskılanmış hastalar, **Varisella zoster immunoglobulini** verilmesi ile korunabilir (temastan sonra ilk 96 saat içinde).
- **Canlı attenüe bir VZV aşısı (Oka suşu) bulunmaktadır.** İmmün sistemi baskılanmış ya da hücresel immün yetmezliği olan çocuklara/bireylere uygulanmamalıdır.

- Türkiye’de suçiçeği aşısı,
1 Ocak 2012’den sonra doğanlara, **12. ayın sonunda tek doz cilt altına uygulanmaktadır.**

Aşının daha kuvvetli bir formu, 65 yaş üstü yetişkinler için mevcuttur ve antiviral yanıtları güçlendirerek zona oluşumunu sınırlar.

65 yaş üzeri bireylerde zoster aşısı daha önce hastalığın geçirilme durumuna bakılmaksızın subkutan **tek doz** olarak önerilmektedir.

Tablo 2. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2016 aşısı önerileri ve dozları (Özet Tablo)

Aşısı	19-26 yaş	27-36 yaş	37-59 yaş	60-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ^{1,2}	Her 10 yılda bir rapel doz ²				
İnfluenza	Her yıl 1 doz				
PCV13 ³	1 doz				1 doz ⁴
PPSV23 ³	2 doz (5 yıl arayla)				1 doz ⁴
Hepatit B ⁵	3 doz (0,1,6.ay)				
Hepatit A ⁵	2 doz (0,6.ay)				
Zoster					1 doz
Suçiçeği ⁵	2 doz (1 ay arayla)				
KKK ⁶	1 veya 2 doz ⁷				
Meningokok	1 doz				
Hib	3 doz (4 hafta arayla)				
HPV	3 doz (0,1-2,6.ay) ⁸				

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-asetülör boğmaca; Hib: Haemophilus influenzae tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakarit pnömokok aşısı.

Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.

Risk faktörü veya endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.

Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

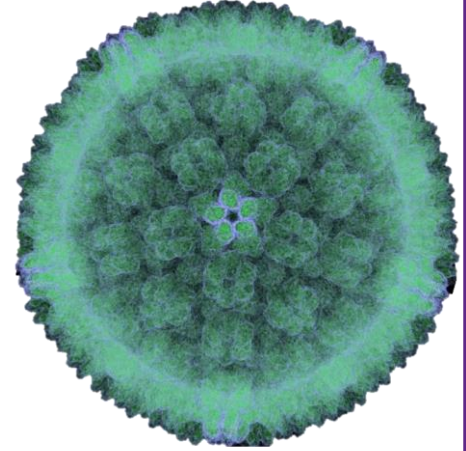
https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA-62379-INVITED_REVIEW-KOLDAS.pdf

	Doğumda	1.Ay Sonu	2.Ay Sonu	4.Ay Sonu	6.Ay Sonu	12.Ay Sonu	18.Ay Sonu	24.Ay Sonu	İlkokul 1.sınıf	Ortaokul 4.sınıf(8.Sınıf)
Aşı Tarihi										
HEPATİT B										
BCG										
DaBT-İPA-Hib							R			
KPA						R				
KKK										
DaBT-İPA									R	
OPA										
Td										R
HEPATİT A										
SUÇİÇEĞİ										

<https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/>

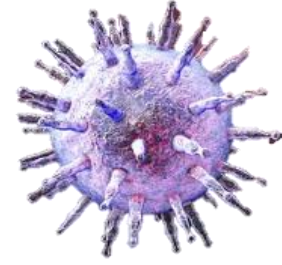


Epstein-Barr Virüs

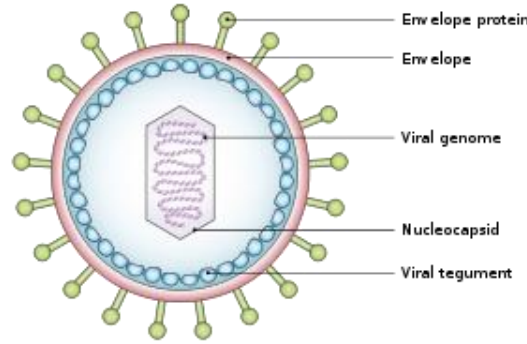


<https://www.tipacilar.com/epstein-barr-virus-ebv/>

- **Zarflı**, 120 nm boyutunda, DNA virüsü
- EBV, **B lenfositlerinin parazitidir.**
- EBV, enfeksiyöz mononükleoza neden olur ve hücre kültürlerinde B hücrelerinin çoğalmasını uyararak, onları ölümsüzleştirir.
- Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, **Enfeksiyöz mononükleoz** dışında endemik **Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, nazofaringeal karsinom** gibi çeşitli maligniteler ile ilişkilidir.



