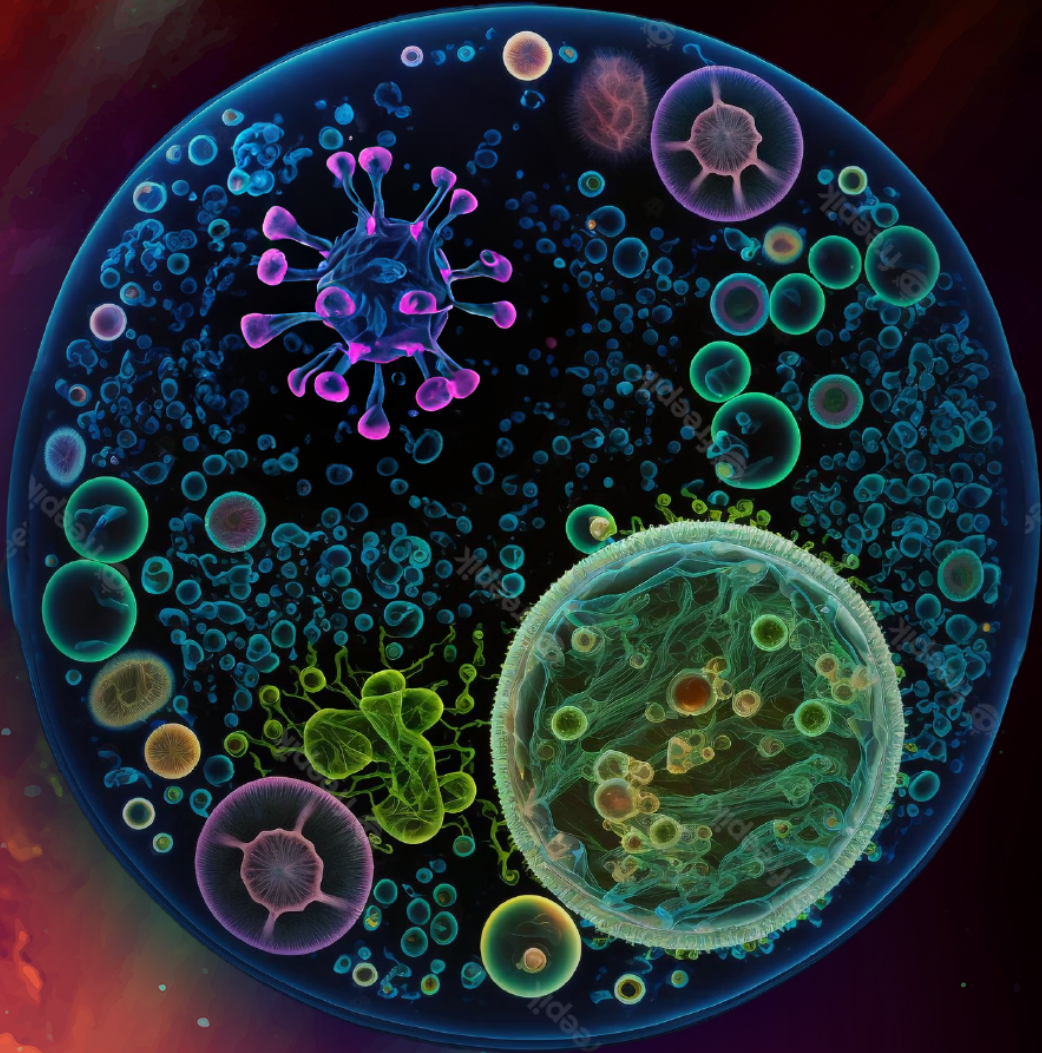


I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

ÇAĞRI

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Temiz içme suyunun sağlanması, antibiyotiklerin ve aşıların kullanıma girmesiyle birlikte bakteriyel infeksiyonların önemli oranda azaldığı 20.yüzyıldan itibaren, tanı yöntemlerinin de gelişmesiyle birlikte infeksiyon hastalıklarında viral infeksiyonların önemi arttı. 20. yüzyılda görülen pandemilerde, başta HIV olmak üzere viruslar büyük oranda öne çıktı. 21.yüzyıla geldiğimizdeyse nüfusun ve insan-hayvan temasının artması, hayvan habitatlarının yıkımı, küresel ısınma ve kısa dönem iklim çeşitlilikleri, uçakla seyahatin çok kolaylaşması ve artması gibi demografik, iklimsel ve teknolojik gelişmelerin katkısıyla yeni ortaya çıkan viral infeksiyonlar ve salgınlar daha da çok artış gösterdi. Özellikle vahşi yaşamdan kaynaklanan zoonotik viral infeksiyon salgınları sıklıkla tanımlanmaya başlandı. Sadece küresel olarak her anlamda büyük yıkıma yol açan COVID-19 pandemisi değil, 2003 yılındaki SARS salgını, 2009 yılındaki domuz gribi pandemisi, 2012 yılındaki MERS salgını, 2013-2016 yılları arasındaki Batı Afrika Ebola Virus Salgını ve 2015 yılındaki Zika virusu salgını sınırları aşarak yayılıp çok sayıda ülkeyi etkilemek suretiyle önemli mortaliteye ve morbiditeye yol açtı. Diğer taraftan bilim dünyasının tüm bu salgınlar sırasında gösterdiği yoğun çabalar ve araştırmalar sayesinde viral infeksiyonların tanısı ve tedavisinde tarihi gelişmelere de tanıklık edildi.

Yeni veya yeniden ortaya çıkan viral infeksiyonlar ve salgınlar yanında insan herpes virusları, HIV, viral hepatit, kızamık, grip, influenza virusları, HPV, RSV ve diğer solunum yolu virusları gibi çok sayıda virus da epidemiyoloji, klinik seyir, tanı, tedavi ve önlenmelerinde, başta COVID-19 pandemisinin yarattığı farklılıklar, aksamalarla birlikte tüm dünyayı ciddi bir şekilde etkilemeye devam etmektedir. Özellikle nüfusun yaşlanması ve komorbiditesi olan, bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının artması, hayatı tehdit eden viral infeksiyonların sayısını da önemli oranda artırmış durumdadır.

Viral infeksiyonlar, yarattıkları önemli sağlık sorunlarına ek olarak, bireylerin ve toplumların yaşamları üzerinde de ciddi etkilere sahiptir. Bu etkiler, sağlık politikalarının şekillenmesinden, sağlık sistemlerinin ve ekonomilerinin derinden etkilenmesine, hatta sosyal yaşamın büyük ölçüde kısıtlanmasına kadar uzanabilir. Bu nedenle, epidemiyoloji, tanı, tedavi ve önleme konularında yaşanan önemli bilimsel gelişmelerin ışığında, viral infeksiyonların tüm virus gruplarını kapsayacak şekilde ayrıntılı olarak ele alınması, camiamız için öncelik taşımaktadır. Bu bağlamda, Derneğimiz tarafından düzenlenen ve 19-21 Eylül 2024 tarihlerinde İstanbul'da gerçekleştirilecek olan I. Viral İnfeksiyonlar ve Bağışıklama Simpozyumu'nun, ülkemizdeki bilim camiasına viral infeksiyonlar konusunda önemli katkılar sağlayacağına inanıyoruz.

Viral infeksiyonlarla ilgili tüm bilimsel gelişmelerin, konusunda uzman kişiler tarafından aktarılacağı, sorunların, deneyimlerin ve üretimlerin paylaşılacağı simpozyumumuzda, alanında deneyim sahibi meslektaşlarımızın yanı sıra genç uzman ve asistan arkadaşlarımızla da buluşmayı hedefliyor, destek ve katılımlarınızla zenginleşecek olan simpozyumumuza hepinizi davet ediyoruz.

Selam ve saygılarımızla.

Serap ŞİMŞEK-YAVUZ
Simpozyum Başkanı

Nesrin TÜRKER
Simpozyum Sekreteri

Mert KUŞKUCU
Simpozyum Sekreteri

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

DÜZENLEME KURULU

SİMPOZYUM BAŞKANI

Serap ŞİMŞEK-YAVUZ

SİMPOZYUM SEKRETERLERİ

Nesrin TÜRKER

Mert KUŞKUCU

DÜZENLEME KURULU

İrem AKDEMİR-KALKAN

Hande ARSLAN

Gökhan AYGÜN

Mehtap AYDIN

Alpay AZAP

Fusun CAN

Güle ÇINAR

Neşe DEMİRTÜRK

Önder ERGÖNÜL

Asuman İNAN

Faruk KARAKEÇİLİ

Selçuk ÖZGER

Selda SAYIN-KUTLU

Ali ŞENGÜL

Nuriye TAŞDELEN-FIŞGIN

Süda TEKİN

Elif TÜKENMEZ-TİGEN

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

19 EYLÜL 2024, PERŞEMBE

| | SALON A | SALON B |
|----------------|--|--|
| 08.30 09.00 | AÇILIŞ | |
| 09.00 10.00 | Viruslar ve Kronik Hastalıklar Oturum Başkanı: Halit ÖZSÜT Sağlıkta ve Hastalıkta Virobiyom Murat YAMAN Viruslar ve Otoimmün Hastalıklar Umut KÜÇÜKSEZER | Viral İnfeksiyonların Patogenezi Oturum Başkanı: Nurgül CERAN Virusların Konak Hücrelerine Girişi, Sitopatojenisitesi Özlem ALHAN Virusların İndüklediği İmmunopatoloji, Konak Bağışıklık Modifikasyonları Elif Mukime SARICAOĞLU |
| 10.00 10.30 | KAHVE ARASI | |
| 10.30 11.30 | Viral İnfeksiyonlarda Tedavi Oturum Başkanı: Mehtap AYDIN Antivirallerde Etki Mekanizmaları Banu KARACA Antiviral Tedavide Yeni Yaklaşımlar Buket ERTÜRK-ŞENGEL | Viral İnfeksiyonlarda Tanı - Surveyans Oturum Başkanı: Alpay AZAP Viral Sendromik Paneller, Hangi Durumda, Hangi Test? Selçuk ÖZGER Çevresel Örneklerin Viral Surveyansta Kullanımı Fusun CAN |
| 11.30 12.30 | Virusların Evrimi Oturum Başkanı: Selda ERENŞOY Viral Evrimin Lokomotifleri Mert KUŞKUCU Viral Evrimin Sonuçları Ahmet Çağkan İNKAYA | İnfluenza Aşılarında Nereden Nereye? Oturum Başkanı: Birsen MUTLU Geçmişten Günümüze İnfluenza Aşıları İrem AKDEMİR İnfluenza Aşılarında Yeni Ne Var? Ufukta Neler Var? Ali ACAR |
| 12.30 13.30 | ÖĞLE YEMEĞİ | |
| 13.30 14.30 | CMV'ye Genel Bakış Oturum Başkanı: Hande ARSLAN Patogenez, Epidemiyoloji ve Tanımlar Adalet ALTUNSOY Tanı Hande ARSLAN | Bitmeyen Tehlike: Kızamık Oturum Başkanı: Necla TÜLEK Kızamıkta Türkiye ve Dünya Epidemiyolojisi, Şimdi Neredeyiz? Necla TÜLEK Her Yönü ile Kızamık Aşıları ve Saha Uygulamaları Anıl TAPISIZ |
| 14.30 14.45 | KAHVE ARASI | |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

19 EYLÜL 2024, PERŞEMBE

| | SALON A | SALON B |
|----------------|--|--|
| 14.45 15.30 | Uydu Simpozyumu  Zonaya Karşı Güçlü Koruma Rekombinant İnovatif Zona Aşısı Esin ŞENOL | |
| 15.30 16.30 | Nakil Sonrası CMV tedavi ve Önlenmesi Oturum Başkanı: İmran HASANOĞLU Solid Organ Nakil Alıcılarında İmran HASANOĞLU Hematopoetik Kök Hücre Alıcılarında Güle ÇINAR | Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Oturum Başkanı: Önder ERCÖNÜL Yeni Antiviraller ve İmmunomodülatörler Fatma KESMEZ-CAN KKKA Patogenezi ve Güncel Aşı Çalışmaları Özlem AKDOĞAN |
| 16.30 17.15 | Konferans Oturum Başkanı: Serap ŞİMŞEK-YAVUZ Uzun COVID: Bilim, Araştırma ve Politika-Long Covid Science, Research and Policy Ziyad AL-ALY | |
| 17.15 18.15 | Nakil Sonrası Önemli Viral Enfeksiyonlar Oturum Başkanı: Vildan AVKAN-OĞUZ Polyomavirüsler Vildan AVKAN-OĞUZ Diğer Problemlili Virüsler Yeşim UYGUN-KIZMAZ | Viral İshallerde Güncelleme Oturum Başkanı: Neşe SALTOĞLU Rotavirus Aşılması ve Sonuçları Derya ÖZTÜRK-ENGİN Norovirus : Türkiye'de Durum Sevim MEŞE |

20 EYLÜL 2024, CUMA

| | SALON A | SALON B |
|----------------|--|--|
| 09.00 10.30 | Kronik Hepatit B Güncelleme Oturum Başkanları: Bilgehan AYGEN, Neşe DEMİRTÜRK KHB'de Antiviral Tedavi Kesilebilir mi? Neşe DEMİRTÜRK Güncel Tanı ve Kür Hedefleyen Yeni Tedavi Seçenekleri Pınar KORKMAZ HBV Reaktivasyonu: Gözden Kaçtırdıklarımız Bilgehan AYGEN | Merkezi Sinir Sisteminin Viral İnfeksiyonları Oturum Başkanı: Gökhan AYGÜN WNV, Türkiye'de Bir Sonraki Salgın Ne Zaman ? Ayşe BATİREL Nipah, Hendra ve Diğer Henipaviruslar Aziz-Ahmet HAMİDİ |
| 10.30 11.00 | KAHVE ARASI | |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

20 EYLÜL 2024, CUMA

| | SALON A | SALON B |
|----------------|--|--|
| 11.00 12.30 | <p>Kronik Hepatit C, KHD ve KHE Güncellemeler</p> <p>Oturum Başkanları: Süda TEKİN, Faruk KARAKEÇİLİ</p> <p>Türkiye'de Hepatit C Eliminasyonu: Gerçek Yaşamdan Deneyimler Süda TEKİN, Meral BAYAR, Eda SALİHOĞLU-KARA</p> <p>Kronik Hepatit C Tedavisinde VHÇG Çalışma Sonuçları Faruk KARAKEÇİLİ</p> <p>HDV ve HEV İnfeksiyonlarında Güncelleme Ali ASAN</p> | <p>Olgularla İnsan Herpes Virusu İnfeksiyonlarının Yönetimi</p> <p>Oturum Başkanı: Hayat KUMBASAR-KARAOSMANOĞLU</p> <p>Disemine Zona ve Komplikasyonları Aysun BENLİ</p> <p>Herpes Ensefaliti ve Komplikasyonları Nilsun ALTUNAL</p> <p>BOS'ta HHV-6 Ne Yapmalı? Eda ALP</p> <p>Kanda EBV Pozitifliği Var: Ne Yapmalı? Sibel YILDIZ-KAYA</p> |
| 12.30 13.30 | ÖĞLE YEMEĞİ | |
| 13.30 14.15 | <p>Uydu Simpozyumu </p> <p>KHB Tedavi Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar: Olgularla TAF</p> <p>Oturum Başkanı: Bilgehan AYGEN</p> <p>Konuşmacılar: Neşe DEMİRTÜRK, Süda TEKİN</p> | |
| 14.15 15.45 | <p>Kronik Hepatit B İnfeksiyonunda Tartışılmalı Olgular</p> <p>Tartışmacılar Neşe DEMİRTÜRK, Bilgehan AYGEN, Pınar KORKMAZ, Yunus GÜRBÜZ, Ali ASAN</p> <p>Olgu 1: Tedavi Kesildikten Sonra Relaps Olan Olgu Orhan YILDIZ</p> <p>Olgu 2: Biyolojik Ajan Tedavisi Sırasında Reaktivasyon Gelişen Olgu Yunus GÜRBÜZ</p> <p>Olgu 3: Gebe Olgu Umur Devrim BİNAY</p> | <p>Grip Dışı Solunum Yolu Virusları</p> <p>Oturum Başkanı: Levent GÖRENEK</p> <p>RSV: Erişkinde Hastalık Yükü, Risk Grupları, Sekelleri ve Aşılar Gülşah TUNCER</p> <p>COVID-19 Güncel Durum Deniz BORCAK</p> <p>Viral Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Antibiyotik Kullanımı Nasıl Engellenebilir? Özlem AZAP</p> |
| 15.45 16.15 | KAHVE ARASI | |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

20 EYLÜL 2024, CUMA

| | SALON A | SALON B |
|----------------|---|--|
| 16.15 17.45 | <p>KHB ve KHC Tedavisinde Yan Etki Yönetimi</p> <p>Tartışmacılar Orhan YILDIZ, Mehmet DEMİR, Nesrin TÜRKER, Süda TEKİN, Faruk KARAKEÇİLİ</p> <p>KHB ve KHC Tedavisinde Yan Etki Yönetimi Mehmet DEMİR</p> <p>Olgu 1: KHB ve Osteoporoz Nesrin TÜRKER</p> <p>Olgu 2: KHB ve Lipid Yönetimi Emel YILMAZ</p> <p>Olgu 3: KHB ve Yan Etki Yönetimi Hayrettin SEVER</p> | <p>Küresel H5N1 ve Diğer Kuş Gribi İnfeksiyonları: Bir Sonraki Pandeminin Ayak Sesleri mi?</p> <p>Oturum Başkanı: Ayşen GARGILI</p> <p>Küresel 2020 HPIAV H5N1 Salgını.: Memeli Adaptasyonunda Neredeyiz? Ezgi YILMAZ</p> <p>Türkiye'de 2023 Afyon ve Denizli'de Kümes Hayvanlarında Görülen HPAIV Salgını: Güncel Durum Ne? Mehmet AKAN</p> <p>İnsanlarda Kuş Gribi: Tanı, Tedavi Ve Önlenmesi İçin Hazır Mıyız? Ferit KUŞCU</p> |

21 EYLÜL 2024, CUMARTESİ


| | SALON A | SALON B |
|----------------|--|---|
| 09.00 10.30 | <p>HIV Güncelleme, 1. Oturum</p> <p>Oturum Başkanları: Volkan KORTEN, Asuman İNAN</p> <p>HIV: Tarama Testleri Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU</p> <p>HIV: Fırsatçı Enfeksiyonla Gelen Hastaya ART Başlanması Funda ŞİMŞEK</p> <p>HIV: Kardiyovasküler Hastalıklar Elif TÜKENMEZ-TİGEN</p> | <p>Dengue Ateşi Kapımızda: Ne Yapmalı?</p> <p>Oturum Başkanı: Atahan ÇAĞATAY</p> <p>İran Dang Ateşi Salgını, Alınacak Dersler Masoud MARDANİ</p> <p>Avrupa'da Yerel Dang Ateşi: Son durum Okan DERİN</p> <p>Dang Ateşi Salgını Tahmin Edilebilir mi? Koray ERGÜNAY</p> |
| 10.30 11.00 | KAHVE ARASI | |
| 11.00 12.30 | <p>HIV Güncelleme, 2. Oturum</p> <p>Oturum Başkanları: Taner YILDIRMAK, Halis AKALIN</p> <p>HIV ve Direnç Uluhan SİLİ</p> <p>Uzun Etkili Tedaviler Serra ÖZEL</p> <p>Pratiğimizi Etkileyen Güncel Yaklaşımlar Selda SAYIN KUTLU</p> | <p>Zoonotik Viruslar ve Tek Sağlık Yaklaşımı</p> <p>Oturum Başkanı: Kadriye YAŞAR-KART</p> <p>Hanta Viruslar Türkiye İçin Ne Ölçüde Tehdit, Ne Yapmalı? Mehmet Ali ÖKTEM</p> <p>Güncel Ebola ve Marburg Salgınları: Ne Öğrendik, Özlem ALTUNTAŞ-AYDIN</p> <p>Lassa Ateşi: Güncel Durum Şiran KESKE</p> |
| 12.30 13.15 | ÖĞLE YEMEĞİ | |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

21 EYLÜL 2024, CUMARTESİ

| | SALON A | SALON B |
|----------------|---|--|
| 13.15 14.00 | Uydu Simpozyumu  Using Genomics to Mitigate Infectious Disease Outbreaks Konuşmacı: Michael ABDO | |
| 14.00 14.30 | Son M Çiçeği Salgınında Güncel Durum Oturma Başkanı: Selda SAYIN-KUTLU Konuşmacı: Suna Seçil ÖZTÜRK-DENİZ | |
| 14.30 16.00 | Cinsel Yolla Bulaşan Viral İnfeksiyonlar Oturma Başkanı: Esra TANYEL Değişen Epidemiyolojisi (Genital Herpes, Mpox, HPV) Serhat ATALAR İmmünopatogenez Selcan ARSLAN-ÖZEL Güncel Tanı ve Tedavi Yöntemleri Bahar KAÇMAZ | Poliovirus Eliminasyonu ve Güncel Diğer Enterovirus Tehditleri Oturma Başkanı: Oral ÖNCÜL Polio, VAPP, cVDPV ve Yenilenmiş Oral Canlı Aşılar Taliha KARAKÖK EV-D68 ve EV-A71: Güncel Durum Elif AGÜLOĞLU-BALİ El-Ayak-Ağız Hastalığı Gizem KARAHAN |
| 16.00 16.30 | KAHVE ARASI | |
| 16.30 17.30 | HPV Aşılması Oturma Başkanı: Nuriye TAŞDELEN-FIŞGIN Dünya'daki ve Türkiye'deki Durum Fethiye AKGÜL Aşılama Başarılı mı? Hatun ÖZTÜRK-ÇERİK | Sözel Sunumlar Oturma Başkanı: Şerife Barçın ÖZTÜRK SS-01 Esra Ensaroğlu SS-02 Canan Şeker SS-03 Bahar Örmen SS-04 Eda Alp SS-05 Selin Özdemir SS-06 Çağla Keskin Sarıtaş SS-07 Serenay Aytan SS-08 Esra Canbolat Ünlü SS-09 Burak Kendir |
| 16.30 17.30 | Poster Tartışması Oturma Başkanı: Elif SARGIN-ALTINOK | |
| 17.30 17.45 | Kapanış | |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

KONUŞMA ÖZETLERİ

SAĞLIKTA VE HASTALIKTA VİROBİYOM

Dr. Murat YAMAN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

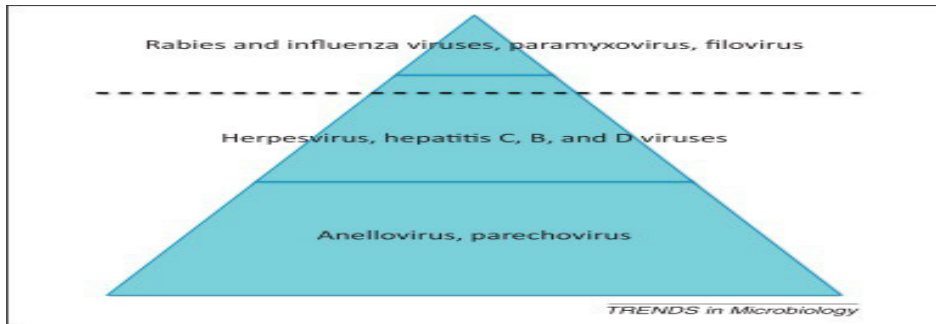
İnsan vücudu, 'mikrobiyom' olarak adlandırılan bakteriler, virüsler, arkeler, mantarlar ve protozoalar dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalara ev sahipliği yapar. Daha az bilinen ve '**Virobiyom**' olarak adlandırılan kavram ise insan vücudunun çok sayıda farklı virüse ev sahipliği yapmasıdır ve mikrobiyomun viral bir bileşenidir. Virobiyomdaki tüm gen kümesi "virom (viral metagenom)" olarak tanımlanır.

Memeli viromu; ökaryotik hücreleri enfekte eden virüsleri (ökaryotik virom); bakterileri enfekte eden bakteriyofajları (bakteriyel virom); arkeleri enfekte eden virüsleri (arkeal virom) ve konak gen ifadesini değiştirebilen, proteinlerle ifade edebilen hatta enfeksiyöz virüs üretebilen konak kromozomlarındaki virüs kaynaklı genetik elemanları (profajlar, endojen retrovirüsler, endojen viral elemanlar) içerir. Virom'un dünya'daki en bol ve en hızlı mutasyona uğrayan genetik elementleri içerdiği varsayılmaktadır.

İnsan viromunu belirleyen ve çeşitlendiren başlıca faktörler; diyet, anne sütü, antibiyotikler ve immünoşüpresyona neden olan ilaçlar, konak genetiği, birlikte yaşama, coğrafya, altta yatan hastalıklar ve yaşlanmadır.

İçimizde yaşayan virüsler hakkında sınırlı bilgiye sahip olmamızın en önemli nedeni çoğunlukla enfekte bireylerdeki hastalığa neden olan virüsler üzerinde araştırmalara odaklanılmasıdır. Bilinen en yaygın kronik virüs enfeksiyonlarının çoğu nadiren ve özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde hastalığa neden olurlar.

Viral etkenler & Buzdağı



Mükemmel bir şekilde adapte olmuş virüslerin klinik olarak sessiz oldukları, karşı seçilimden kaçınmak için konakçılarıyla ideal bir denge buldukları ve böylece viral kalıcılığa ve bulaşmaya yol açtıkları varsayılmaktadır.

Son yıllarda, metagenomik dizileme ve diğer yöntemler kullanılarak yapılan insan viromu çalışmaları, farklı vücut bölgelerindeki insan virom çeşitliliğinin yönlerini, hastalık durumlarıyla ilişkilerini ve erken yaşamda insan viromunun yerleşme mekanizmaları anlaşılmasına çalışılmaktadır.

İnsanlarda Virom oluşum süreci yenidoğan dönemi ve sonrasında mikrobiyomun bir bütün olarak oluşumu ile bağlantılıdır. Sağlıklı yenidoğanlar genellikle bağırsak viromu olmadan doğarlar. İnsan viromu, bebeklikten başlayarak bireyin yaşamı boyunca devam eden bir süreçtir ve son veriler sağlıklı bebeklerin kademeli bir şekilde kolonize edildiğini göstermektedir. Memeli viromu, hem diğer organizmalarla virüs alışverişi hem de viromu oluşturan bireysel virüslerin evrimi yoluyla zamanla ve hızla değişir. İlk adımda, öncü bakterilerden profaj indüksiyonu ilk popülasyonun

oluşmaya başlar ardından litik fajların daha yaygın hale gelmesi ve virüslerin insan hücrelerinde çoğalma evresine geçişi ile süreç devam eder.

İnsan Viromunun Kompozisyonu

Yakın zamanlarda keşfedilen yeni virüsler mevcut veritabanlarına sürekli eklenerek oluşturulan güncel (Mayıs 2024) Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi Genom veritabanı, 11.696 viral genom dizisi içermektedir.

| HOME | SEARCH | SITE MAP | Viral Genomlar Ana Sayfa | Taksonomi grupları |
|--|--|--|---|--------------------|
| Virüsler -11696 tam genom | | | | |
| ● Adnaviria [28] | ● Alphasatellitidae [107] | ● Ampullaviridae [3] | ● Anelloviridae [112] | |
| ● Avsunvirüs türleri [5] | ● Bicaudaviridae [8] | ● Clavaviridae [1] | ● Dinodnavirüs [1] | |
| ● Duplodnaviria [4550] | ● Fuzelloviridae [10] | ● Globuloviridae [2] | ● Guttaviridae [1] | |
| ● Halspiviridae [1] | ● Itzamnaviridae [1] | ● Monodnaviria [1633] | ● Naldaviricetes [104] | |
| ● Ovaliviridae [1] | ● Plazmavirüs [1] | ● Çok dnaviriformlar [6] | ● Portogloboviridae [2] | |
| ● Pospivirüsler [37] | ● Riboviri [4300] | ● Riboziviri [3] | ● Uydular [51] | |
| ● Spiraviridae [1] | ● Thaspiviridae [1] | ● Tolecusatellitidae [142] | ● Varidnaviria [270] | |
| ● çevresel örnekler [2] | ● sınıflandırılmamış arkeal virüsler [5] | ● sınıflandırılmamış bakteriyel virüsler [5] | ● sınıflandırılmamış virüsler [302] | |

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/GenomesGroup.cgi?taxid=10239>

Giderek artan sayıda viral metagenomik çalışma, yeni nesil dizilme teknikleri ile daha önce karakterize edilmemiş virüsleri ("karanlık maddeyi") tanımlamak için kullanılmaktadır.

Belirli bir virüs ile konakçısı arasındaki ilişki çevresel koşullar, konakçı ve virüs popülasyon yapısı, konağın bağışıklık durumu ve daha fazlası dahil olmak üzere birden fazla faktörün bir fonksiyonudur.

Sağlıklı insan viromunda, 'normal- patojenik viromlar' arasındaki sınırın net olmadığı bildirilmektedir. Virüsler ve hücreler arasında ortaklaşa geçen uzun süreli evrim; konakçı için antagonist etkili zararlı patojenik virüslardan, virüslerin kısa süreli konakçılarında zarar vermeden onlarla bir arada yaşadığı komensalizme ve hatta bir virüs faydalı olduğunda ve konakçı için elzem olabildiğinde mutualizme kadar uzanan simbiyotik etkili geniş bir virüs-konakçı etkileşimi mevcuttur. Simbiyotik virüsler hakkındaki mevcut bilginin patojenik virüsler hakkındaki bilginin çok gerisinde kaldığı da bildirilmektedir. Konağın sağlık durumu ve gelişim aşaması gibi koşullara bağlı olarak aynı virüs, simbiyont ya da bir patojen etkide gösterebilir.

Yakın zamanda çok sayıda derleme makalelerinde; insan vücudunun farklı bölgelerindeki çeşitli viromlar ile insan konakçı arasındaki etkileşimler sağlık ve hastalık yönüyle yayımlanmıştır.

İnsan viromu; bakteriyofajlar, ökaryotik virüsler ve endojen retrovirüsler dahil olmak üzere insan vücudundaki tüm virüslerin kümesini içerir. İnsan vücudunun her yerinde; deride, solunum, gastrointestinal, genital sistem ve sistemik dahil olmak üzere çeşitli örnek tiplerinde saptanabilir.

Sağlıklı bireylerden sıklıkla izole edilen virüsler (Bozdayi, Gülendam & Fidan, Işıl. 2021)

| Virom | Genom | Virüs Ailesi | Örnek |
|-------------------------|--|---|---|
| Deri | DNA | <i>Anelloviridae</i> <i>Circoviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Parvoviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> <i>Poxviridae</i> | Torque teno virüs (TT, TTV) Gyrovirüs HHV7 Betapapillomavirüs (tip 5, 9, 49) Gamapapillomavirüs (tip 4, 48, 50, 60, 88) Parvovirüs B19 Merkel hücreli polyoma virüs (MCPyV), HPyV6, HPyV7, HPyV9 Vaccinia virüs |
| | | Solunum Sistemi | DNA |
| RNA | <i>Coronaviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Pneumoviridae</i> <i>Picornaviridae</i> | | Bocavirüs Coronavirüs OC43 Influenza virüs RSV Rhinovirüs |
| Gastrointestinal Sistem | DNA | <i>Adenoviridae</i> <i>Anelloviridae</i> <i>Circoviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> | Adenovirüs grup C ve F TT, TT mini virüs, TT midi virüs İnsan gyrovirüs CMV HPV6 BK virüs |
| | | RNA | <i>Caliciviridae</i> <i>Reoviridae</i> <i>Picornaviridae</i> <i>Picobirnaviridae</i> <i>Astroviridae</i> |
| Genital Sistem | DNA | <i>Adenoviridae</i> <i>Anelloviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Papillomaviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> | Adenovirüs türleri TTV HSV2 HPV16 BK virüs |
| Sistemik | DNA | <i>Adenoviridae</i> <i>Anelloviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Parvoviridae</i> <i>Polyomaviridae</i> | Adenovirüs türleri TTV, TT-like mini virüs Nöronlarda HSV, VZV; dolaşımdaki lenfositlerde CMV, EBV, HHV6, HHV7 Parvovirüs B19 BK virüs |
| | | RNA | <i>Bornaviridae</i> <i>Flaviviridae</i> <i>Retroviridae</i> |

Özellikle gastrointestinal sistemin virom içeriğindeki değişimlerin ; malignite, otoimmün, infeksiyöz ve metabolik hastalıkların patogeneze önemli katkısı olabileceği bildirilmektedir.

Konakçıları içinde uzun süreli kalıcılık kurabilen virüsler, viromun önemli bir alt popülasyonunu temsil eder. Kalıcılık mekanizmalarına ilişkin sınırlı bilgi birikimimiz, bağışıklık sisteminin bu şekilde kalıcı bir şekilde uyarılmasının, otoimmüniteyi ve/veya immun sistemi destekleyebileceği için olumlu/zararlı olasılığı tartışılmaya devam etmektedir.

Ortaya çıkan akut viral insan enfeksiyonları genellikle hayvansal kökenlidir ve yaban hayatı, tür engellerini aşarak insanlara geçmek için epidemiyolojik koşulları kullanabilen virüsler açısından zengindir. Gelecekte insan viromu, şüphe uyandıran merak edici sorulara verilen artan yanıtlar ve bilgiler ışığında daha anlaşılır olacaktır.

Kaynaklar

- Bai GH, Lin SC, Hsu YH, Chen SY. The Human Virome: Viral Metagenomics, Relations with Human Diseases, and Therapeutic Applications. *Viruses*. 2022 Jan 28;14(2):278. doi: 10.3390/v14020278. PMID: 35215871; PMCID: PMC8876576.
- Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Aug;19(8):514-527. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33785903; PMCID: PMC8008777.
- Ma S, Yin Y, Guo Y, Yao C, Xu S, Luo Q, Yin G, Wang S, Wang Q, Chen H, Wang R, Jin L, Liang G, Wang H. The plasma viral communities associate with clinical profiles in a large-scale haematological patients cohort. *Microbiome*. 2024 Jul 23;12(1):137. doi: 10.1186/s40168-024-01855-4. PMID: 39044261; PMCID: PMC11265361.

4. Ugene V Koonin, Valerian V Dolja, Mart Krupovic, The healthy human virome: from virus–host symbiosis to disease, *Current Opinion in Virology*, Volume 47, 2021, Pages 86-94,
5. Frederic Bushman, Guanxiang Liang, Assembly of the virome in newborn human infants, *Current Opinion in Virology*, Volume 48, 2021, Pages 17-22, ISSN 1879-6257
6. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009;138:30-0.
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/GenomesGroup.cgi?taxid=10239> (Erişim tarihi 15 Ağustos 2024)
8. Foulongne V. Le virome humain [The human virome]. *Rev Francoph Lab.* 2015 Feb;2015(469):59-65. French. doi: 10.1016/S1773-035X(15)72822-4. Epub 2015 Mar 12. PMID: 32288819; PMCID: PMC7140283
9. Bozdayi, Gülendem & Fidan, Işıl. (2021). The Dark Matter of Human Microbiota: Virobiota and Virome. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 10.5222/TMCD.2021.97752.
10. Delwart E. Viruses of the Human Body: Some of our resident viruses may be beneficial. *The Scientist.* 2016;30(11): e 47291
11. Lecuit, M., and Eloit, M. The human virome: new tools and concepts. *Trends Microbiol.* 2014; 21:510-15

OTOİMMÜN HASTALIKLAR VE VİRAL ENFEKSİYONLAR İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Umut Can KÜÇÜKSEZER

İ.Ü. Aziz Sancaz Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Otoimmün hastalıklar, günden güne, toplumda daha fazla bireyi etkileyen, organizmanın kendi yapıtaşlarına karşı geliştirdiği immün yanıtlara bağlı bozukluklardır. Bu hastalıklar, uzamış, aşırı güçlü immün yanıtlardan ve immün regülasyondaki bozukluklardan dolayı oluşurlar [1]. Hedeflenen dokulara göre, organa özgü (örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığı, tip 1 diyabet, myastenia gravis, multiple skleroz) veya sistemik (örneğin romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, Sjögren sendromu) olarak gözlenebilirler [2]. Otoimmün hastalıkların altında yatan mekanizma otoimmünite olarak adlandırılmakta olup, her otoimmün reaksiyon bir hastalıkla sonuçlanmayabileceği gibi, bazen otoimmünitenin başlamasından uzun yıllar sonra hastalık belirtileri ortaya çıkabilmektedir [3].