<https://thenativeantigencompany.com/products/epstein-barr-virus-gp125-human-fc/>



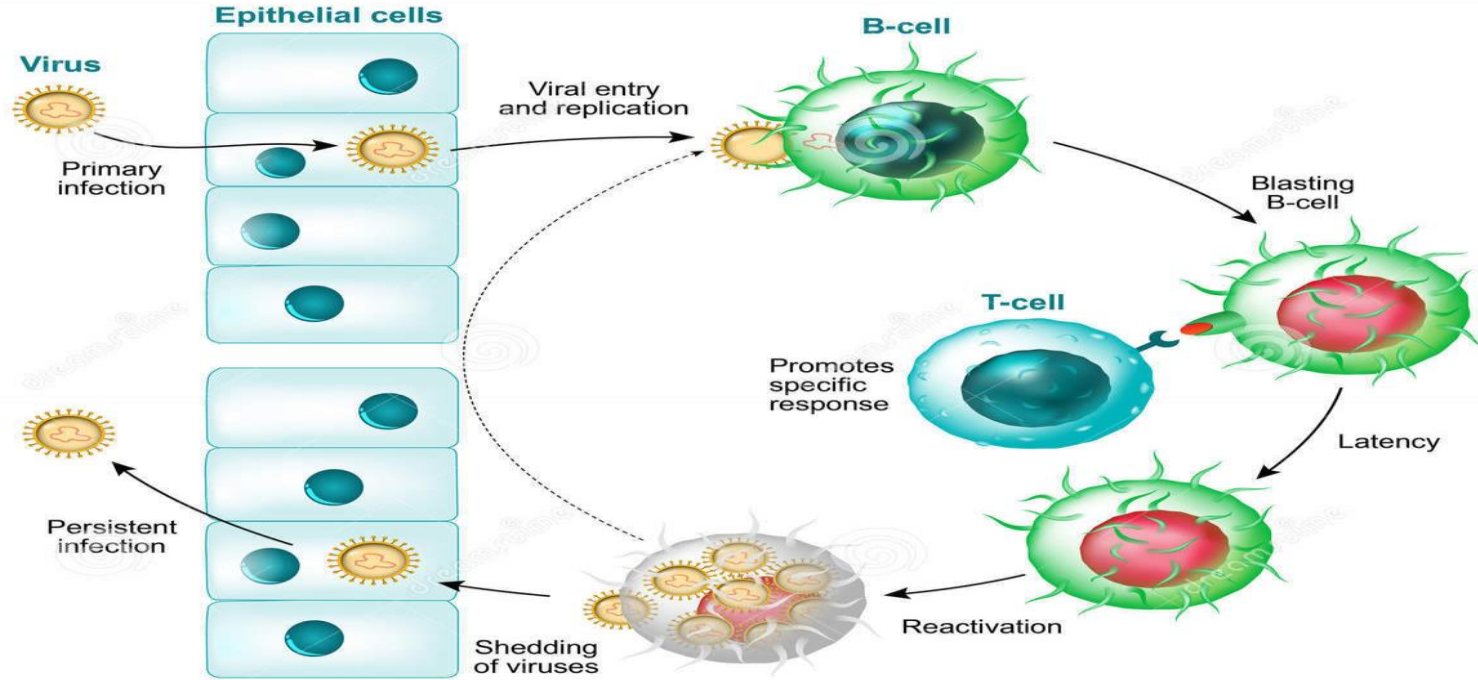
<https://www.creative-diagnostics.com/tag-epstein-barr-virus-antigen-15.htm>

- **Tükürükle bulaşır.**
- Enfeksiyöz mononükleoz (öpücük hastalığı) aslında **EBV ile enfekte B hücreleri ile koruyucu T lenfositleri arasındaki bir iç savaştır.**
- Enfeksiyon orofarinks ve nazofarinks epitel hücrelerinde başlar, viral replikasyon burada sürdürülür, bu epitel hücreleri lizis sonucu ölürler. Buradan serbestleşen virüsler, submukozal lenfatiklere ulaşırlar. Lenfatikler ve viremi sırasında dolaşımda karşılaştıkları B lenfositlerini enfekte ederler.
- B lenfositlerinin enfeksiyonu sonucu oluşan bazı antijenler, B hücre DNA'larının transformasyonundan ve sonuçta onkojenitelerinden sorumludur.