İmmün Yanıtlar ve Tolerans

Sağlıklı çalışan bir immün sistemin, öncelikle vücudun kendi yapıtaşlarını tanıyarak bunlara karşı yanıtızsız olması, patojenleri sınırlayarak organizmanın bütünlüğünü koruması gereklidir. Bu cevaplar sırasında, epitelyal bariyerler ve salgıları, antikolar ve sitokinler ile birlikte nötrofiller, doğal öldürücü (NK) hücreler, doğal lenfoid hücreler (ILC) gibi salgısal ve hücresele bileşenlerden oluşan doğal bağışıklık ilk hat savunma yanıtını sağlamaktadır. Doğal immünitenin yetersiz kalması halinde ise, T ve B lenfositleri tarafından yürütülen adaptif immünite devreye girerek doğal bağışıklık yanıtlarının hedefe odaklanması ile mikropların ortadan kaldırılmasına yardımcı olur. Bu yanıtların doğru hedefe yönelmesi ve yeterli şiddetle olması gerekmekte olup, yanıtların sınırlanması ise immün tolerans mekanizmaları tarafından sağlanmaktadır [4, 5]. Merkezi ve çevresel olarak ele alınabilecek iki farklı tolerans mekanizması mevcuttur. Merkezi tolerans, kemik iliğinde B lenfosit, timusta ise T lenfosit gelişimi sırasında, self antijen yanıtı lenfositlerin yok edilmesini tanımlarken, çevresel tolerans ise merkez tolerans mekanizmalarından kaçan otoimmün lenfositler ile beraber besinler ve alerjenler gibi normalde immün yanıt oluşturmaması gereken yapılar için yanıtızsızlığın sağlanmasından sorumludur. Tolerans mekanizmalarında ortaya çıkabilecek defektlerin otoimmünite ve alerjik hastalıklarla ilişkisi uzun zamandır araştırılan bir konudur [6, 7].

Otoimmünite

Otoimmünite, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde, çevresel faktörlerin katılımı ile immün regülasyonun bozulması ve organizmanın kendi yapı taşlarına yanıtı hale gelmesidir. Merkezi tolerans mekanizmalarındaki sorunlar nedeniyle otoreaktif immün hücrelerin açığa çıkması otoimmünitede önemli bir faktördür. Gelişimini tamamlayarak perifere çıkan self reaktif lenfositler ise, enfeksiyonlar, inflamasyon veya travma sonucunda ortaya çıkabilecek antijenlere karşı yanıtı hale gelebilirler. Mikroplara karşı gelişen immün yanıtların self antijenlere yönlendirilerek otoimmünite oluşturması, moleküler benzeşme olarak adlandırılır. Viral antijenlerin self antijenlere beraber işlenerek lenfositlere sunulması sonucu başlayan immün yanıtlar ise yine otoimmünite ile sonuçlanabilir [8, 9]. İmmün hücreler tarafından betimlenen ve self ya da yabancı nükleik asitleri tanıyabilen reseptörlerin (TLR3: çift zincirli RNA, TLR7 ve TLR8: tek zincirli RNA, TLR9: DNA) tetiklenmesi, anti-viral özellikleri bilinen tip 1 interferonlar ve pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-12, TNF) üretimlerini tetikleyerek inflamasyon, tolerans kaybı ve otoimmüniteye yol açabilir [6, 10, 11].

Son yıllarda, otoimmün hastalıklar ve alerji gibi inflamatuvar bozuklukların sıklıklarındaki artış çevresel kirlenme ile ilişkilendirilmiş, organizma ile çevre etkileşimlerinin immün yanıtlar üzerindeki etkileri detaylı olarak incelenmeye

başlanmıştır. Organizmanın çevre ile ilişkisinde epitelyal bariyerlerin önemi ortaya konulmuş, çevresel etkenlerin epitel hücrelerinde inflamatuvar yanıtlara yol açtığı, bariyerlerin bozularak aktif bir immün yanıtın başladığı, komensal bakterilerde azalma ve fırsatçı bakterilerde artış sonucunda mikrobiyom değişikliklerinin ise pek çok inflamatuvar hastalığa katıldığı gösterilmiştir [12, 13].

Virüsler ve otoimmün hastalık ilişkisi

Virüsler, canlı hücreleri enfekte ederek replike olabilen enfeksiyon etkenleri olarak tanımlanabilirler. Pek çok yolla yayılabilen virüslere karşı gelişen bağışıklıkta, pek çok hücre tipinde bulunan, virüsleri tanımaya yönelik özelleşmiş reseptörler, tetiklendikleri zaman anti-viral ve inflamatuvar yanıtları başlatırlar. Ayrıca, NK hücreleri ve CD8⁺ sitotoksik T hücreleri, anti-viral yanıtlara katılırlar. Virüslerin tanınmasına cevaben üretilen tip 1 interferonlar, salgılanan antikorlar ve immün araçlar, virüslere karşı önemli savunma cevapları oluşturmaktadır [4, 14].

Pek çok hastalığın doğrudan etkeni olan virüslerin, çeşitli mekanizmalar ile otoimmün hastalıklara neden olabildikleri bilinmektedir. Virüslerin genelde oluşturdukları güçlü immün yanıtlar, lenfoid aktivasyon ve güçlü inflamasyon nedeniyle, eğer doğru kontrol edilmezse otoimmüniteye neden olabilir. Kronik viral enfeksiyonlar ise, eşlik eden aktivasyon, moleküler benzeşme ve epitop yayılması gibi mekanizmalara bağlı olarak otoimmün hastalıkları tetikleyebilir. Virüs otoimmünite ilişkisi için şu örnekler verilebilir: İnsan T hücre lenfotropik virüsü (HTLV), sinoviyal hücrelerin otonom proliferasyonu ve inflamasyon ile, Epstein Barr virüsü (EBV) ise moleküler benzeşme yolu ile romatoid artrit yol açabilir. Herpes Simpleks virüsü (HSV), EBV, insan herpes virüsü 6 (HHV-6), yine moleküler benzeşme sonucu multiple skleroz (MS)'a yol açabilir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ise EBV ile moleküler benzeşme sonucu oluşabilir. Tip 1 diyabet oluşumunda etkili olan virüsler, rotavirüs (eşlik eden aktivasyon ve moleküler benzeşme), Koksakivirüs, Rubella ve CMV (her üçü de moleküler benzeşme) olarak bilinmektedir [14].

Sonuç

Otoimmün hastalıkların oluşmasında, organizmaya ait faktörler ve çevrenin etkileşimi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. İmmünoloji alanındaki gelişmelerin bu konuya katkısı oldukça büyüktür. Viral enfeksiyonlar ile otoimmünite ilişkisi günümüzde daha iyi anlaşılmıştır. Hastalık mekanizmalarının daha iyi bilinebilmesi ise, hem ayırıcı tanıyı, hem de daha etkili ve daha uzun vadeli tedavilerin gelişimini mümkün kılacaktır.

Referanslar

1. Sogkas, G., et al., *Cellular and molecular mechanisms breaking immune tolerance in inborn errors of immunity*. Cell Mol Immunol, 2021. **18**(5): p. 1122-1140.
2. Fugger, L., L.T. Jensen, and J. Rossjohn, *Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases*. Cell, 2020. **181**(1): p. 63-80.
3. Miller, F.W., *The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention*. Curr Opin Immunol, 2023. **80**: p. 102266.
4. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Basic immunology : functions and disorders of the immune system*. Fifth edition. ed. 2016, St. Louis, Missouri: Elsevier. x, 335 pages.
5. Kucuksezer, U.C., et al., *The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 622306.
6. Kucuksezer, U.C., et al., *Influence of Innate Immunity on Immune Tolerance*. Acta Med Acad, 2020. **49**(2): p. 164-180.

7. Ozdemir, C., et al., *Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work?* Ann Allergy Asthma Immunol, 2011. **107**(5): p. 381-92.
8. Theofilopoulos, A.N., D.H. Kono, and R. Baccala, *The multiple pathways to autoimmunity.* Nat Immunol, 2017. **18**(7): p. 716-724.
9. Jennette, J.C. and R.J. Falk, *The rise and fall of horror autotoxicus and forbidden clones.* Kidney Int, 2010. **78**(6): p. 533-5.
10. Iwasaki, A. and R. Medzhitov, *Control of adaptive immunity by the innate immune system.* Nat Immunol, 2015. **16**(4): p. 343-53.
11. Kucuksezer, U.C., et al., *Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood.* J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(3): p. 875-85.
12. Ozdemir, C., et al., *How does global warming contribute to disorders originating from an impaired epithelial barrier?* Ann Allergy Asthma Immunol, 2023. **131**(6): p. 703-712.
13. Kucuksezer, U.C., et al., *The epithelial barrier theory: Development and exacerbation of allergic and other chronic inflammatory diseases.* Asia Pac Allergy, 2023. **13**(1): p. 28-39.
14. Sundaresan, B., et al., *The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases.* Viruses, 2023. **15**(3).

VİRUSLARIN KONAK HÜCRELERİNE GİRİŞİ, SİTOPATOJENİSİTESİ

Dr. Özlem ALHAN

Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul

Virüsler, enfeksiyöz hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir. İlk virüsler 19. yüzyılın sonunda tanımlanmıştır. O zamandan beri yeni virüs tanımlamaları ve virüsün konak ile ilişkisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar artan bir ivmeyle devam etmektedir. Virüsün konağa bulaşı çeşitli yollarla olabilmektedir. Solunum damlacıkları, kontamine besin, enfekte vücut sıvısı ya da doku ile temas yoluyla bulaş olabildiği gibi bir vektörün ısırması ve kontamine iğnenin batması ile de olabilmektedir. Solunum mukozasının virüse doğrudan veya inhalasyon yoluyla maruz kalması, virüsün konakçıya girmesinin önemli bir yoludur. Basit bir öksürük 10.000'e kadar ve bir hapşırık yaklaşık 2 milyon küçük, potansiyel olarak enfeksiyöz aerosol partikülü üretebilir. Büyük partiküller (>6µm) genellikle nazalde tutulurken, daha küçük partiküller alveollere kadar gidebilir. Fekal-oral yolla bulaşan virüslerin belirli fiziksel özelliklere sahip olmasını gerektirir. Enterik bulaşma yeteneğine sahip virüsler, gastrik asite ve safra tuzlarına dayanıklı olmalıdır. Gastrointestinal sistem koşulları, viral zarflarda bulunan lipitlere zarar verdiğinden, fekal-oral yolla yayılan virüslerin çoğu zarfsızdır. Lipid zarflar içeren virüsler ise, çoğunlukla solunum, parenteral ve cinsel yolla bulaşır.

Sistemik hastalık üretmek için, bir virüsün solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistemdeki lüminal bölmeleri konağın parankimal dokularından ayıran mukozal bariyeri geçmesi gerekir. Bir virüs, giriş yaptığı yerde çoğalıp lokalize enfeksiyona (norovirüs ve rotavirüsün neden olduğu enterik enfeksiyonlar) neden olabileceği gibi giriş yerindeki birincil çoğalmanın ardından uzak bölgelere de (poliovirüsün gastrointestinal sistemden merkezi sinir sistemine yayılması ile neden olduğu menenjit, ensefalit veya poliomyelit) yayılabilir. Birçok virüs, konakta birincil replikasyon bölgelerinden uzak hedef dokulara yayılmak için kan dolaşımını kullanır. Büyük viral partiküller ve yüksek titrelerde nötralize edici antikorlar oluşturan virüsler, kan dolaşımından daha kolay temizlenir. Hematojen virüs yayılımından önce gelen birincil replikasyonun önemli bölgeleri arasında enterik virüsler için Peyer yamaları ve mezenterik lenf düğümleri, solunum yolu virüsleri için bronkoalveolar hücreler ve alfa virüsleri ile flavivirüsleri için deri altı doku ve iskelet kası bulunur.

Virüsler zorunlu hücre içi parazitlerdir. Bu nedenle, virüsler hedef hücrelere girer ve konakçının hücresel mekanizmalarını ele geçirerek çoğalır. Viral replikasyon döngüsü dört ana adımdan oluşur: (1) hedef hücreye bağlanma ve giriş, (2) viral genomun replikasyonu, (3) viral proteinlerin olgunlaşması ve genomun enfeksiyöz progeni içinde paketlenmesi ve (4) hücreden çıkış. Bir virüs ile konak hücresi arasındaki etkileşim, virüs partikülünün viral bağlanma proteinleri ile hücre yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanmasıyla başlar. İnsandaki başlıca patojen virüslerin hemen hemen tüm viral reseptörleri son otuz yılda tanımlanmıştır. Viral reseptörlerin moleküler yapısı glikoproteinlerden fosfolipitlere kadar oldukça çeşitlidir ve reseptörlerinin çoğunun kendi hücresel işlevleri vardır. Bir virüsün konak hücredeki belirli bir hücre grubunu enfekte etme kabiliyetine tropizm denir. Tropizm, konak hücrenin yüzeyindeki virüs reseptörlerinin mevcudiyeti, virüsün konağa giriş yeri ve konağa ait faktörlerden etkilenir (yaş, beslenme durumu, bağışıklık yanıtı ve viral enfeksiyona duyarlılığı etkileyen belirli genetik polimorfizmler). Konak hücrelerdeki virüs reseptörleri, konak türü tropizminin ve hedef hücre seçiminin kritik bir belirleyicisidir. Virüs reseptörleri, sınırlı doku dağılımına sahip proteinler (komplement reseptörleri, büyüme faktörü reseptörleri veya nörotransmitter reseptörleri) ya da hücre zarlarının daha yaygın bileşenleri olabilir (hücreler arası adhezyon

molekülleri, glikozaminoglikanlar veya siyalik asit içeren oligosakkaritler). Birçok virüs multistep bağlanma ve internalizasyona aracılık etmek için birden fazla reseptör kullanır (HIV virion partikülünün gp120'si, CD4 ve kemokin reseptörleri CXCR4 ve CCR5'e bağlanır).

Virüsün hedef hücreye tutunmasının ardından bir sonraki adım sitoplazmaya nüfuz etmesidir. Penetrasyon mekanizması, virüsün zarflı olup olmamasına göre farklılık gösterir. Zarflı virüsler, viral zarfın hücre zarıyla füzyonu ve reseptör aracılı endositoz ile hücreye girerken zarfsız virüsler sadece ikinci yol ile girer. Paramiksovirusler ve retrovirüsler gibi zarflı virüslerin hücre yüzeyine bağlanması, zar füzyonu için gerekli olan viral zarf proteinlerinde değişikliklere neden olur. Örneğin, CD4 ve belirli kemokin reseptörlerinin HIV zarf glikoproteini gp120 ile bağlanması, gp120'de transmembran protein gp41'in açığa çıkmasına yol açan bir dizi konformasyonel değişikliğe neden olur. Çoğu virüs, reseptör aracılı endositoz olarak adlandırılan bir süreç olan endositik alımlarla hücreye girer. Virüsün reseptöre bağlanmasını takiben, viral bağlanma proteini-reseptör kompleksi, hücre zarından içeri doğru kıvrılarak kaplanmış veziküller oluşturan klathrin kaplı çukurların oluşumunu başlatır. Sonuç olarak virüs endozomun içine yerleşir. Bir sonraki adım, sitoplazmaya nüfuz etmek için endozomu parçalamaktır (soyulma). Zarflı virüsler için, erken endozomda asidik pH tarafından tetiklenen viral zarf ile endozomal membran arasındaki membran füzyonu, endozom bozulmasına neden olur. Zarfsız virüslerde ise endozom lizisi, kapsid proteinlerinden biri tarafından indüklenir.

Hücrelere başarılı bir şekilde nüfuz ettikten sonra virüsün, genom replikasyonu için hücrede uygun bir bölgeye ulaşması gerekir. Soyulma işleminden sonra sırayla replikasyon (genetik elemanın kopyalanması), transkripsiyon (genetik elemandan mRNA sentezi) ve translasyon (protein sentezi) gerçekleşir. Bir virüsün replikasyon stratejisi genellikle içerdiği nükleik asit tipine bağlıdır. Poksvirusler hariç, DNA virüsleri çekirdekte çoğalır ve çoğunlukla genomlarının replikasyonu için hücresel enzimleri kullanırlar. Tek zincirli, RNA virüsleri tarafından kullanılan çoğalma stratejileri, genomun mRNA olarak kullanılıp kullanılmayacağına bağlıdır. Koronavirüsler, flavivirüsler, pikornavirüsler ve togavirüsler gibi translasyona uygun genomlar (+) iplikli olarak adlandırılır ve genomun sitoplazmaya girmesinden hemen sonra hücresel ribozomlar tarafından protein sentezinde mRNA olarak kullanılırlar. Translasyon, viral ve bazen konak proteazları ile birkaç küçük proteine bölünen büyük bir polipeptidin senteziyle sonuçlanır. (-) iplikli RNA genomları içeren virüsler tarafından farklı bir strateji kullanılır. Filovirüsler, ortomiksovirusler, paramiksovirusler ve rabdovirusleri içeren bu virüslerin genomları doğrudan mRNA olarak kullanılamaz. Bu nedenle viral parçacıklar, şablon olarak (-) iplikli genomik RNA'yı kullanarak (+) mRNA'ları transkribe etmek için RNA bağımlı RNA polimeraz içermelidir. Retrovirüslerde, viral genomik RNA (+) iplikli ve tek sarmallıdır; ancak mRNA görevi görmez. Bunun yerine, retrovirüs RNA genomu, provirüs olarak adlandırılan çift sarmallı bir DNA kopyasının sentezi için bir şablondur. Provirüsün sentezinde, genetik bilginin RNA'dan DNA'ya çevrilmesine aracılık eden enzim RNA bağımlı DNA polimerazdır (reverse transkriptaz). Provirüs çekirdeğe taşınır ve konak DNA'sına integras enzimi ile entegre olur. Konak hücre RNA polimerazını kullanarak mRNA transkripsiyonunu sağlar. Böyle bir replikasyon stratejisi, viral genomun konak hücre genomunda tutulması ve her hücre bölünmesiyle replike edilmesi nedeniyle konakta kalıcı enfeksiyona neden olur. Enfekte bir hücreden progeni virionların çıkışı, zarflı virüslerde tomurcuklanma ve zarfsız virüsler hücrelerde lizis yoluyla gerçekleşmektedir. Virüs parçacıklarının bir araya gelmesinin son adımı, salınımı takiben hücre dışında meydana gelen bir süreç olan olgunlaşmadır. Picornavirüs ve retrovirüs için olgunlaşma, enfektiviteyi kazanmak için önemli bir adımdır.

Birçok virüs apoptoz ve piroptoz dahil olmak üzere genetik olarak programlanmış hücre ölümü mekanizmalarını indüklemeye yeteneğine sahiptir. Genel olarak, influenza virüsü, kızamık virüsü, poliovirüs, reovirüs dahil olmak üzere RNA virüsleri, konak hücrelerin apoptozunu indüklerken; adenovirüs, CMV, EBV, HPV ve poksvirusler dahil olmak üzere

DNA virüsleri, apoptozu engelleyen proteinleri kodlar. Piroptozis hücre içi patojenlere yanıt olarak programlanmış hücre ölümü biçimidir. HIV enfeksiyonu sırasında CD4 T hücresi azalması piroptozis ile ilişkilendirilmiştir. Birkaç virüs, konak hücrelerin malign dönüşümünü teşvik ederek kansere neden olabilir. EBV, Burkitt lenfoma, Hodgkin hastalığı, büyük B hücreli lenfoma, leiomyosarkoma, nazofarenks karsinomu ve multisentrik Castleman hastalığı; HBV ve HCV, hepatosellüler karsinom; HPV, serviks kanseri ve çeşitli anogenital ve özofageal neoplazmlarla ilişkilidir.

1. Chappell J.D., Dermody T.S., Biology of Viruses and Viral Diseases. Ed: Bennett, John. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases-Electronic. Available from: Elsevier eBooks+, (9th Edition). Elsevier-OHCE, 2019.
2. Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. Fields Virology 6th edn (Lippincott Williams & Wilkins, 2013).
3. Ryu WS. Virus Life Cycle. Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses. 2017:31–45.
4. Louten J. Virus Replication. Essential Human Virology. 2016:49–70.
5. Jones, J.E., Le Sage, V. & Lakdawala, S.S. Viral and host heterogeneity and their effects on the viral life cycle. Nat Rev Microbiol 19, 272–282 (2021).

VİRÜSLERİN İNDÜKLEDİĞİ İMMÜNOPATOLOJİ VE KONAK BAĞIŞIKLIK MODİFİKASYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Elif M. SARICAOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Viral immünoloji alanı, ilk olarak farelerin lenfositik chorio menenjit virüsü (LCMV) ile enfekte edilmesiyle başlayan çalışmalardan büyük ölçüde etkilenmiştir. Bu virüs üzerinde yapılan çalışmalar, immünolojik toleransın anlaşılması, T-hücresi tanıma, yüksek doz paralizi “bağışıklık tükenmesi” ve virüsle enfekte olmuş hücreler ya da viral protein ve antikordan oluşan bağışıklık komplekslerine karşı gelişen bağışıklık yanıtına bağlı doku hasarının gelişebileceği fikri ilk bu çalışmalardan edinilmiştir.

Virüsler, enfeksiyon süreçleri sırasında konak organizmaların bağışıklık sistemini manipüle ederek çeşitli immünopatolojik etkilere neden olur. Bu süreç, hem doğal hem de kazanılmış immüniteyi etkileyerek hastalığın ilerlemesine ve konak dokularının zarar görmesine yol açar. Virüsler bu patojenik mekanizmaları kullanarak bağışıklık yanıtını baskılayabilir veya yönlendirebilir, bunun sonucunda da konak hücrelerin zarar görmesine neden olabilir. İmmünopatoloji yüksek derecede sitopatik virüs enfeksiyonlarında ise aslında bir dereceye kadar enfeksiyonun ortadan kaldırması için vücutta gerekli olan bir durum olabilir. Birçok sitolitik olmayan virüste ise sadece onlara karşı oluşan bağışıklık nedeniyle fark edilebilir bir hastalık meydana gelmektedir.

Günümüze kadar bu alanda yapılan geniş araştırmalar sonucunda virüslerin indüklediği immünopatolojide yer alan temel 4 mekanizma; 1. Direk hücresel hasar, 2. Sitokin fırtınası ve hiperinflamasyon, 3. Bağışıklıktan kaçış, 4. Kronik enfeksiyonlar ve immün tükenme olarak sıralanabilir. COVID-19’da görülen akciğer hasarı, Hepatit B ve C virüslerinde görülen kronik enfeksiyonlar, HIV virüsü CD4+ T hücrelerini hedef alarak bağışıklık sistemini zayıflatır ve fırsatçı enfeksiyonların gelişmesi gibi birçok durum farklı immünolojik mekanizmalarla açıklanan klinik örneklerdir.

İnsanlar sürekli olarak birçok virusa maruz kalır, ancak enfeksiyonun sonuçları bireyler arasında farklılık gösterir. Konak-virüs etkileşimi; enfeksiyonun dozu ve yolu, virusun virulans özellikleri, doğal ve adaptif immüniteyi içeren çeşitli konakçı faktörlerine bağlıdır. Hücrede çoğalırken belirgin doku hasarına neden olmayan birçok virüs genellikle kronikleşerek doku hasarına neden olabilir, bu durum immünopatolojiktir. Bu lezyonlar büyük ölçüde konağın enfeksiyona verdiği immun yanıtın sonucudur. İmmünopatoloji; COVID-19 pandemisi ile son zamanlarda önem kazanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülen alt solunum yolu ve sistemik tutulum sonucunda ciddi klinik tablolarda güçlü bağışıklık yanıtının doku hasarının ana nedeni olduğu anlaşılmıştır. Bu dönemde en etkili tedaviler virüse yönelik tedaviler değil, immüniteyi baskılayan tedavilerdir. Virusların indüklediği immünopatolojilerde doku hasarına neden olan durumların ve koruyucu faktörlerin bilinmesi, bu doğrultuda tedavide dengeleyici yolların kullanımı ile viral inflamatuvar lezyonların etkisini azaltılabilir.

ANTİVİRAL AJANLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Doç. Dr. Banu KARACA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Virusler replikasyon için konak hücrelerine ihtiyaç duyan, zorunlu intraselüler patojenlerdir. Viral yapıda protein kılıf, nükleik asit, bazen de lipid zarf bulunmaktadır. Virusler genetik materyal olarak DNA veya RNA taşırlar bunun yanında, tek veya çift zincirli yapıya sahiptirler. DNA virüsleri *Adenovirus*, *Hepadnavirus*, *Herpesvirus* (*HSV1,2*, *VZV*, *CMV*, *EBV*), *HPV*, *Pox virüsleri* olup RNA virüsleri ise majör olarak *Picornavirus*, *Othomyxovirus*, *Paramyxovirus*, *Rhabdovirus*, *Arbovirus*, *Rotavirus*, *Retrovirus*, *Arenavirus*, *Coronavirüslerdir*. Viral enfeksiyonların tedavisindeki zorlukların nedenleri arasında identifikasyon, tarama, optimizasyon, klinik çalışma aşamalarının zorluklarının yanında, viral enfeksiyonlarda viral çoğalmanın semptom gelişmeden önce olması, virüslerin intraselüler olarak konak metabolik süreçlerini kullanmalarına bağlı olarak tedavide kullanılan ajanların, selektif toksik olamamalarını kapsamaktadır. Ayrıca viral varyasyon ve ilaçlara direnç gelişme potansiyelleri de terapötik ajan geliştirme ve devamlılığının sağlanmasında engel oluşturur. Etkili antiviral ajanlar uzun dönem kullanımda ilaç direncine direnebilmeli, insan genomuna entegre olan viral DNA etkilerine karşı durabilmeli, farklı virüslerle koenfeksiyonları da tedavi etmeli, ilaç etkileşimi olmamalı, kost efektif olmalı ve toksisiteyi düşük olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılındaki önemli ilaçlar raporunda 34 adet antiviral ilaç bulunmaktadır(1). Tüm dünyada antiviral gelişimi 1991-2020 arasında pik yapmıştır bunun en önemli nedeni 1980'li yıllardaki HIV olgu sayısındaki artıştır. Antiviral ajanların yapılarına bakıldığında 103 küçük molekül, 13 protein (interferon, monoklonal antikor), 1 peptid ve 1 oligonükleotid yapıda oldukları görülmektedir(2). İlk antiviral iodoksüridin 1963 yılında sentezlenmiştir, ardından 1990'lı yıllarda bilgisayar teknolojisi kullanılarak sentezlenen ilk ajan ise nelfinavirdir. Mevcut kullanımda olan antiviral tedavilerde monoterapiden bahsedilecek olursa bu ajanların büyük kısmının viral mekanizmaları hedef aldığı görülmektedir. DNA viruslerinin replikasyon aşamalarından bazı süreçlerin konak hücre nükleusunda, RNA virüslerinde ise temel fark olarak tüm patogeneze evrelerinin konak hücre stoplazmasında geçtiği bilinmektedir. Antiviral ajanlar 1- Viral fonksiyonlar 2- Virusün ihtiyacı olan konak hücre fonksiyonlarını hedefler.

Antiviral ajanları viral patogenezin farklı basamaklarını inhibe ederek etki göstermektedir, buna göre gruplama yapıldığında aşağıdaki gruplar karşımıza çıkmaktadır:

1. Viral nükleik asit sentezinin inhibisyonu: Asiklovir, pensiklovir, iodoksudin, trifluridin, brivudin, famsiklovir, valasiklovir, sidofovir, foskarnet, gansiklovir, valgansiklovir, vidarabin, amenamevir, pritelivir, letermovir, entekavir, telbivudin, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid, lamivudin, ribavirin, favipravir. Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs)(Zidovudin(1983 ilk onay), tenofovir, emtrisitabin, abakavir, didanosin, LAM, stavudin), non nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs)(Nevirapin, efavirenz, rilpivirin, delavirdin, doravirin, etravirin).

2. Viral giriş inhibisyonu: Enfuvirtide, Maraviroc, Doconasol

3. İntegraz inhibisyonu: Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, biktgravir, cabotegravir

4. Proteaz inhibisyonu (PI): Sakinavir mesilat (ilk onay PI), atazanavir, dorunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, HCV direk etkili antiviraller: NS3/4A proteaz inhibitörleri (glecaprevir, grazoprevir, paritaprevir, simeprevir, voxilaprevir), NS5A polimeraz inhibitörleri (daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir),

NS5B inhibitörleri (dasabuvir, sofosbuvir)

5. **CAP-bağımlı endonukleaz inhibisyonu:** Baloxavir marboxil

6. **RNA antisens nükleotidleri:** Fomivirsen

7. **Virus uncoating inhibisyonu:** Amantadin, rimantadin

8. **Viral salınım inhibisyonu:** Oseltamivir, zanamivir, peramivir, laninamivir octanoate

9. **Monoklonal antikor:** İbalizumab, Palivizumab, VariZIG (insan plazma monoklonal antikor)

10. **Interferonlar:** Peg-IF ve IF α , Interferon α 2b, Recombinant IF α N3

11. **Diğer:** Imiquimod (R837), Podofilox, Sinecatechin %15

21. yüzyıldaki majör viral pandemi etkenleri olan virüslere karşı kullanılan antiviraller ile ilgili literatürde çok sayıda makale bulunmaktadır. Literatürde kullanılan ajanlara bakıldığında aşağıda sıralanan ajanları görmekteyiz.

Domuz gribi: Oseltamivir, peramivir, zanamivir, baloxavir marboxil

Ebola virüs: Remdesivir önerilmekte, 2018 Kongo salgınında ise Zmapp (üçlü monoklonal antikor), remdesivir, mAb114 (tek monoklonal antikor), REGN-EB3 (üçlü monoklonal antikor) kullanıldı. Bunlardan REGN-EB3 ve MAB114 kullanımında hayatta kalımın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü önerisi bulunmaktadır(3).

SARS ve MERS: Remdesivir, lopinavir-ritonavir, lopinavir-ritonavir +ribavirin, lopinavir-ritonavir+recombinant IF β 1b öneriler arasındadır.

Tip 1 IFN in vitro ve in vivo primatlarda SARS-CoV ve MERS-CoV da etkili, ribavirin ve lopinavir-ritonavir ile kombine kullanılabilir (4).

SARSCoV-2: WHO Interim solidarity klinik çalışmasına göre remdesivir, klorokin, lopinavir ve IFN β 1 α COVID-19 nedeniyle hospitalize olgularda mortalite, ventilasyon, hastaneden kalış süresine çok az etkili veya etkisizdir(5). SARSCoV-2 enfeksiyonunda baricitinib, tofacitinib gibi JAK inhibitörleri inflamasyonu azaltır. Molnupravir alfa, beta, gamma, delta ve omicron varyantlarına etkilidir. Nirmatrelvir+ritonavir tabletin ise 2021 FDA onayı vardır. Nirmatrelvir 3CL benzeri proteazı inhibe ederek replikasyonu suprese eder, antiretroviral proteazı inhibe eder, omicron ve subvaryantlara etkilidir. Ritonavir ise proteazomları, HSP90 (heat shock protein 90), CYP3A4, ve P glikoproteinini inhibe ederek etkilidir. **İmmun hücre modülasyonu yapar ve nirmaltrelvirin yarı ömrünü uzatır.** Ancak kombine kullanım ile ilgili geniş insan randomize kontrollü veri bulunmamaktadır(6). Tocilizumab, casirivimab, imdevimab gibi monoklonal antikorlar da yeni öneriler arasında yer almaktadır.

Monkeypox: Tecovirimat enfekte konakta yayılmasına neden olan orthomyxovirus VP37 proteinini inhibe ederek zarf oluşumunu engeller. Primat modellerinde hayatta kalımı artırır, insan olgu sunumlarında semptomlarda azalma ve viral klirens sağlar. 2022 salgınında in vitro etkin, genotipik ve fenotipik direnç bildirilmiş. **İnsanlarda yapılmış randomize kontrollü çalışma sayısı azdır, acil durumlarda sağlık otoritesinden izin gerekmektedir, insan etkinlik çalışmaları devam etmektedir(7).** Sidofovirin intravenöz, topikal kullanımı vardır, zincir uzamasını bozarak viral DNA polimeraz ile deoksitidin trifosfatın viral DNA içine girmesini inh eder. Brincidofovir oral cidofovir analogudur, polimeraz ilişkili DNA sentezini inhibe eder. NIOCH-14 tecovirimat analogudur, tecovirimat ile hayvan kontrol çalışmalarında 7. günde kontrol grubuna göre akciğerde de viral **yükü azaltır.** Vaccina immune globulin (VIG) de Monkey pox enfeksiyonu tedavisinde **öneriler** arasında yer almaktadır.

İnsanlık ile viruslerin savaşı sürmektedir, yeni viral ajanlarla gelişen pandemiler yeni antiviral ihtiyacını doğurmaktadır. Viral patogenezi aydınlandıkça ve teknolojik ilerlemeler sayesinde yeni ajanların keşfi tedavide yeni ufuklar açacaktır.

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>
2. Tompa DR, Immanuel A, Srikanth S, Kadirvel S. Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol.* 2021 Mar 1;172:524-541
3. <https://www.who.int/news/item/19-08-2022-who-makes-new-recommendations-for-ebola-treatments-----calls-for-improved-access>
4. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Balkhy HH, Al Bshabshe A, Al Jeraisy M, Mandourah Y, Azzam MHA, Bin Eshaq AM, Al Johani S, Al Harbi S, Jokhdar HAA, Deeb AM, Memish ZA, Jose J, Ghazal S, Al Faraj S, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Al-Hameed F, Al Saedi A, Alharbi NK, Fowler RA, Hayden FG, Al-Dawood A, Abdelzaher M, Bajhmom W, AlMutairi BM, Hussein MA, Alothman A; Saudi Critical Care Trials Group. Interferon Beta-1b and Lopinavir-Ritonavir for Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Oct 22;383(17):1645-1656.
5. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497-511.
6. Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Bannazadeh Baghi H, Sadri Nahand J, Asemi Z, Mirzaei H. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomed Pharmacother.* 2023 Jun;162:114367.
7. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, Orkin CM. Monkeypox. *Lancet.* 2023 Jan 7;401(10370):60-74. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02075-X. Epub 2022 Nov 17. Erratum in: *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1926.

ANTİVİRAL TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Doç. Dr. Buket ERTÜRK-ŞENGEL

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Gezegendeki tahmini olarak yaklaşık 10^{31} virus mevcuttur. Bunların 320.000 tanesi memelileri infekte etmektedir. Yılda ortalama >2 yeni virüs türü saptanmaktadır. 2020 yılında >200 virüs türü olduğu tahmin edilmektedir. Çoğunda spesifik antiviral tedaviye gerek yoktur.

Antiviral kavramı ilk defa 1946 yılında kabakulak ve çiçek virüsleri için ortaya atıldı. İlk denemeler sülfonamidler ile gerçekleştirildi. 1957 yılında interferon keşfedildi. Ve 1959'da antiviral özelliği saptanan ilk ilaç idoxuridin bulundu. Dr. Bill Prusoff antineoplastik ilaç çalışmaları sırasında, özellikle HSV olmak üzere DNA virüslerine karşı spesifik inhibitör etki gösterdiğini saptadı. 1962 yılında Dr. Herbert Kaufman tarafından klinik etkinliği gösterildi ve 1963'de onay aldı.

Ancak yıllar içinde klasik yaklaşımların başarılı tedavi edici özelliklerine rağmen klinik zorluklar devam etmekte, yeni yaklaşımlar aranmaktadır.

Antiviral ajanların birçok moleküler mekanizması vardır; hücreye giriş ve füzyon inhibitörleri, polimeraz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, integras inhibitörleri, nöraminidaz inhibitörleri, terminaz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri. Bunlara ek olarak yeni geliştirilmekte olan TLR-7 ve TLR-8 inhibitörleri, kapsid oluşum inhibitörleri, viral biyogenez inhibitörleri gelecek için umut vaat etmektedir.