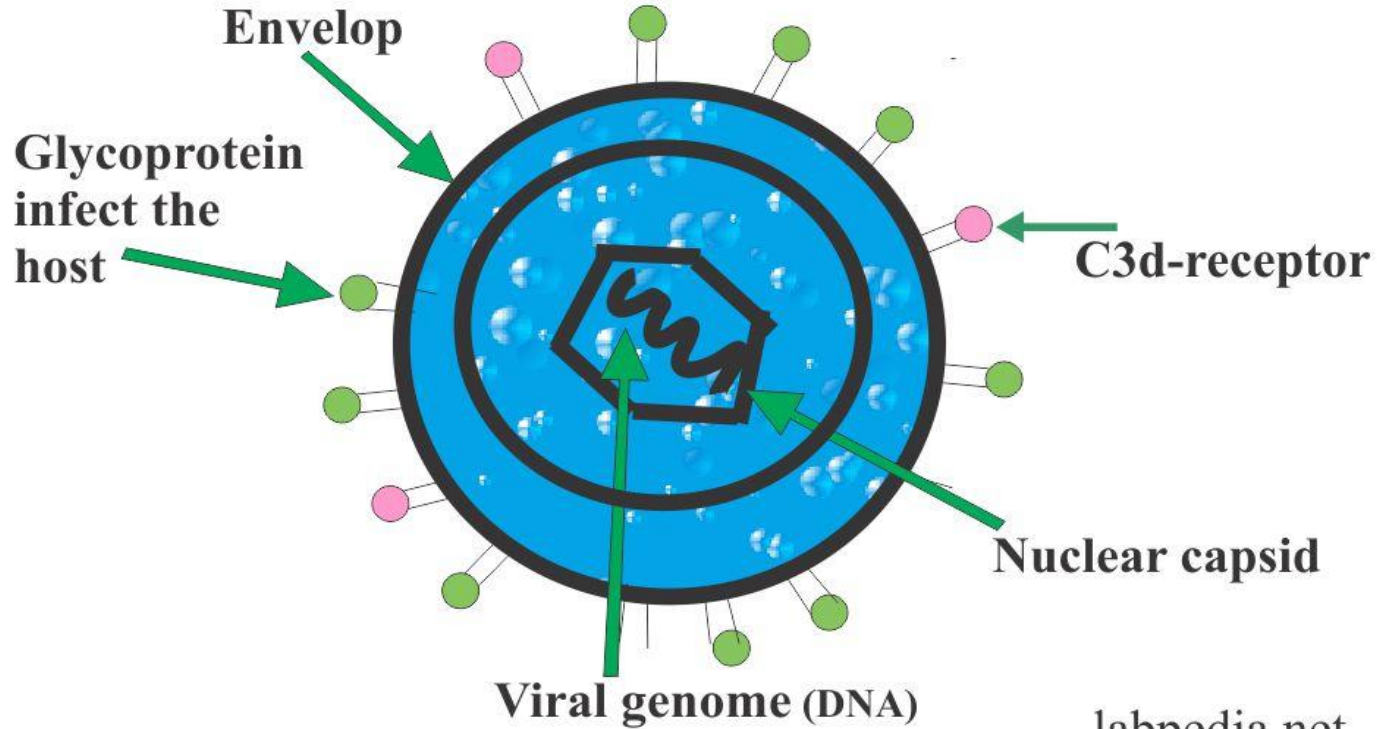
- Hastalıkta asıl koruyucu immünite, **hücresel immünitedir.**
- Enfekte B lenfositlerinde sentezlenen antijenler, CD4 T lenfositlerini uyarır. Bunlar da CD8 T lenfositlerini bu antijenlere karşı aktive eder ve enfekte B lenfositlerini hedefleyen **CD8 sitotoksik T lenfositleri** geliştirilmiş olur.
- T hücreleri, B hücrelerinin aşırı çoğalmasını sınırlar ve onları öldürür. T hücreleri, enfeksiyonun kontrolü için gereklidir. Antikorların rolü sınırlıdır.