1. Toll like reseptör (TLR) inhibitörleri

Patojen tanıyan bir reseptördür. Hücre zarında veya plazmasitoid dendritik hücrelerin ve B hücrelerinin endozomal bölümlerinden ekspres edilir. Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtını uyarır. İnhibisyonu ile antiviral etki elde edilir. Vesatolimod (GS-9620) TLR-7 agonistidir. Lanfort tarafından Kronik hepatit tedavisi için geliştirildi. Şempaze çalışmaları viremide hızlı düşüş, HBsAg kaybı ve infekte hepatositlerin sayısında azalma gösterildi. Ancak Faz 2'de HBsAg düzeyinde klinik olarak anlamlı düşüş saptanmadığından durduruldu. HIV ile infekte ART-suprese hastalarda Faz 1b çalışmalar devam etmektedir.

2. Kapsid oluşum inhibitörleri

Kapsid oluşumu inhibisyonu, potansiyel bir terapötik strateji olarak kabul edilmiştir. Lenacapavir (LEN, GS-6207) ve PF74'ün tekli yada kombinasyonlu Faz 2, Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

3. İmmunmodulatorler

İmmünomodülasyon, bağışıklık sisteminin modifikasyonu için kullanılan tüm terapötik müdahaleleri ifade etmektedir. İmmünomodulatorler ise konakçının bağışıklık sistemini güçlendirmek için antikorların ve interferonların salgılanmasını artırarak doğal ve hücre aracılı immünolojik tepkileri artırır. Terapötik uygulamalar için bağışıklık sistemini hassas bir şekilde modüle etme konusunda olağanüstü bir kapasiteye sahiptirler. İmmünomodulator ajanlar biyolojik veya sentetik kökenli profilaktik veya terapötik ajanlardır. İmmün sistemin spesifik bir hastalığa ya da yabancı bir antijene karşı cevabını artırma veya azaltma yönünde etki gösterirler. İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda immün sistemi baskılayarak, kanser, immün yetmezlik ve enfeksiyonlarda immün sistemi aktive ederek etki gösterirler. En bilinen örnekleri HBV ve HCV enfeksiyonlarında kullanılan interferonlar, kanserde tedavisinde

kullanılan sitokinler (IFNs, ILs, büyüme faktörleri gibi)'dir.

Klinik bakış açısına göre immunmodülatörler üç gruba ayrılır;

1. İmmünoadjuvanlar (tolerajen); aşıların etkinliğini arttırmak
2. **İmmünostimülanlar**; kanser, immun yetmezlik, **infeksiyonlar**
3. İmmünosupresanlar; organ nakli ve otoimmün hastalıklar için kullanılırlar.

İmmunmodülatör ilaçlar

1. Kortikosteroidler, immun cevabı ve dolayısıyla inflamasyonu azaltır.
2. DMARDs (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs), immun cevabı azaltır. Hedefe yönelik bir DMARDs olan Janus Kinaz (JAK) inhibitörlerinden olan Barisitinib'in immünomodülatör etkilere ek olarak virüsün hücreye girişine engel olarak potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir.
3. Biyolojik Ajanlar (IL-1 inhibitörleri, IL-6 inhibitörleri), inflamasyon neden olan bir protein olan IL-1 ve IL-6'nın etkilerini bloke eder. IL-6 inhibitörü olan tocilizumab ciddi artışı kritik ve mortal COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun baskılanmasında kullanılmıştır.

4. Monoklonal antikorlar (mAbs)

Antikorlar vücudunuzdaki tehditlerle savaşan proteinlerdir. 'Monoklonal' kelimesi laboratuvarında oluşturulan antikorların **klon** olduğunu ifade eder. Bunlar bir antikorun tam kopyalarıdır. Kendi bağışıklık sisteminizi uyarmaya yardımcı olurlar. Ürünlerin jenerik isimlerinde genellikle ismin sonunda "**mab**" harfleri bulunur. Yalnızca bir antikorun klonlarıdır ve yalnızca bir antijene bağlanırlar. Poliklonal antikorlar ise birkaç farklı tipte bağışıklık hücresinden gelir ve birden fazla antijene bağlanır.

Kullanıldıkları viral infeksiyonlar;

Ebola virus

Atoltivimab, maftivimab, ve odesivimab (REGN-EB3) üçlü mAbs'dur. Ebolavirüs virüsü yüzey glikoproteini üzerindeki örtüşmeyen üç epitopu hedef alarak güçlü virüs nötralizasyonu sağlar

Ansuvimab (mAb114), Ebola virüsü hastalığından sağ kurtulan bir kişiden izole edilmiştir ve virüsü nötralize etmektedir.

Her ikisi de 2020 yılında FDA onayı almıştır.

Inmazed (REGN-EB3); REGN3470 (atoltivimab), REGN3479 (maftivimab), REGN3471(odesivimab) kombinasyonudur.

Henüz FDA onayı yoktur.

Zmapp yine bir kombinasyon mAbs'dur.

Hem Ansuvinmab ve hem REGN-EB3 (maftivimab, odesivimab and atoltivimab) tek başlarına ZMapp kombinasyonuna mortalite açısından üstün bulunmuştur.

COVID-19

Vilobelimab, kompleman inhibitörüdür. Son 48 saatte IMV ve ECMO'daki COVID-19 için onaylıdır. SARS-CoV-2 için mAb'lerin geliştirilmesinden elde edilen ivme ve kazanılan bilgi, diğer bulaşıcı hastalıklarla mücadele için çok önemlidir.

RSV

Palivizumab, motavizumab, nirsevumab (MEDI8897), suptavumab (REGN2222) araştırmaları devam etmektedir.

CMV

MSL-109, yüzey glikoproteini gH197 hedefler. Faz 2/3 sırasında yetersiz etkinlik nedeniyle durduruldu

RG7667, gH/gL ve pentamer komplekslerini bağlayan ikili mAb'dur. Böbrek nakli hastalarında Faz 2'de 1.cil sonlanmayı karşılayamadı.

CSJ148 (LJP538+ LJP539), Kemik iliği nakli alıcılarında Faz 2'de 1.cil sonlanmayı karşılayamadı.

Hiçbir anti-HCMV mAb henüz FDA tarafından onaylanmamıştır

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

Influenza

MEDI8852, Influenza A hastasından izole edilen bir insan IgG1 mAb'dur. Faz 2 devam etmektedir, MedImmune34 tarafından geliştirilme aşamasındadır.

Gelecekteki tedavi yöntemleri viral replikasyonun yeni moleküler hedeflerinin tanımlanmasına bağlı olup yeni tedavi modalitelerini içermesi muhtemeldir. İmmunoloji ve biyokimya alanlarında yeni ilerlemelerle birlikte virus-konak ilişkisinin anlaşılmasındaki yeni yaklaşım ve araçlar (örneğin fonksiyonel genomik ve proteomikler) viral ve hücresel fonksiyonlara yönelik yeni hedefleri belirleyerek antiviral tedavi yaklaşımlarımızda yeni ufuklar açacaktır.

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE İNFLUENZA AŞILARI

Doç. Dr. İrem AKDEMİR

Ankara Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Grip etkeni olan influenza virüsü toplumun her kesimini ve her yaşı etkileyebilen önemli bir solunum patojenidir. Tarihsel sürece bakıldığında, günümüzde de etkenin pandemi potansiyeli nedeniyle de ayrıca önemlidir. Klinik tablolar hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, ciddi bir pnömoni tablosuna ve hatta solunum sistemi dışındaki komplikasyonlar ile de çok daha farklı tablolara sonuçlanabilecek klinik prezantasyonlarla seyredebilir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre dünya genelinde her yıl influenzaya bağlı olarak milyonlarca influenza vakası, yüzbinlerce hastane yatışı ve binlerce de ölüm görülmektedir.

İnfluzanın bir hastalık tablosu ve bir patojen olarak tanımlanması aslında 1900'li yılların başında olmuştur. Bu dönemde aslında henüz viroloji alanındaki bilgilerin de yeterli olmamasıyla etken önce bir bakteri olarak değerlendirilmiştir. Solunum yolu örneklerinden yapılan incelemelerle *Bacillus influenzae* 'nın (modern adı ile *Haemophilus influenzae*) gribe neden olduğunun düşünülmesi ile hem tedavi hem de aşı stratejileri bu şekilde olgunlaştırılmaya çalışılsa da yanlış etkene yönelik yapılan bu çalışmalar başarılı olamamakla birlikte etkenin 'bakteri dışında bir etken' olarak tanımlanmasını sağlamış ve de sonraki çalışmaların önünü açmıştır.

1933 yılında, İngiliz bilim insanları Wilson Smith, Sir Frederick L. C. Hirst ve Patrick Laidlaw, grip virüsünü ilk kez izole ederek, gribin etiyolojik ajanını tanımladılar. Bu gelişmeden sonra da aşı çalışmaları hızlandı ve de 1940'lı yıllarda II. Dünya Savaşı'nda ABD ordusunda salgından koruma sağlamak için ilk aşı uygulamaları yapıldı. Bu aşı 1945 yılında ABD'de ruhsat da alan ilk grip aşısı olmuştur. Ülkemizde de ilk grip aşısı 1950'li yıllarda ilk yapılmıştır. Bu dönemde ülkemizde yapılan çalışmalar neticesinde Hıfzıssıhha bünyesinde kurulan 'İnfluenza laboratuvarı' DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından "Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi" olarak sertifikalandırılmıştır.

Hazırlanan ilk aşılarda virüsün öldürülmesi yöntemiyle oluşturulan 'inaktif aşılarda' idi. Zaman içerisinde özellikle aşı bilimi alanındaki gelişmelerle de paralel olarak inaktivasyon yöntemlerinin modernize edilmesiyle aşılarda daha güvenli ve daha etkin hale getirilmeye yönelik çalışmalara da hız verildi. Bu çalışmalar artık 1970 ve 1980'li yıllara gelindiğinde artık aşı içerisindeki suşların yıllık olarak da güncellendiği çok daha modern üretilere dönüştü.

Grip aşısı ile ilgili en temel problem yeterli bir etkin sağlayamadığı endişesiydi. Bu nedenle bu sorunu çözebilmek için canlı aşı çalışmaları da aynı dönemlerde başladı ve 1960'lı yıllarda da ilk canlı aşı uygulamaları zayıflatılmış virüs içeriklerinin nazal olarak verilmesiyle uygulamaya kondu. Özellikle çocuklarda kullanılması hedeflenen bu aşılarda içerdiği canlı virüs partikülü nedeniyle gebelikte ve de immünosupresif hasta gruplarında kullanımı uygun değildir. Bu aşı türü ülkemizde şu ana kadar kullanıma girmemekle birlikte ABD ve Kanada başta olmak üzere bazı ülkelerde özellikle çocuklar ve de genç erişkinler için kullanılmaktadır. Yine daha sonra özellikle 65 yaş üzeri nüfusun aşı yanıtını artırmak amacıyla yüksek doz antijen içeren influenza aşılarda da 2009 yılında FDA (Food and Drug Administration) ruhsatını da alarak kullanıma girmiştir, bu aşılarda da henüz ülkemizde kullanılmamaktadır.

Tüm bu çalışmaların bugüne geldiğimizde günümüzde grip aşılarda DSÖ tarafından önceden belirlenen virüs içerikleri doğrultusunda 3 ya da 4 farklı virüse karşı etki edecek şekilde sezon öncesinde aşı üreticileri tarafından hazırlanmaktadır. Daha önce de belirtildiği üzere etkenin pandemi potansiyeli nedeniyle de aşı çalışmaları çok önemlidir. Olası bir pandemi durumunu gözden kaçırmamak ve de dolaşan/ dolaşması muhtemel influenza A ve B suşlarını kaçırmamak adına tüm Dünya'da influenza sürveyans çalışmaları yapılmaktadır. CDC 'de influenza sürveyansa raporu adı altında raporlar yayınlamaktadır. Tüm bu çalışmalar her yıl hazırlanacak olan grip aşılarda

yön verir.

Tüm bunlarla birlikte maalesef influenza aşısı aşı karşıtlarının sıkça suistimal ettiği bir aşıdır. Aşı karşıtları influenza aşısı ile ilgili söylemlerinde Olmayan yan etkilerin var gibi gösterilmesi ve de etkinlik verilerinin çarpıtılması ile toplumda dezinformasyona neden olurlar. Bunun neticesinde başta gebeler ve sağlık çalışmalarının olduğu risk gruplarında da , ve hatta en gelişmiş ülkelerde bile influenza aşısı ile aşılama oranları maalesef oldukça düşük kalmaktadır.

Bu yazıda influenza aşıları geçmişten günümüze ve de yukarıda bahsedilen ana konuların detaylandırılması ile ele alınacaktır.

Kaynaklar:

1. <https://www.cdc.gov/flu/index.htm> Erişim tarihi: 13.08.2024
2. Nypaver, C., Dehlinger, C., & Carter, C. (2021). Influenza and influenza vaccine: a review. *Journal of midwifery & women's health*, 66(1), 45-53.
3. Treanor, J. J. (2016). Influenza vaccination. *New England Journal of Medicine*, 375(13), 1261-1268.
4. <https://asi.saglik.gov.tr/asi/genel-bilgiler/33-a%C5%9F%C4%B1n%C4%B1n-tarih%C3%A7esi.html> Erişim tarihi: 13.08.2024
5. Demirden, S. F., Alptekin, K., Geboloğlu, I. K., & Öncel, S. Ş. (2022). Düünden Bugüne Türkiye'de Aşılama ve Aşı Üretiminin Tarihçesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 247.
6. Sarı, T., Temoçin, F., & Köse, H. (2017). Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısına Yaklaşımları. *Klimik Journal/ Klimik Dergisi*, 30(2)
7. Schmid, P., Rauber, D., Betsch, C., Lidolt, G., & Denker, M. L. (2017). Barriers of influenza vaccination intention and behavior—a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005–2016. *PloS one*, 12(1), e0170550.
8. <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-surveillance-outputs> Erişim tarihi: 13.08.2024
9. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> Erişim tarihi 13.08.2024

İNFLUENZA AŞILARINDA NEREDEN NEREYE?

Prof. Dr. Ali ACAR

Bayındır Söğütözü Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara

Grip hastalığının bir virüsten kaynaklandığı, 1933 yılında Londra'daki Ulusal Tıbbi Araştırma Enstitüsü'nde Wilson Smith, C. H. Andrewes ve P. P. Laidlaw adlı araştırmacılar tarafından influenza virüsünün izole edilip tanımlanmasıyla anlaşıldı.

İlk inaktive grip aşısı, virüslerin embriyonlu tavuk yumurtasında çoğaltılabildiğinin keşfedilmesiyle, 1940'ların başında ABD Ordusu'nun desteğiyle Thomas Francis ve Jonas Salk tarafından Michigan Üniversitesi'nde geliştirilmiştir. Influenza geçirdiği bilinen kişilerin 1933 yılında izole edilen süşlara karşı antikor geliştirmedeği görülmüş ve yapılan daha ileri incelemelerle influenza B keşfedilmiştir. Bunun üzerine, 1942'de hem influenza A'nın H1N1 suşuna hem de yeni keşfedilen influenza B virüsüne karşı koruma sağlayan yeni bir bivalent aşı geliştirildi.

Mevcut aşuların 1947 grip sezonu sırasında dolaşımda olan grip virüslerine karşı etkisiz olduğunun keşfedilmesi üzerine, dolaşımdaki virüsleri araştırmanın ve takip etmenin gerekliliği düşünülerek, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1948'de Dünya Grip Merkezi'ni ve 1952'de Küresel Grip Gözetim ve Müdahale Sistemi'ni (GISRS) kurdu. Bu çabaların neticesinde, her yıl DSÖ, her yarım küre için grip aşularına dahil edilmek üzere virüs suşları önermekte ve önümüzdeki grip sezonunda en yaygın olarak dolaşımda olacağı tahmin edilen 3 veya 4 virüs suşunu hedef alan farklı aşular geliştirilmektedir.

Günümüzde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan üç farklı grip aşısı üretim teknolojisi mevcuttur. Bunlar; yumurta bazlı, hücre kültürü bazlı ve rekombinant grip aşularıdır.

Grip aşularının en yaygın üretim şekli yumurta bazlı üretim sürecidir. Bu aşı 70 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Yumurta bazlı aşı üretimi hem inaktive (öldürülmüş) aşı hem de canlı zayıflatılmış (zayıflatılmış virüs) aşı (genellikle "burun spreyi grip aşısı" olarak adlandırılır) elde etmek için kullanılır. Yumurta bazlı üretim süreci, CDC veya DSÖ Küresel Grip Gözetim ve Müdahale Sistemindeki başka bir laboratuvar ortağının özel sektör üreticilerine mevcut FDA düzenleyici gereklilikleri uyarınca tavuk yumurtalarında yetiştirilen aday aşı virüslerini sağlamasıyla başlar. Bu aşı virüsleri daha sonra döllenen tavuk yumurtalarına enjekte edilir ve virüslerin çoğalması için birkaç gün inkübe edilir. Virüs içeren sıvı yumurtalardan toplanır. İnaktive grip aşuları için aşı virüsleri daha sonra inaktive edilir ve virüs antijeni saflaştırılır.