- EBV, bellek **B hücrelerinde latent** enfeksiyon oluşturur ve B hücresi aktive olduğunda virüs de reaktive olur.
- Virüsün; immün sistemi baskılanmış kişilerde lenfoma; sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde yaşayan Afrikalı çocuklarda Burkitt lenfoma; Çin'de ise nazofarengeal karsinoma ile nedensel ilişkisi vardır.

The EBV replication cycle



Epstein-Barr-Virus



Enfeksiyöz Mononükleoz – Öpücük Hastalığı

- EBV, sıklıkla öpücük sırasında tükürük yoluyla yayıldığından öpücük hastalığı olarak da adlandırılır. Hastalığın aktif döneminde bulaştırma olasılığı yüksektir. Ayrıca kan ve kan ürünlerinin verilmesi ile de başkalarına bulaşabilir.
- En sık gençlerde ve genç erişkinlerde görülür.

- **EM'nin klasik semptom üçlüsü; lenfadenopati** (şiş lenf bezleri), **splenomegali** (büyük dalak), ve **eksüdatif farenjit** olup bunlara yüksek ateş, halsizlik ve sıklıkla hepatosplenomegali (dalak ve karaciğerde büyüme) eşlik eder.
- Hastaların en sık şikayeti yorgunluktur. Hastalık, sağlıklı kişilerde nadiren ölümcüldür ancak ciddi komplikasyonları olabilir (nörolojik bozukluklar vs.)

Epstein-Barr epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

- Virüs, yaşam boyu enfeksiyona neden olur.
- Tekrarlayan hastalık bulaş kaynağıdır.
- Virüs, asemptomatik olarak salınabilir.

Bulaşma

- Bulaş yakın oral temas (**«öpücük hastalığı»**) veya diş fırçası ve fincan gibi malzemelerin paylaşımı sonucu, tükürük yoluyla olur.

Kimler risk altındadır?

- Çocuklar asemptomatik veya hafif semptomlarla geçirir.
- Ergenler ve yetişkinler, enfeksiyöz mononükleoz açısından risk altındadır.
- İmmün sistemi baskılanmış bireyler, hayatı tehdit eden neoplastik hastalık (kanserler) açısından en yüksek riski taşırlar.

Coğrafya/Mevsim

- Enfeksiyöz mononükleoz tüm dünyada yaygındır.
- Mevsimsel yayılımı yoktur.

Kontrol yolları

- Herhangi bir etkili tedavi ve kontrol yolu (aşı) yoktur.

Klinik Semptomlar

- **Enfeksiyöz mononükleoz:** Lenflerin şişmesi (lenadenopati), dalağın büyümesi (splenomegali) ve eksüdatif farenjit klasik semptomlar olup; yüksek ateş, halsizlik ve bazen karaciğerde büyüme eşlik eder.
- **Kronik hastalık:** Bazı kişilerde EBV, döngüsel tekrarlayan hastalıklar oluşturabilir. Bu hastalarda kronik yorgunluk vardır; ayrıca hafif düzeyde yüksek ateş, baş ağrısı ve boğaz ağrısı da olabilir.
- **Epstein-Barr virüsünün indüklediği lenfoproliferatif hastalıklar:** Hücresel immunitenin olmadığı kişilerde EBV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz yerine hayatı tehdit eden poliklonal lösemi benzeri B hücre proliferatif hastalığı ve lenfomaya eğilimlidir.

Klinik Semptomlar

- EBV ayrıca Asya'da erişkinlerde endemik olarak görülen **nazofarengeal karsinoma** ile de ilişkilidir. Tümör hücreleri EBV DNA'sı içerir; ancak tümör hücrelerinin lenfositlerden köken aldığı Burkitt lenfomadan farklı olarak nazofarengeal karsinoma hücreleri epitelyal kökenlidir.
- **Tüylü oral lökopeni:** Dil ve ağızdaki lezyonlarla karakterizedir. Epitelyal hücrelerdeki üretken EBV enfeksiyonunun ender görülen bir şeklidir. Bu tablo, AIDS'li hastalarda görülen fırsatçı bir hastalıktır.

Laboratuvar tanısı

1. Semptomlar

- Hafif baş ağrısı, yorgunluk ateş
- Üçlü bulgu grubu: **Lenfadenopati, splenomegali, eksüdatif farenjit**
- Diğer: Hepatit, ampisilinle indüklenen döküntü

2. Tam kan sayımı

- Hiperplazi
- Atipik lenfositler (Downey hücreleri, T hücreleri)

3. Heterofil antikorlar* (Paul Bunnel testi)

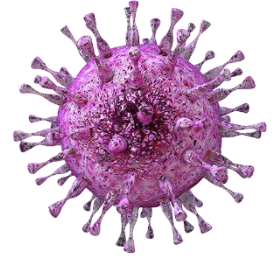
4. EBV antijenlerine özgül antikorlar (IFA, ELISA)

5. Enfeksiyonun kanıtlanması ve viral genomun PCR ve DNA prob analizi ile saptanması

****Heterofil antikor:** Koyun, at ve sığır eritrositlerinde bulunan fakat kobay böbreği hücrelerinde bulunmayan, Paul Bunnel antijenini tanıyan, IgM izotipindeki antikorlardır. B hücrelerinin EBV tarafından özgül olmayan, mitojen benzeri yolla aktive edilmesinden ve geniş bir antikor repertuarının üretiminden kaynaklanır.

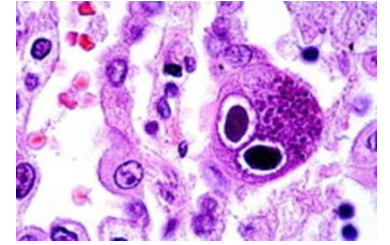
Tedavi, korunma ve kontrol

- Etkili bir tedavi ve aşı bulunmamaktadır.
- Virüsün doğada yaygın olarak bulunması ve asemptomatik olarak salınma potansiyeli, enfeksiyonunun kontrolünü **zorlaştırır**.



Sitomegalovirüs

(CMV)



<https://emedicine.medscape.com/article/215702-overview>

- **En büyük herpesvirüs CMV (200 nm)**
- Yaygın bir insan patojeni, **sadece insan hücrelerinde ürer** (deney hayvanında üremez)
- **Lenfotropik bir virüstür.** Hedeflediği hücreler; mononükleer lökositler, fibroblastlar, epitelyal hücrelerdir.
- **Baykuş gözü** şeklinde inklüzyon cisimciklerine yol açar.
- **Konjenital bozukluklara (doğuştan gelen anomalilere) en sık neden olan viral etken!**
- Çocuklarda ve erişkinlerde sıklıkla hafif ya da asemptomatik hastalık oluşturmalarına rağmen, özellikle **immün sistemi baskılanmış hastalarda** CMV, fırsatçı patojen olarak önem taşımaktadır.

Sitomegalovirüsün hastalık oluşturma mekanizmaları

- CMV; **kan transfüzyonu, kemik iliği transplantasyonu** (CD⁴ T lenfositlerinde latent halde kalır), anne sütü, idrar ve salgı bezi sekresyonları ile **temas, plasental yol** ile bulaş, **cinsel temas (sperm) ile ve doğum kanalından bulaşır.**
- CMV, epitelyal hücreler ve diğer hücrelerde üretken enfeksiyona neden olur.
- CMV, T hücreleri, makrofajlar ve diğer hücrelerde latent enfeksiyon oluşturur.
- **Hücre sel sitotoksisite** ile öldürülür.
- Hücre sel immunitenin baskılanması, tekrarlanmalara ve ciddi hastalık gelişimine neden olur.

Sitomegalovirüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi

Hastalık/Viral Faktörler

- Virüs yaşam boyu enfeksiyona neden olur. Tekrarlayan hastalık bulaş kaynağıdır. Virüs, asemptomatik olarak salınabilir.

Bulaşma

- Kan, organ transplantları ve tüm salgılar (idrara, tükürük, semen, servikal salgılar, anne sütü ve gözyaşı) ile bulaş gerçekleşir. Virüs, oral ve cinsel yol, kan transfüzyonları, doku transplantasyonları, konjenital yol, doğum ve emzirme sırasında bulaşır.

Coğrafya/Mevsim

- Virüs tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Mevsimsel insidansı yoktur.

Sitomegalovirüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi

Kimler risk altındadır?