Hücre kültürü bazlı aşılarda kullanılan grip virüsleri, tavuk yumurtaları yerine memeli kökenli kültür hücreleri kullanılarak üretilir. Buna örnek verecek olursa, Flucelvax Quadrivalent, ABD'de kullanılan ve aşı virüslerinin memeli hücre kültüründe yetiştirildiği tek influenza aşısıdır. Hücre kültürü aşularının üretimi FDA tarafından 2012 yılında onaylanmıştır. İlk olarak, CDC veya laboratuvar ortaklarından biri, kültürlenmiş memeli hücrelerinde yetiştirilen influenza virüslerini kullanarak aday aşı virüslerini üretir ve bunlar daha sonra bir aşı üreticisine verilir. Daha sonra, aşı üreticisi aday virüsleri kültürlenmiş memeli hücrelerine aşular ve aday virüslerin birkaç gün boyunca çoğalmasına izin verir. Daha sonra virüs içeren sıvı hücrelerden toplanır ve virüs antijeni saflaştırılır. Üretim süreci saflaştırma, virüs inaktivasyonu ve test ile devam eder. Son olarak, FDA aşularını piyasaya sürülmeden ve sevkiyattan önce test eder ve onaylar. Hücre kültürü temelli teknoloji, grip aşısı üretim sürecini çok hızlandırmıştır,

Grip aşuları için üçüncü bir üretim teknolojisi 2013 yılında onaylanmış olan rekombinant teknolojinin kullanıldığı yöntemdir. Rekombinant grip aşuları, üretim için bir aday aşı virüsü kullanılmasını gerektirmez. Bunun yerine rekombinant aşular sentetik olarak oluşturulur. Rekombinant bir aşı yapmak için, bilim adamları ilk olarak HA yapmak

için genetik talimatları içeren virüs genini elde ederler. Bu HA geni daha sonra omurgasızları enfekte eden bir virüs olan bir baculovirüs ile birleştirilir. Böylece “rekombinant” bir baculovirüs elde edilir. Baculovirüsün rolü, grip HA antijeni yapımına yönelik genetik talimatların bir konak hücreye iletilmesine yardımcı olmaktır. Yoğun olarak üretilen antijen toplanır, saflaştırılır ve daha sonra rekombinant grip aşısı olarak paketlenir. Bu üretim yöntemi yumurtada yetiştirilen bir aşı virüsü gerektirmez ve üretim sürecinin hiçbir aşamasında tavuk yumurtası kullanılmaz. Bu üretim süreci en hızlıdır çünkü yumurtalarda büyümeye veya hücre kültürü tabanlı aşı virüslerinin geliştirilmesine adapte edilmiş aşı aday virüslere olan ihtiyacı ortadan kaldırır.

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD)
2. <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/history-of-influenza-vaccination>
3. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1839-42.
4. Lim CML, Komarasamy TV, Adnan NAAB, Radhakrishnan AK, Balasubramaniam VRMT. Recent Advances, Approaches and Challenges in the Development of Universal Influenza Vaccines. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Mar;18(3):e13276.
5. Xu, L.; Ren, W.; Wang, Q.; Li, J. Advances in Nucleic Acid Universal Influenza Vaccines. Vaccines 2024, 12, 664.

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİYENİ ANTİVİRALER VE İMMUNOMODÜLATÖRLER

Doç. Dr. Fatma KESMEZ-CAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığına neden olan yaygın, kene kaynaklı bir patojendir. KKKA, insanlara kene ısırıkları veya viremisi olan hastalarla veya enfekte hayvanlarla doğrudan temas yoluyla bulaşır. Günümüzde iklim değişikliği ve küreselleşme, bu biyogüvenlik seviyesi (BSL)-4 virüsünün bulaşma riskini artırmıştır. KKKA enfeksiyonunun tedavisi seçenekleri sınırlı kalmaya devam etmektedir ve FDA onaylı bir aşı veya spesifik antiviral bulunmamaktadır; bu da potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesini ve KKKA tedavilerinin daha fazla çalışma ile tasarlanmasını gerektirmektedir.

Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü, *Nairoviridae* ailesine, *Bunyavirales* takımına aittir. Viral genom üç negatif yönlü RNA segmentinden oluşur. Küçük (S) segment nükleoproteini (NP) kodlar, orta (M) segment daha sonra olgun Gn, Gc ve GP38 dahil olmak üzere çeşitli yapısal olmayan proteinlere bölünen glikoprotein öncüsünü (GPC) kodlar ve büyük (L) segment viral RNA sentezini katalize eden RNA'ya bağımlı RNA polimerazı (RdRp) ve muhtemelen konakçı doğuştan bağışıklığının viral antagonizmasında rol oynayan OTU proteaz alanını içeren L proteinini kodlar. İlaç etkileri bu bölgeler üzerinden olmaktadır.

KKKA'nın artan halk sağlığı tehdidini yönetmek için hastalığa karşı yeni antiviral tedavilerin geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Şu anda, destekleyici tedavi birincil tedavi yöntemidir.

ANTİVİRALER

NÜKLEOTİD ANALOGLARI

1- RİBAVİRİN

Ribavirin, in vitro ve in vivo olarak bilinen geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip bir purin nükleozid analog bileşiğidir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından KKKA tedavisi için önerilen tek antiviral ilaçtır. Koruyucu aktivitesi KKKA ile enfekte farelerde incelendiğinde klinik fayda görmek için KKKA'ya karşı ribavirin tedavisinin enfeksiyondan hemen sonra başlatılması gerektiğini göstermiştir. Sistematik incelemeler ve meta-analizler, ribavirinin KKKA hastalarında yetersiz etkililiğini göstermiştir veya semptomların başlangıcından <48 saat sonra ribavirinin erken tedavisinin klinik fayda için gerekli olduğunu ileri sürmüştür.

2- FAVİPİRAVİR

Favipiravir (T-705) Japonya'da influenza virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için lisanslıdır. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV2), Hantavirüs ve Rift Vadisi ateşi virüsü (RVFV) ile KKKA dahil olmak üzere diğer yüksek patojenik RNA virüslerine karşı da umut verici sonuçlar göstermiştir. Favipiravir tip I interferon eksikliği olan bir fare modelinde KKKA'ne karşı değerlendirildi ve favipiravir tedavisinin çeşitli dokularda viral replikasyonu etkili bir şekilde baskıladıgıve ölüm oranını azaltabileceğini gösterildi.

Hawman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, favipiravir, farelere ileri hastalık günlerinde hatta enfeksiyondan altı gün sonra uygulandığında bile klinik fayda göstermiştir. Onların daha ileri çalışmaları, favipiravirin bir sinomolgus

makak modelinde KKA enfeksiyonuna karşı terapötik etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

3- 2'-DEOXY-2'-FLUOROCYTİDİNE

2'-Deoksi-2'-florositidin in vitro sonuçları KKA'ya karşı etkili bir antiviral olabileceğini düşündürmektedir. Favipiravir ile viral replikasyonu baskılamada sinerjik etkisi gösterilmiştir. İn vivo çalışmalara ihtiyaç vardır

4-MOLNUPRAVİR

Molnupiravir (EIDD-2801) KKA enfeksiyonuna karşı in vitro etkinlik gösterdi. Hayvan modellerinde KKA enfeksiyonuna karşı koruma sağlayamadı.

| Tedavi | Sınıf | Hedef | Preklinik etkinliği | Klinik etkinlik | Yorumlar |
|----------------------|-------|-------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| Ribavirin | NA | RdRP | Kemirgen modellerinde tartışmalı | Hastalarda tartışmalı etkinlik | Zayıf etkinlik; erken tedavi başlangıcı gereklidir; kesilmeli veya kombinasyon tedavisinde kullanılmalıdır |
| Favipiravir | NA | RdRP | Hayvan modellerinde etkin | Sınırlı veri | Geç tedavi başlangıcı kemirgen modellerinde etkili; klinik deneylere ihtiyaç var |
| 2-deoksiflurositidin | NA | RdRP | Yapılmadı | Klinik veri yok | Daha fazla preklinik çalışmaya ihtiyaç var |
| Molnupravir | NA | RdRP | Kemirgen modellerinde etkisiz | Klinik veri yok | İlerleme olasılığı düşük |

DİĞER ANTİVİRALLER

H44

Yeni bir Favipiravir (T-705) türevi bileşik H44 favipiravire benzer şekilde IFNAR -/ - farelerine, gecikmiş uygulamada bile %100 koruma sağladı. KKA enfeksiyonunun in vivo tedavisi için umut verici bir ilaç adayı olarak yeni bir bileşik olan H44'ü tanımladı.

TH3289- TH6744

Fenotipik yüksek verimli tarama testi ile Oksidatif stres ve nükleotid metabolizma yollarını hedef alan antiviral moleküller, TH3289 ve TH6744 test edildi. SARS-CoV-2, Ebola virüsü, KKA dahil olmak üzere RNA virüslerine karşı in vitro antiviral aktivite gösterdi

UbV-CC4

Sentetik bir ubiquitin varyantı olup, L proteininde bulunan OTU alanının katalitik aktivitesini bloke edip, viral RNA sentezine müdahale ederek in vitro KKA replikasyonunu engelleyebildi. Potansiyel antivirallerin KKA'ne karşı in vivo olarak çalışılması gerekmektedir.

Klorokin ve Klorpromazin

Klorokin ve klorpromazin belirli antiviral etkiler gösterdi. Nötralizasyon ve viral verim azaltma testleri, Vero E6 ve Huh7 hücreleri kullanılarak iki ayrı CCHFV suşu üzerinde gerçekleştirildi. İn vitro çalışmalar her iki ilacın da KKA virüsüne karşı doğrudan aktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Ribavirin ile kombinasyonları KKA'ne karşı sinerjiktir.

KAYNAKLAR

1. Spengler, J.R.; Bente, D.A.; Bray, M.; Burt, F.; Hewson, R.; Korukluoglu, G.; Mirazimi, A.; Weber, F.; Papa, A. Second International Conference on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antivir. Res.* 2018, 150, 137–147.
2. Zivcec, M.; Scholte, F.E.; Spiropoulou, C.F.; Spengler, J.R.; Bergeron, E. Molecular Insights into Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *Viruses* 2016, 8, 106.
3. Chesnokov, E.P.; Bailey-Elkin, B.A.; Mark, B.L.; Gotte, M. Independent inhibition of the polymerase and deubiquitinase activities of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus full-length L-protein. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020, 14, e0008283.
4. Dai, S.; Deng, F.; Wang, H.; Ning, Y. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus: Current Advances and Future Prospects of Antiviral Strategies. *Viruses* 2021, 13, 1195.
5. Ergonul, O.; Keske, S.; Celdir, M.G.; Kara, I.A.; Pshenichnaya, N.; Abuova, G.; Blumberg, L.; Gonen, M. Systematic Review and Meta-analysis of Postexposure Prophylaxis for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus among Healthcare Workers. *Emerg. Infect. Dis.* 2018, 24, 1642–1648.
6. Hawman, D.W.; Haddock, E.; Meade-White, K.; Williamson, B.; Hanley, P.W.; Rosenke, K.; Komeno, T.; Furuta, Y.; Gowen, B.B.; Feldmann, H. Favipiravir (T-705) but not ribavirin is effective against two distinct strains of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in mice. *Antivir. Res.* 2018, 157, 18–26.
7. Oestereich, L.; Rieger, T.; Neumann, M.; Bernreuther, C.; Lehmann, M.; Krasemann, S.; Wurr, S.; Emmerich, P.; de Lamballerie, X.; Olschlager, S.; et al. Evaluation of antiviral efficacy of ribavirin, arbidol, and T-705 (favipiravir) in a mouse model for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014, 8, e2804.
8. Hawman, D.W.; Haddock, E.; Meade-White, K.; Nardone, G.; Feldmann, F.; Hanley, P.W.; Lovaglio, J.; Scott, D.; Komeno, T.; Nakajima, N.; et al. Efficacy of favipiravir (T-705) against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in cynomolgus macaques. *Antivir. Res.* 2020, 181, 104858.
9. Welch, S.R.; Scholte, F.E.M.; Flint, M.; Chatterjee, P.; Nichol, S.T.; Bergeron, E.; Spiropoulou, C.F. Identification of 2'-deoxy-2'-fluorocytidine as a potent inhibitor of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus replication using a recombinant fluorescent reporter virus. *Antivir. Res.* 2017, 147, 91–99.
10. Zhang, W.; et al. Potent and selective inhibition of pathogenic viruses by engineered ubiquitin variants. *PLoS Pathog.* 2017, 13, e1006372
11. Tampere, M.; et al. Novel Broad-Spectrum Antiviral Inhibitors Targeting Host Factors Essential for Replication of Pathogenic RNA Viruses. *Viruses* 2020, 12, 1423.

KKKA PATOGENEZ VE AŞI

Doç. Dr. Özlem AKDOĞAN

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

KKKA PATOGENEZİ

Dünya çapında her yıl yaklaşık 10.000-15.000 Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) vakasının görüldüğü tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü tarafından salgın potansiyeli olan en yaygın yedi bulaşıcı hastalıktan biri olan ve yüksek ölüm oranı nedeniyle yüksek öncelikli kabul edilen KKKA keneler tarafından bulaşan virüsü Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Virüsü (KKKAV) tarafından meydana gelmektedir. Bunyvirales takımından, Nairovirüs familyası, ortonairovirüs genusunda yer alan zarflı, negatif polariteli ve tek iplikçikli bir RNA virüsüdür. Virüs 100 nm çapında olup genomu L (büyük), M (orta) ve S (küçük) olmak üzere üç segmente sahiptir. L segmenti; RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp), M segmenti; yapısal proteinleri (viral glikoproteinler; Gn, Gc), S segmenti; nükleokapsid proteinini (N) kodlar. Lipid zarın yüzeyinde, virionun konakçı hücrelere bağlanmasında önemli rol oynayan GN ve GC olmak üzere 2 tip glikoprotein (GP) bulunur.

Patogenez ve immünobiyojoloji henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, birden fazla sürecin viral giriş, replikasyon ve patolojik hasara katkıda bulunduğu açıktır (1). Enfekte bir keneden insana bulaştıktan sonra, KKKAV epitelden cildin bazolateral bölmesine geçer ve burada yerel kılcal damarları ve küçük kan damarların endotel hücrelerini, dendritik hücreleri ve makrofajlarını enfekte eder. Viral giriş, muhtemelen LDLR olan bir konak hücre reseptörüne bağlanan zarf proteininin Gc zarf proteini tarafından gerçekleşir. Genomik RNP'ler hücre girişi ve füzyonundan sonra sitozole salınır ve kapsüllenmiş vRNA, L proteininin viral mRNA sentezlemesi için bir şablon görevi görür (2). Yapılan deneysel çalışmalarda sitoplazmik RNA sensörü retinoik asitle indüklenebilir gen I (RIG-I) ve onun adaptör molekülü mitokondriyal antiviral sinyal (MAVS) proteini hücre kültüründe KKKAV'yi tespit eder. MAVS, proinflamatuvar ve IFN-I yanıtlarını tetikler. İlk giriş ve çoğalmadan sonra KKKAV hematogen olarak yayılır ve birden fazla organda potansiyel enfeksiyona yol açar. Böbrek üstü bezi, kemik iliği, beyin, serviks, karaciğer, akciğer, lenfositler, böbrek, kas ve vasküler endotelyumda çoğalır. Vasküler endotelial hasar, trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu teşvik ederek, daha sonra intrinsik pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna yol açar ve ciddi vakalarda yaygın intravasküler pıhtılaşma ile sonuçlanır. KKKA enfeksiyonu hem apoptozis gibi doğrudan hücresel hasarına hem de yapışma moleküllerinin (E-selectin, vasküler hücre yapışma molekülü 1 [VCAM 1], hücre içi yapışma molekülü 1 [ICAM 1] ve vazoaktif moleküller) artması ile artan vasküler geçirgenlik ile hasara yol açabilir. Virüs, hem doğrudan viral enfeksiyon sonucu hem de dolaylı olarak damar geçirgenliğini değiştirerek ve proinflamatuvar bir bağışıklık tepkisi uyandırarak hasara yol açabilir. Şiddetli veya ölümcül vakalar, aşırı proinflamatuvar yanıtla bağlı gelişen vasküler disfonksiyon, yaygın intravasküler pıhtılaşma, çoklu organ yetmezliği ve şok ile ilişkilidir. Özellikle, hastalık şiddeti ile kötü prognoz arasındaki pozitif ilişkiler, yüksek interlökin (IL) 8, IL-9, IL-15, IP-10, TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) ve MCP 1 (monosit kemotaktik protein 1) seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir (1). Hayatta kalmayan olgularda IL-36 α ve IL-36 γ seviyelerinin yaşayan olgulara kıyasla anlamı yüksek olduğu da gösterilmiştir (3). Parankimal hücrelerin enfeksiyonu, doku makrofajlarının hareketine bağlı ortaya çıkar. Konakçı lenfositler enfekte olmaz ancak altta yatan hastalık nedeniyle büyük oranda yok edilirler. İntrinsik pıhtılaşma yolu aynı zamanda hücre yüzeyi doku faktörlerinin üretimi nedeniyle başlatılır (4). Endotel hücre fonksiyonundaki, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki anormallikler vücudun homeostazisini bozmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, yaygın intravasküler koagülopati, farklı immünolojik ve inflamatuvar yolların aktivasyonu ve endotel hücreleri ve trombositlerin doğrudan hasar görmesi nedeniyle vücuttaki pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi azalır. Virüsle ilişkili hemofagositik sendrom olarak bilinen

başka bir durumun da hastalığın klinik özelliklerine ve şiddetine katkıda bulunduğunu ileri sürülmektedir. Bu durum sitopeni, ateş, hepatomegali ve laktat dehidrogenaz, trigliserid ve ferritin düzeylerinin yükselmesiyle karakterizedir. Bu sendromun en önemli özelliği karaciğer, lenf düğümleri ve kemik iliğinde oluşan hemofagositozdur (4). Şiddetli vakalarda ölüm çoğunlukla dolaşım şoku, yaygın intravasküler koagülasyon ve multiorgan yetmezliği nedeniyle gerçekleşir. Son zamanlarda ise akut solunum sıkıntısı sendromu ve alveoler hemorajinin hemorajik sendromun özelliklerinden biri olduğu gösterilmiştir.

İyileşme dönemi, hayatta kalan hastalarda hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra gerçekleşir. Bu evre iştah kaybı, zayıf nabız, taşikardi ve alopesi ile karakterizedir. KKKAV'a karşı koruma ve hastalığın çözülmesinin bağışıklık yanıtları hala bilinmemektedir. IgM ve IgG yanıtları azalan viremi ile ilişkilidir ve bir antikor yanıtının oluşumu da daha iyi hastalık sonuçları ile ilişkilidir. Ancak antikorların enfeksiyonu kontrol etmedeki rolü henüz net değildir (1). Şiddetli KKKAV vakaları minimal humoral bağışıklık yanıtına sahiptir. Buna karşılık, sağ kalanlarda KKKAV'a özgü humoral ve hücreli bağışıklık geliştiği ve bugüne kadar bildirilen yeniden insan enfeksiyonu belgelenmemiştir. Ancak insan olmayan primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda antikor titrelerinin ve nötralize edici aktivitenin hastalığın şiddeti veya sonuçlarıyla iyi bir korelasyon göstermediğini göstermektedir.

Karmaşık olan konak ile virüs arasındaki tepkiyi anlamak için, biyolojik ağ analizi gibi çoklu omik sistem biyolojisi yaklaşımları viral patogenezi incelemek için kullanılmaktadır. Araştırmacıların amacı, KKKAV'nin in vitro etkili replikasyonu sırasında oluşan hücreli bağışıklık tepkilerini ve akut bir enfeksiyonu izleyen sistem düzeyindeki değişiklikleri belirleyebilmektir.

KKKAV VE AŞI

Şu anda kullanımda olan lisanslı KKKAV için aşı mevcut değildir. Tarihsel olarak, KKKAV için hayvan modelleri uygun hayvan konaklarının olmaması nedeniyle kısıtlanmıştır. **İnterferon eksikliği olan fareler** ve *Cynomolgus* makakları da dahil olmak üzere hayvan modellerinin kullanılması, bu konudaki çalışmaları önemli ölçüde ilerletmiştir. Biyokimyasal ve moleküler tekniklerdeki gelişmeler, bilim insanlarının çeşitli aşı platformlarını kullanarak KKKAV aşı adayları geliştirmesini mümkün kılmıştır. KKKAV'nin genetik çeşitliliği tüm virüs türlerine karşı geniş kapsamlı koruma sağlayabilen bir aşının geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Umut verici prelinik araştırmalara rağmen, bu aşılardan insan deneylerindeki etkinliği henüz belirlenmemiştir; bu nedenle, bu bulguların insan deneylerinde uygulanabilirliği belirsizdir. Hayvan modellerinde denenilen KKKAV aşılama stratejilerinden bazıları; mRNA aşılardan, virüs benzeri aşılardan, etkisizleştirilmiş patojen aşılardan, replikasyon kusurlu viral vektör aşılardan, protein alt birim aşılardan ve çoklu epitop rekombinant aşılardan oluşmaktadır (3).

Bulgaristan'da Ulusal Bulaşıcı ve Parazitik Hastalıklar Merkezi (BulBio-NCIPD Ltd.), fare beyinlerinden yapılan ve kloroformla etkisiz hale getirilen CCHFV'ye karşı koruyucu bir aşı kırsal alanlarda görev yapan askerlere uygulanmış ancak aşının etkinliğine ilişkin düzenlenmiş insan denemeleri ve laboratuvar değerlendirmeleri eksiktir (2)

Kaynaklar :

1. Frank MG, Weaver G, Raabe V; State of the Clinical Science Working Group of the National Emerging Pathogens Training and Education Center's Special Pathogens Research Network. Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus for Clinicians-Virology, Pathogenesis, and Pathology. *Emerg Infect Dis.* 2024 May;30(5):847-853. doi: 10.3201/eid3005.231646. PMID: 38666566; PMCID: PMC11060449
2. Muzammil, K., Rayyani, S., Abbas Sahib, A., Gholizadeh, O., Naji Sameer, H., Jwad Kazem, T., ... & Yasamineh, S. (2024). Recent Advances in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Detection, Treatment, and Vaccination: Overview of Current Status and Challenges. *Biological Procedures Online*, 26(1), 1-42.
3. Doğan K, Büyüktuna SA. IL-36 signaling pathway dysregulation in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

patients: A potential therapeutic avenue. J Med Virol. 2024 Jan;96(1):e29347. doi: 10.1002/jmv.29347. PMID: 38152020.

4. Saleem, M., Tanvir, M., Akhtar, M. F., & Saleem, A. (2020). Crimean-Congo hemorrhagic fever: etiology, diagnosis, management and potential alternative therapy. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 13(4), 143-151.

NAKİL SONRASI ÖNEMLİ VİRAL ENFEKSİYONLAR

Prof. Dr. Vildan AVKAN-OĞUZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

POLYOMA VİRUSLAR (PyV)

Polyoma viruslar ilk kez Ludwig Gross tarafından 1953 yılında farelerde lenfoma etkeni olan 'Mouse Polyomavirus' olarak tanımlanmıştır. Yeni doğan farelerdeki çalışmalarda, farelerin paratiroid bezlerinde adenokarsinom saptanması nedeniyle malignite nedeni olan bir enfeksiyöz ajan olabileceği belirtilmiştir. Bu veriler dikkate alınarak latince 'çok sayıda tümör oluşturan virus' (poly=çok; -oma; tümör, kanser) anlamına gelen polyoma viruslar (PyV) olarak isimlendirilmiştir. Doğada yaygın yaklaşık 30 türü olan bu viruslar pek çok omurgalıyı enfekte eder. İnsanlarda 14 türün (BK, JC, KI, WU, Merkel cell polyomavirus, H6, H7, H9, H10, H12, STL, trichodysplasia spinulosa-associated PyV, Malawi PyV ve NJ) patojen olduğu tanımlanmıştır. Bu türlerden BKPyV, 1971 yılında Gardner ve arkadaşları tarafından bir böbrek nakli alıcısının idrarında gösterilmiş ve hastanın ismine itafen 'BK virus' olarak belirlenmiştir. BKPyV'un onkojenik olup olmadığı tartışmalı olmakla birlikte bağışıklığı baskılanmış hastalarda üroepitelial kanser gelişiminde rolü olduğu bildirilmektedir. Çeşitli PyV'ların orofarengial kanser, akciğer kanseri ve tükürük bezlerini tutan agresif adenoid kistik karsinomda gösterildiği belirtilmektedir. Tüm PyV'ın onkojenik transformasyon potansiyeline sahip olduğu, solunum yolu ve oral-fekal yol ile bulaşabildiği bilinmektedir. Bir diğer PyV olan JCPyV sağlıklı kişilerde üriner sistem başta olmak üzere peripher organlarda yaşam boyu sessiz kalır. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde ise virusun patojenik nörotropizmi, santral sinir sisteminde ensefalopati, multifokal lökoensefalopati (PML) ve demiyelizan hastalık nedeni olabilir. Ancak JCPyV'un beyine nasıl ulaştığı net değildir. (1-3).

BKPyV'un böbrek nakli başta olmak üzere solid organ nakli hastalarında böbrek yetmezliği, viruri, viremi, ve nefropati yapabileceği bildirilmektedir (4-6). Böbrek nakli hastalarında BKPyV reaktivasyonu % 30-40 viruri, % 10-20 viremi ve % 1-10 nefropati olarak saptanır. BKPyV ilişkili nefropati geliştiği zaman, glomerular filtrasyon hızında azalma, hastaların % 19'unda hematüri, % 48'inde proteinuria ile akut progresif allograft fonksiyon bozukluğu saptanır. Böbrek nakli alıcılarında nefropati gelişimi için virus, alıcı, verici, reseptör ve nakil ilişkili bazı risk faktörleri tanımlanmasına karşın, immunsupresyonun seviyesi en önemli risk faktördür. Böbrek dışı nakil hastalarında ise, böbrek nakli alıcılarına benzer veya daha fazla immunsupresyon seviyesinde bile natif böbrekte nadiren BKPyV ilişkili nefropati gelişir. Çünkü BKPyV böbrek ve urothelial hücrelerde latent kalır ve organ nakli ile virusun geçişi kanıtlanmıştır. Bir diğer hipotez ise böbrek dışı solid organ nakli alıcılarının doğal böbreklerinin yaşamadığı iskemi-reperfüzyon hasarının katkı sağlamasıdır (7). Nakil öncesi tanımlanan risk faktörlerinin nakil sonrası klinik validasyonu (antiviral profilaksi, aşı vs) yapılmadığı için, böbrek nakli alıcılarının hepsinde nakil sonrası izlem önerilir. Tanıda nakil sonrası idrar örneklerinin sitolojik incelemesinde Decoy hücresi (bu hücreler virusun etkilediği üroepitelial hücrelerdir ve çekirdekte büyüme, bazofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri saptanır) görülmesinin, pozitif ve negative prediktif değerleri sırasıyla % 29 ve % 95 olduğu için tarama testi olarak kullanılmaktadır. Testin negatifliği pozitifliğinden daha değerlidir. Takiben tanı için kan, idrar ve biopsi örneklerinde moleküler testler ile viral yük tespiti ve histopatolojik inceleme kullanılmaktadır. Tüm böbrek nakli alıcılarında nakil sonrası BKPyV-DNAemi taranması dokuzuncu aya kadar ayda bir kez ve daha sonra iki yıla kadar üç ayda bir kez yapılmalıdır. Tanıda altın standart biopsi ile histopatolojik değerlendirmedir. BKPyV-DNAemi ve/veya nefropati tedavisinde viral yük düzeyine göre immunsupresyonun aşamalı olarak azaltılması ilk müdahaledir (8). Sunumda solid organ nakli alıcılarında polyomavirusların onkojenik özellikleri, klinik tabloları, tanı ve tedavi yaklaşımları daha da ayrıntılandırılacaktır.

Kaynaklar

1. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senecal L, Hebert MJ, Renoult E. et al. BK polyomavirus and the transplanted kidney: Immunopathology and therapeutic approaches. *Transpl.* 2016; 100:2276-2287.
2. Us D. Polyoma viruslar. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Nobel kitabevi, 4. Baskı 2017; s 1513-1517.
3. Butic AB, Spencer SA, Shaheen SK, Lukacher AE. Polyomavirus wakes up and chooses neurovirulence. *Viruses* 2023; 15:2112.
4. Demir-Önder K, Avkan-Oğuz V, Unek T, Sarioglu S, Sagol O, Astarcioglu İ. Monitoring the BK virus in Liver Transplant recipients: A prospective observational study. *Exp Clin Transplant* 2014;5:429-436.
5. Crowhurst T, Nolan J, Faull R, Holmes M, Holmes-Liew CL BK virus-associated nephropathy in a lung transplant patient: case report and literature review. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 600
6. Nieto-Rios JF, Benavides-Henao DA, Aristizabal-Alzate A, Morales-Contreras C, Chacon-Jaimes DC, Zuluaga*Valencia G, et al. BK virus nephropathy in a heart transplant recipient. *J bras Nefrol* 2021; 43(3):434-439.
7. Cohen–Bucay A, Ramirez-Andrade SE, Gordon CE, Francis JM, Chitalia VC. Advances in BK virus complications in organ transplantation and beyond. *Kidney Med.*2020; 2(6): 771-786.
8. Hirsch HH, Randhawa PS, on behalf of AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 ; 33(9): e13528.

NAKİL SONRASI DİĞER PROBLEMLİ VİRUSLAR

Doç. Dr. Yeşim UYGUN-KIZMAZ

Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Solid organ nakli (SON) son dönem kronik hastalığı olan hastalar için hayat kurtarıcı, maliyet etkin bir tedavi olarak kabul edilmekte ve giderek artmaktadır. Fakat bu yaklaşım risksiz değildir ve nakil sonrası komplikasyonlar hastanın morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde arttırabilir. İnfeksiyonlar, nakilden sonra gelişen en yaygın komplikasyonlardan biridir. Bunların önemli bir oranını fırsatçı etkenler oluşturur. Bununla birlikte, nakil sonrası takibin hemen hemen her aşamasında ortaya çıkabilen viral infeksiyonlar, hem alıcı hem de greft sonuçları üzerinde olumsuz bir etki de oluşturabilmektedir.

CMV

Herpesviridae ailesinin *Betaherpesvirinae* alt grubuna ait bir DNA virusudur. SON alıcılarında ciddi komplikasyonlara ve uç organ hastalığına neden olabilen önemli bir patojendir. Seroprevalans gelişmiş ülkelerde %60'ın üzerine, gelişmekte olan ülkelerde ise %100'e kadar çıkar. Çoğu durumda, birincil infeksiyon erken yaşlarda ortaya çıkar ve asemptomatiktir. SON alıcıları, ya nakil sonrası immünosüpresyonla kolaylaştırılan latent bir infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde ya da donör kaynaklı bulaşma nedeniyle birincil infeksiyon veya süperinfeksiyon şeklinde CMV infeksiyonuna karşı özellikle duyarlıdır. CMV, SON alıcılarında "doğrudan" ve "dolaylı" etkiler gösterebilmektedir. CMV'ye atfedilebilen doğrudan etkiler, viral replikasyon, sitopatik etki ve organ yayılmasından kaynaklanan klinik semptomları ifade eder. CMV hastalığı genellikle viral sendrom ve kolit, hepatit, pnömonit, özofajit ve daha nadiren retinit veya miyokardit olarak ortaya çıkabileceği uç organ hastalığı olarak sınıflandırılır. CMV replikasyonu ile ilişkili dolaylı etkiler (düşük seviyelerde bile) viral konak tepkilerinden kaçınma kapasitesi ve immünomodülasyonla ilişkili olacaktır, bu da proinflatuar sitokin salınımı, endotel hücre hasarı ve hızlanmış vaskülopatiyeye neden olur. CMV ile ilişkili bu dolaylı etkiler *Pneumocystis jirovecii* gibi fırsatçı infeksiyonlar, pnömoni, invazif fungal hastalık, aterotrombotik olaylar ve en sonunda graft kaybı olmak üzere çok sayıda komplikasyonla ilişkilendirilmiştir.

En yüksek riske sahip alıcılar, seropozitif bir donörden (D+/R- grubu) organ alan seronegatif kişilerdir, çünkü bu hastalarda önceden var olan CMV'ye özgü hücresel bağışıklık yoktur. CMV viremi ve hastalığının insidansı yeterli antiviral profilaksi olmadığında nakilden sonraki üç ayda sırasıyla %90 ve %50-65'dir. Bunun aksine, seronegatif bir donörden (D-/R-) seronegatif alıcılar, ilk yılda %1 ila %2 arasında değişen insidans oranlarıyla CMV hastalığı açısından en düşük riske sahiptir. Seropozitif alıcılar (R+) arasında CMV viremi ve hastalık oranları sırasıyla %40-60 ve %5-6'dır, ancak donörden bulaşan farklı bir suşla süperinfeksiyon nedeniyle D+/R+ kategorisi, D-/R+ hastalarından daha yüksek bir riske sahiptir. Akciğer ve ince barsak nakli alıcılarında yüksek miktarda lenfoid doku nedeniyle insidansı yüksektir. İnfeksiyonun önlenmesinde iki ana strateji kullanılabilir. Evrensel profilaksi, nakil sonrası CMV'ye karşı aktiviteye sahip bir antiviral ilacın sürekli uygulanmasına dayanırken, önleyici tedavi, CMV antijenemisinin veya tercihen CMV DNAmisinin önceden belirlenmiş bir programa göre izlenmesini ve aksi takdirde asemptomatik bir alıcıda viral yük belirli bir eşiği aştığında antiviral ilaçların başlatılmasını gerektirir. Her iki durumda da tercih edilen ilaçlar gansiklovir ve onun oral L-valil ester ön ilacı valgansiklovirdir.

EBV

EBV, asemptomatik kişilerin solunum sekresyonlarıyla yayılan *Gammaherpesvirinae* alt ailesine ait bir herpes virüsüdür. Birincil EBV infeksiyonlarının çoğu yaşamın ilk yıllarında meydana gelir ve genellikle subklinitir. Yetişkinlerin yaklaşık %90-95'inde EBV nükleer antijenine (EBNA) karşı spesifik IgG antikorları bulunur. Herpes virüsü ailesinin çoğu üyesi gibi birincil infeksiyondan sonra yaşam boyu latentlik sürer ve bozulmuş T hücresi bağışıklığı varlığında reaktif olur. EBV ile infekte B hücreleri, SON alıcılarında belirli gen transkripsiyon programlarının aktivasyonu ile lenfoproliferatif blastlara dönüşebilir ve bu da nakil sonrası lenfoproliferatif hastalığa (PTLD) yol açabilir. Bu, tüm transplant sonrası de novo malignitelerin beşte birini oluşturan ve %50'ye yakın mortalitesi olan bir komplikasyondur. EBV viral yükü, tüm EBV seronegatif alıcılarda nakil sırasında tam kan veya plazma örneklerinde rutin olarak izlenmelidir. EBV D+/R- hastalar mümkünse EBV DNAmisi tespit edilene kadar, nakil sonrası 1 yıl boyunca haftalık veya iki haftada bir izlenmelidir. Tedavi başarısı erken evrede hızlı tanıya dayanır. Viral yük artışı (başlangıç seviyesinde on kattan fazla veya $>1 \log_{10}$ kopya/mL) olan veya mononükleoz benzeri hastalık veya lenfoproliferatif sendromu düşündüren kalıcı semptom ve bulguların varlığında asemptomatik alıcılarda tedavi düşünülmelidir. Ayrıca EBV DNAmi saptanamayan hastalarda da PTLD gelişebilir. Tedavi immünoşüpresyonun azaltılması, lokalize hastalığın cerrahisi veya lokal radyoterapi, rituksimab monoterapisi ve kemoterapi gibi çeşitli yaklaşımların bir kombinasyonunu içerir. İmmünoşüpresyonun azaltılması için ortak bir öneri olmasa da kalsinörin inhibitörlerinin (siklosporin veya takrolimus) dip seviyelerinde %25-50 oranında bir azalma ve antimetabolit ajanların (azatioprin veya mikofenolik asit) kesilmesi önerilir.

HSV 1 ve HSV 2

Yetişkin SON alıcılarında HSV-1 ve/veya HSV-2 için seropozitiflik oranı yüksektir. Bununla birlikte, nakil olmayan popülasyona kıyasla HSV reaktivasyonu yüksek, komplikasyonlar ciddi ve antiviral tedaviye yanıt zayıftır. Seropozitif alıcıların profilaksisinde asiklovir, valasiklovir veya famsiklovir nakil sonrası en az 1.ay boyunca verilmelidir. Klinik şüphe ortaya çıkar çıkmaz tedaviye başlanmalıdır. Sınırlı mukokutanöz hastalıkta lezyonların tam remisyona kadar ve en az 5-7 gün boyunca oral asiklovir, valasiklovir veya famsiklovir, kritik hastalarda ise IV asiklovir verilmelidir. Yaygın mukokutanöz hastalık, viseral infeksiyon (örn. hepatit) veya MSS tutulumu vakalarında, 14 gün boyunca her 8 saatte bir 10 mg/kg IV asiklovir gerekir (MSS tutulumu varlığında 21 günlük bir kür önerilir). Şiddetli HSV hastalığı vakalarında immün baskılanmanın azaltılması düşünülmelidir.