- Bebekler
- Gebelik sırasında serokonversiyon saptanan annelerin bebekleri (konjenital anomaliler açısından yüksek risk taşırlar)
- Cinsel yönden aktif kişiler
- Kan ve organ alıcıları
- Yanıklı hastalar
- İmmün sistemi baskılanmış kişiler: semptomatik ve tekrarlayan hastalık

Kontrol yolları

- Ciddi hastalıklar için kullanılan özgül antiviral ilaçlar mevcuttur.
- Kan ve organ donörlerin CMV açısından taranması, virüsün bulaşını azaltır.

Klinik Semptomlar

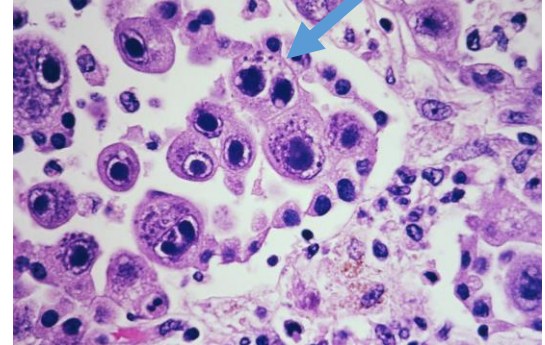
- **Konjenital enfeksiyon:** Fetüsün enfeksiyonu, annenin kanındaki virüse maruziyet (primer enfeksiyon) veya serviksten virüsün asendan yolla (reaktivasyon) bulaşması ile gelişir.
- **Perinatal enfeksiyon:** Gebelikle aktive olan virüsün, serviks kanalından bebeğe bulaşmasıyla oluşur. CMV, anne sütü veya kolostrumdan ya da kan transfüzyonu ile de bulaşır. Zamanında doğan sağlıklı bebeklerde klinik tablo oluşmaz.
- **Çocuk ve erişkinlerde enfeksiyon:** Cinsel yolla bulaşan bir hastalık olduğundan adölesan dönemden 40 yaşına kadar CMV ile enfekte kişi sayısı %40'dan %85'lere ulaşmaktadır.

Klinik Semtomplar

- **Transfüzyon ve transplantasyon yoluyla geçiş:** Kan yoluyla CMV geişı çoğunlukla asemptomatik enfeksiyonla sonuçlanır. Semptom varsa; pnömoni ve hepatit görülebilir. Organ nakli ile de bulaşabilir.
- **İmmün yetmezliğı olan konakta enfeksiyon:** CMV, fırsatçı bir patojen. İmmun sistemi baskılanmış kişilerde pnömoni ve pnömonit, retinit, kolit, özofajite neden olabilir.

Laboratuvar tanısı

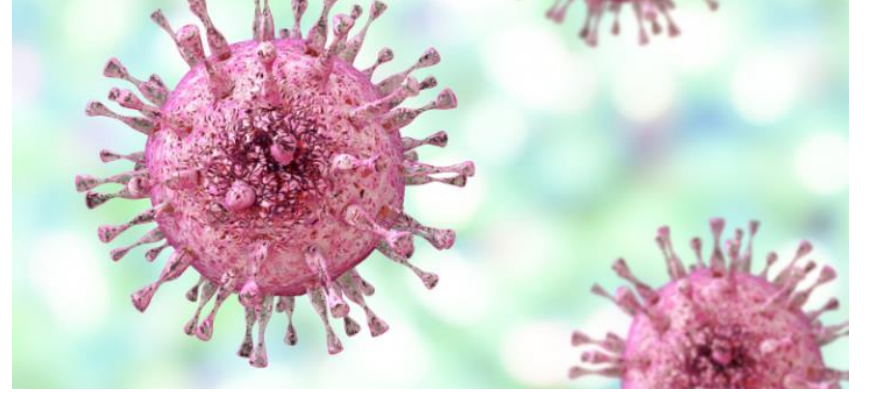
- Biyopsi materyalinde intranükleer inklüzyon cisimciğinin (**baykuş gözü**) saptanması
- Biyopsi materyali; idrar, kan, bronş sıvısı veya BOS'tan **PCR ile viral DNA** araştırılması
- **İmmunfloresan mikroskopi** ile lökositlerde **viral antijenlerin** ve ayrıca EIA (Enzim immün assay) ve IFAT (immunofluorescence antibody test) ile serumda **antikorların** (anti CMV- IgM, IgG) tayini yapılabilir.



https://flickr.com/photos/pulmonary_pathology/35104826390/in/photostream/

Tedavi, korunma ve kontrol

- İmmünite sorunu bulunmayan konakta antiviral kullanımı gerekli değildir.
- İmmün sistemi sorunlu hastalarda;
 - ✓ **Gansiklovir** (oldukça başarılı, yan etkisi fazla, parenteral)
 - ✓ **Valgansiklovir** (gansiklovirin oral kullanılan ön ilacı)
 - ✓ **Sidofovir** (alternatif seçenek)
 - ✓ **Foskarnet** (gansiklovir dirençli olgularda verilir, nefrotoksik)
- CMV için aşı bulunmamaktadır.



İnsan Herpesvirüsü-6

HHV-6

6. Hastalık, Roseola

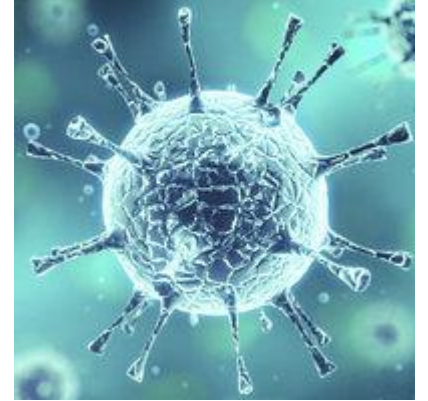
- Etken, **CD4⁺ T lenfositler** başta olmak üzere **lenfositleri enfekte eder.**
- HHV-6 enfeksiyonu yaşamın çok erken döneminde oluşur.
- Virüs tükürük bezlerinde replike olur, **tükürük ile** salınır ve bu yolla **bulaşır.**
- HHV-6, immün sistem tarafından kontrol edilir ancak immün sistemi baskılanmış kişilerde tıpkı CMV gibi fırsatçı hastalıklara neden olabilir.
- Çocuklarda 6. hastalıktan (ekzantem subitum, roseola infantum), erişkinlerde ise enfeksiyöz mononükleoz benzeri tablodan sorumludur.

Klinik semptomlar

- **Roseola infantum/Ekzantem subitum (6. hastalık da denir)**
- Daha çok 6 ay - 3 yaş arası çocuklarda görülür.
- HHV-6 → inkübasyon 4-7 gün → Ani başlangıçlı YÜKSEK ATEŞ (4 gün boyunca 39,5-40,5°C) → Ateş düşer DÖKÜNTÜ ORTAYA ÇIKAR (omuzdan başlayıp karın cildine yayılan) → Komplikasyonsuz iyileşme
- Hastalık hızla yükselen ve birkaç gün süren ateş ve ardından gövdede başlayarak yayılan ve 24-48 saat süren döküntü ile karakterizedir.
- Hastalık hücresel immün yanıtla etkin bir şekilde kontrol edilir ve iyileşir, ancak virüs T hücrelerinde yaşam boyu latent olarak kalır.
- Tedavide **gansiklovir** kısmen etkilidir.



<http://askthenp.blogspot.com/2010/05/all-about-roseola.html>

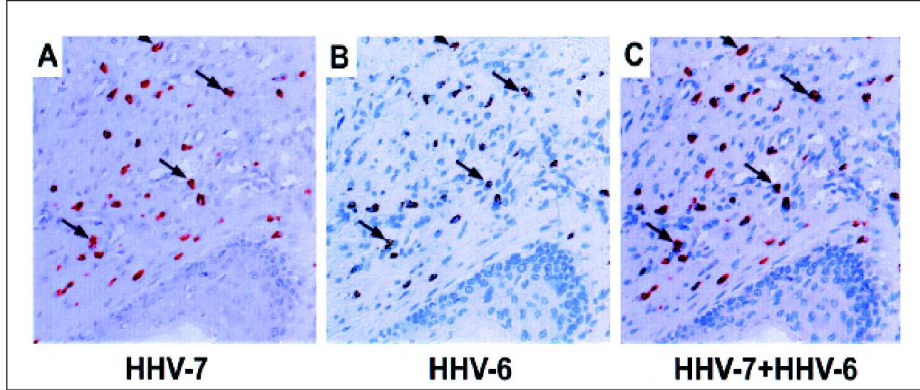


İnsan Herpesvirüsü-7

HHV-7

6. Hastalık, Roseola

- Kendine özgü bir hastalık tablosu tanımlanmamıştır.
- HHV-6 gibi T lenfositlerini enfekte ettiği sanılmaktadır.
- Roseola infantum'un diğer bir etkeni olarak kabul edilir.



Kaposi sarkomu örneklerinin seri kesitlerinde insan herpesvirüsü 6B (HHV-6B) ve HHV-7 antijenlerinin ekspresyonu. Paneller A-C: Kaposi sarkomu ortamında, hücreler HHV-6B ve HHV-7 ile iki kez enfekte edilebilir: (A) HHV-7'ye spesifik antijen pp85 monoklonal antikoruna ile boyama; (B) HHV-6B'ye spesifik antijen p101'e monoklonal antikor ile boyama; (C) Üst üste binen seri bölümler HHV6B ve HHV-7'nin renklendirilmesini göstermektedir

•DOI: [10.3201/eid0503.990306](https://doi.org/10.3201/eid0503.990306)

Corpus ID: 7728338

Human herpesvirus 6: An emerging pathogen.

[Gabriella Campadelli-Fiume](#), [Prisco Miranda](#), [Laura Menotti](#) Published in Emerging infectious diseases 1999 Medicine, Biology



İnsan Herpesvirüs-8

Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs

HHV-8

- 140 nm boyutunda tipik bir herpes virüs, DNA virüsü
- Ana hedef hücre **B lenfositleri**. Ayrıca **makrofajları, epitelyal hücreler ve duyuşal sinir hücrelerini** de enfekte edebilir.
- Bulaşta **parenteral temas** ön plandadır. Cinsel yol ile de bulaşır.
- İnsan immün sistemi normalken, virüs immün sisteme şaşılacak kadar iyi adapte olup, uzun süre konak hücreye zarar vermeden yaşar. İmmün sistemi sağlam kişilerin yaklaşık %10 unda periferal kan hücrelerinde, özellikle de B hücrelerinde bulunur.
- Ancak immün sistem baskısı ortadan kalktığı an **malignite gelişimine** neden olur.
- Virüs, Kaposi'nin sarkoma ilişkili herpes virüsü (Kaposi sarkomu) olarak da anılır (immün yetmezlik zemininde neden olduğu klinik tablo).

- ❖ Virüsün tümör oluşumunda ne gibi bir rol üstlendiği ve buna hangi ko-faktörlerin etkili olduğu bilinmemektedir.
- ❖ HHV-8'in DNA dizileri **Kaposi sarkomu** (Derideki lenf damarlarını saran dokunun malign (kötü huylu) tümörüdür, tümörde HHV-8'e rastlanmıştır), **primer enfüzyonlu lenfoma** (seyrek görülen bir B hücre lenfoması) biyopsi örneklerinde saptanmıştır.
- ❖ AIDS ile ilişkili, karakteristik fırsatçı hastalıklardan birisidir. Ciltteki tümörler mor renkli leke şeklinde başlayarak zamanla deriden kabarık hale gelir. Aynı anda birden fazla bölgede başlayabilir.



https://tr.wikipedia.org/wiki/Kaposi_sarkomu



http://spiskin.trakya.edu.tr/Kaposi_sarkomu.html

Tedavi

- Tedavi sadece semptomları gidermeye yöneliktir (palyatif).
- Gerektiğinde **cerrahi**, lokalize nodüler tümörlerde **radoterapi**, agresif olgularda ise **kemoterapi** uygulanır.
- AIDS, Kaposi sarkomu olgularında yüksek etkinlikli **anti-retroviral** tedavi ve immunomodülasyon amaçlı yüksek dozda **alfa veya gama interferon** kullanımı söz konusudur.

KAYNAKLAR

- Tıbbi Mikrobiyoloji(Murray's Medical Microbiology Seventh edition). Çeviri edt. A. Dürdal Us., Ahmet Başustaoğlu, Pelikan kitabevi, 2016.
- TUSDATA, ProspektUS. Prof.Dr. Volkan ÖZGÜVE, Uz.Dr. Levent HAYAT. 2. Baskı Mikrobiyoloji.
- <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi/>
- Temel Viroloji. Prof.Dr. Şemsettin USTAÇELEBİ.