HHV 8

HHV-8 infeksiyonu oranları coğrafi bölgeye göre değişir. Seropozitiflik Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Asya'da %0 ila %5 iken Afrika'nın bazı bölgelerinde ise %50'den fazladır. Birincil infeksiyondan sonra, reaktivasyonlarla kesintiye uğrayan latent bir faz sergiler. HHV-8 öncelikle oral veya cinsel yolla bulaşır ancak transfüzyonla da bulaş mevcuttur. Endemik bölgede yaşamak ya da donörün o bölgede olması nakil sonrası HHV-8 ile ilişkili hastalık riskini artırır. Hastalık genellikle nakilden sonra ortalama 30.ayda (3 - 124 ay aralığında) ortaya çıkar. B hücrelerini, makrofajları, endotel hücreleri ve epitel hücrelerini infekte ederek Kaposi sarkomu, primer lenfoma ve Castleman hastalığına neden olur. Ayrıca ateş, pansitopeni, kemik iliği yetmezliği, hemofagositik sendrom ve transplantasyon sonrası klonal gammopati gibi neoplastik olmayan süreçlere de neden olabilir. Gansiklovir, foskarnet ve sidofovirin in vitro aktivitesi olmasına rağmen etkinlikleri kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte, tedavinin temel taşı immün baskılanmanın azaltılmasıdır. Antitümör etkileri nedeniyle kalsinörin inhibitöründen mTOR inhibitörüne geçiş düşünülebilir. Hastalığın yaygınlığına bağlı olarak intralezyonel kemoterapi, radyasyon tedavisi, cerrahi veya sistemik kemoterapi gerekebilir. Donörlerin rutin serolojik taraması yapılmamaktadır, endemik bölgelerde nakil öncesi HHV-8 risk sınıflandırması yapılmasının fayda sağlayacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schnitzler MA, Skeans MA, Axelrod DA, Lentine KL, Tuttle-Newhall JE, Snyder JJ, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: economics. Am J Transplant. 2015;Suppl.:1–24.
2. Helmuth ME, Liu Q, Turenne MN, Park JM, Oguntimein M, Dutcher SK, et al. Sec- ular trends in the cost of immunosuppressants after solid organ transplantation in the United States. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:421–30.
3. Sen A, Callisen H, Libricz S, Patel B. Complications of solid organ transplantation: cardiovascular, neurologic, renal, and gastrointestinal. Crit Care Clin. 2019;35:169–86.
4. Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. Clin Microbiol Infect. 2014;Suppl.:4–9.
5. Deziel PJ, Razonable R. Anti-infective chemoprophylaxis after solid-organ transplantation. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14:469–79.
6. Danziger-Isakov L, Kumar D. AST ID Community of Practice Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the Ameri- can society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019:e13563,
7. Hakimi Z, Aballea S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Bur- den of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transpl Infect Dis. 2017;19(5):10.1111/tid.12732.
8. Llaurador G, McLaughlin L, Wistinghausen B. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. Curr Opin Pediatr. 2017;29:34–40.
9. Pergam SA, Forsberg CW, Boeckh MJ, Maynard C, Limaye AP, Wald A, et al. Herpes zoster incidence in a multicenter cohort of solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2011;13:15–23.
10. Chiereghin A, Barozzi P, Petrisli E, et al. Multicenter prospective study for & laboratory diagnosis of HHV8 infection in solid organ donors and transplant recipients and evaluation of the clinical impact after transplantation. Transplantation 2017; 101:1935 – 1944.

ROTAVİRUS AŞILAMASI VE SONUÇLARI

Prof. Dr. Derya ÖZTÜRK-ENGİN

Sancaktepe Şehit Prof Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Rotavirüs, reoviridae ailesinden zarfsız çift sarmallı, RNA virüsüdür. Aşı öncesi dönemde dünya çapında bebeklerde ve çocuklarda şiddetli akut gastroenteritin en yaygın nedeni olarak bilinmektedir (1). Rotavirüs çocuklar arasında oldukça bulaşıcıdır. Çoğu çocuk, yaşamının ilk yıllarında birkaç rotavirüs enfeksiyonu atağı yaşar (2). İlk kez 1973 yılında ortaya çıkan bir salgında, şiddetli ishali olan çocukların duodenum biyopsi örneklerinde ve dışkı örneklerinde virüs parçacıkları tanımlanmıştır (3).

Rotavirus gastroenteritinin patogenezinde barsak epitelinde nekroz, elektrolit, sıvı ve besinlerin malabsorbsiyonu, NSP4 enterotoksin ve diğer viral proteinlerin doğrudan etkisi, enterik sinir sisteminin aktivasyonu yer almaktadır (3).

Küçük çocuklarda rotavirüs enfeksiyonu riski daha yüksektir. Altı ay ile iki yaş arasındaki aşılanmamış çocuklar, endemik ülkelere seyahat edenler, bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler, yaşlılar, rotavirus gastroenterili çocuklara bakan yetişkinler, uzun süreli bakım tesislerinde kalanlarda rotavirus enfeksiyonu riski artmaktadır. Fekal-oral yol, kirli eller, yüzeyler ve nesnelere temas, kirli su tüketimi ve solunum yoluyla bulaş olabileceği bildirilmektedir (4,5).

Rotavirüs gastroenteritinde inkübasyon süresi 1-3 gündür. Kusma, sulu, kansız ishal, ateş yüksekliği görülebilmekte, şiddetli vakalarda dehidratasyon, nöbetler ve ölüm oluşabilmektedir. Hastaların semptomlardan 48 saat önce bulaştırıcı olduğu bildirilmektedir (5). Tanıda virüs kültürü, enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA), immünokromatografi, lateks aglütinasyonu, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri kullanılmaktadır (6).

Biri monovalan human rotavirüs aşısı (HRV, Rotarix) ve diğeri pentavalan human-bovine reassortant rotavirüs aşısı (PRV, RotaTeq) ABD’de kullanım onayı almıştır. HRV için ağız yoluyla 2 ve 4. ayda olmak üzere iki doz, PRV için 2, 4 ve 6. ayda olmak üzere üç doz şeklinde uygulanması önerilmektedir (7).

Yaşamın ilk yılında rotavirüs aşısı yapılan bir bebek için şiddetli rotavirüs hastalığına ve hastaneye yatışa karşı %85-%98, herhangi bir şiddetteki rotavirüs hastalığına karşı %74-%87 koruma sağlandığı bildirilmektedir (7).

2000 ile 2012 yılları arasında 1201458 akut gastroenterit tanılı 5 yaşından küçük çocukların hastane yatışları incelenmiş; bunların 199812’sinde (%17) rotavirüsün etken olduğu belirlenmiştir. Aşıdan sonraki dönemde ise rotavirüs nedeniyle hastane yatış oranları 2008’de %70, 2009’da %63, 2010’da %90, 2011’de %79, 2012’de %94 oranında azaldığı belirlenmiştir (8).

Aralık 2022 -Şubat 2023 arasında Uganda’da yapılan bir çalışmada ise akut sulu ishali olan 3-24 ay arası 268 çocuk değerlendirilmiş, rotavirüs testi %15,7’sinde pozitif bulunmuştur. Çocukların %66,7’sinde dehidratasyon bulguları olduğu saptanmıştır. Erkek çocuklarda, 12 ayın altındakilerde, ishali olan başka bir kişiyle aynı evde kalanlarda, su kaynağı olarak kuyu kullananlarda daha fazla pozitiflik saptanmıştır. Rotavirüs aşılama sonrasında sonraki dönemde önceki döneme göre hastalığın üç kat daha az görüldüğü belirtilmiştir (9).

Rotavirüs aşısına bağlı yan etkiler arasında huzursuzluk, sinirlilik, öksürük, burun akıntısı, ateş, iştahsızlık ve kusma yer almaktadır. Aşıya bağlı intususepsiyon oldukça nadir olup, 100.000’de 0.7-7.3 olarak bildirilmektedir (10)

Rotavirüs aşılı dünyada çok sayıda ülkede güvenli ve etkili bir şekilde uygulanmaya devam etmektedir. Akut gastroenteritin önemli etkenlerinden biri olan rotavirüse karşı bağışıklama hem çocuk sağlığına hem sağlık bakım maliyetine önemli katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003 May;9(5):565-72.
2. Guzel M, Akpınar A, Kılıç MB. Prevalence of Rotavirus-Associated Acute Gastroenteritis Cases in Early Childhood in Turkey: Meta-Analysis. *Children (Basel).* 2020 Oct 2;7(10):159.
3. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O'yan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Nov 9;3:17083.
4. Ali KB, Gadzama GB, Zailani SB, Mohammed Y, Daggash BB, Yakubu YM, Sadiq BA, Baba SA, Usman KM. *Nigerian Journal of Medicine* 2022;31(1):35-40.
5. Dennehy PH. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2000;19 (10): S103–105.
6. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rotavirus-infection> (erişim tarihi 25.08.2024)
7. <https://www.cdc.gov/rotavirus/hcp/vaccine-considerations/index.html>
8. Leshem E, Tate JE, Steiner CA, Curns AT, Lopman BA, Parashar UD. Acute gastroenteritis hospitalizations among US children following implementation of the rotavirus vaccine. *JAMA.* 2015 Jun;313(22):2282-4.
9. Laker G, Nankunda J, Melvis BM, Kajoba D, Nduwimana M, Odong RJ, Edyadu I. Prevalence and factors associated with rotavirus diarrhea among children aged 3–24 months after the introduction of the vaccine at a referral hospital in Uganda: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2024; 24: 358.
10. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, Santosham M, Steele AD. Rotavirus vaccination and intussusception – Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Oct; 12(10): 2580–2589.

NOROVİRUS: TÜRKİYE'DE DURUM

Doç. Dr. Sevim MEŞE

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

“Bu yıl aramızdan erken olarak ayrılan değerli Hocam Prof. Dr. Osman Şadi Yenen’i saygıyla anıyorum.”

Norovirus (NoV) dünya çapında akut gastroenterit (AGE)’in ana viral etkenlerinden biridir. Daha çok kış aylarında görülen NoV enfeksiyonu bulantı, kusma, ishal ve mide krampları gibi semptomlar ile seyreder. Fekal-oral yolla, kirlenmiş gıda/su ve aerosolize kusmuk yoluyla bulaşır. Hızlı bulaşma özelliği ile okul, kışla, hastane, gemi gibi kalabalık yaşam alanlarında salgınlara neden olur. Her yaş grubunu etkilemekle birlikte küçük çocuklar, yaşlılar ve immun sistemi baskılanmış bireylerde komplikasyonlara yol açarak ölümcül olabilir. Düşük gelirli ülkelerde, şiddetli ishal ve dehidrasyonun bir sonucu olarak çocuklar arasında NoV kaynaklı AGE’den ölümler yaygındır; yüksek gelirli ülkelerde ise ölümler daha az sıklıkta meydana gelir ve sepsis, kardiyak hastalıklar, malnütrisyon gibi komplikasyonlar ile yaşlılarda görülür.

Zarfsız, pozitif iplikli bir RNA virusu olan NoV, ikizohedral kapsid yapısına sahiptir. Ana kapsid proteini VP1 ile minör protein VP2 arasındaki etkileşim, virusun bütünlüğünü ve stabilitesini koruma, konak hücrelerini enfekte etme ve immun yanıtta kaçma yeteneğini etkilemek için gereklidir. NoV’un genomu, her biri virusunun yaşam döngüsü için gerekli proteinleri kodlayan üç açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) içerir. Genomun 5’ ucuna kovalent olarak bağlı Vpg proteini translasyonun başlatılmasında görevli iken, 3’ ucundaki poli-A kuyruğu RNA stabilitesini sağlar. NoV’lar VP1 gen dizisinin filogenetik analizine dayalı olarak 10 genogrup olarak sınıflandırılır. Ancak insanlarda enfeksiyon yapan en yaygın genogruplar GI ve GII’dir. GI içerisinde 9 farklı genotip tanımlanmıştır ve genellikle küçük salgınlarla ilişkili olmakla birlikte geniş çaplı salgınlara da meydana gelebilir. GII, daha fazla çeşitlilik gösterir ve en az 27 genotip içerir. GII.4, en yaygın ve en sık salgınlara ilişkilendirilen genotiptir. GII.4’un zamanla mutasyona uğraması sonucunda farklı varyantları ortaya çıkmıştır (örneğin, GII.4 Sydney, GII.4 New Orleans).

Oral yol ile alınan NoV mide asiditesine dayanıklı özelliği sayesinde kolaylıkla intestinal sisteme geçer ve ince bağırsak epitel hücrelerini hedef alır. Ancak enfeksiyon sırasında NoV’un farklı hücre grupları ile etkileşime girebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Farelerde enfeksiyon oluşturan MNoV (murine norovirus), ince bağırsakta “tuft” hücreleri tarafından ekspres edilen CD300LF türe özgü reseptörü aracılığı ile spesifik bir tropizm göstermiştir. CR6 gibi kalıcı MNoV türlerinin “tuft” hücre tropizm ile kronik enterik enfeksiyon oluşturduğu belirlenmiştir. NoV’un insanlarda “tuft” hücrelerini de etkileyip etkilemediği henüz araştırılmamıştır. Ancak insanlarda NoV’un “tuft” tropizmini açığa çıkarmak aynı zamanda immun yanıtta kaçış mekanizması ve persistan enfeksiyon oluşumu yönünde öngörü sağlayacaktır. MNoV’un B hücre hatlarında replike olduğu gösterilmiş olsa da, insanlarda immun sistem hücreleri için in-vivo replikasyonu destekleyen kanıtlar yeterli değildir. İnsanlarda NoV için özel bir protein reseptörü henüz tanımlanmamış olsa da, virusun histo-kan grubu antijenlerine (HBGA’lar) bağlandığı bilinmektedir. Bunlar, eritrositlerin ve mukozal epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan karbonhidratlardır ve salgısal durumu belirleyen Fucosyltransferaz-2 (FUT2) enzimi ifade edildiğinde tükürüğe ve diğer sıvılara da salgılabılır. Salgısal fonksiyonu olan FUT2 enzimini ifade etmeyen bireyler belirli NoV genotiplerine karşı direnç gösterir.

Birçok vakada, özellikle hafif semptomlar için tanısal test gerekli olmayabilir. Ancak, sağlık hizmeti sağlayıcıları hastanın şiddetli semptomları varsa veya bir salgının parçasıysa laboratuvar testlerini düşünebilir. Kaplan kriterleri, laboratuvar testinin mümkün olmadığı durumlarda NoV salgınlığının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bu kriterlerin kapsamında; semptom gösteren vakaların yarısından fazlasında kusma, ortalama 24-48 saatlik kuluçka süresi,

hastalığın yaklaşık 12-60 saat sürmesi ve dışkı kültüründe herhangi bir bakteriyel patojen izole edilmediği durumlar vardır. NoV enfeksiyonlarının tanısı için kullanılan testler viral RNA veya antijeni saptamaya odaklanır. Bu testler tüm halk sağlığı laboratuvarlarında ve birçok klinik laboratuvarında mevcuttur. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olduğu için viral RNA'nın saptanmasında çoğunlukla ters transkripsiyon gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) analizleri tercih edilir. Son zamanlarda, birden fazla gastrointestinal patojenin tespiti için çeşitli ticari çoklu platformlar son zamanlarda, birden fazla gastrointestinal patojenin tespiti için çeşitli ticari platformlar kullanıma sunulmuştur. Genogrup I ve II NoV'leri saptayabilen bu çoklu testlerin duyarlılığı qPCR ile aynı aralıktadır.

Her yıl tüm dünyada tahmini olarak 685 milyon NoV vakası görülürken, bunların 200 milyonu 5 yaş altı çocukları kapsar. NoV'un hastalık yükü önemlidir; yaklaşık 50.000'i çocuklarda olmak üzere yıllık ölüm sayısı 200.000 olarak bildirilmektedir. Daha çok düşük gelirli ülkeleri etkilemekle birlikte toplumdaki insidans oranları her yaşta 1000 kişi-yılda 12,5 ila 60 arasında değişmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada, toplum insidansı 1000 kişi-yılda 68,9 olarak bulundu ve en yüksek oranlar 5 yaş altı çocuklarda (1000 kişi-yılda 152,1) ve 65 yaş üstü yetişkinlerde (1000 kişi-yılda 75,8) olarak bildirilmiştir. NoV'un sağlık hizmetleri maliyetleri ve ekonomik kayıplar nedeniyle küresel olarak 60 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir.

Küresel bir sorun olan NoV kaynaklı enterit vakaları için 1999'dan beri 13 Avrupa ülkesindeki virologlar ve epidemiyologlardan oluşan bir gözetim ağı (FBVE; Food-borne viruses in Europe network) kapsamında NoroNet kuruldu. NoV'un genetik çeşitliliğinin artması ile birlikte, Avrupa, Asya, Okyanusya ve Afrika'daki araştırmacılar ve halk sağlığı ekipleri, NoroNet sürveyans sistemine katkıda bulunarak 2005'ten 2016'ya kadar NoV'un moleküler epidemiyolojisini sistematik olarak takip ettiler. Bu gönüllü iş birliği dört kıtada 22 ülkeyi kapsayacak şekilde büyüdü. NoroNet kapsamında 2005-2016 yılları arasında toplanan 16.000'den fazla NoV dizisinin moleküler epidemiyolojik analizleri yapılmıştır. Küresel olarak GII.4 genotipinin yaygın olduğu belirlenmiştir. Asya'daki çalışmalar, 2014'ün sonlarında ve sonrasında baskın olarak GII.4'ten yeni GII.17 Kawasaki genotipine doğru büyük bir değişim olduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde AGE vakaları için 2005 yılında Mayıs-Ekim ayları arasında haftalık sürveyans başlatılmış, 2010 yılında ise tüm yıl boyunca Türkiye genelinde günlük sürveyansa geçilmiştir. İl sağlık müdürlükleri, gastroenterit şüphesi olan salgınları bildirmek için çevrimiçi bir olay bildirim sistemi kullanmaktadır. Bu sistem, sağlık merkezlerinden gastroenterit ile ilgili Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kodlarının elektronik veri kümeleri aracılığıyla vakaların gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak tanıyan AGE Sendromik Sürveyansının bir parçasıdır. Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı'nın Erken Uyarı ve Müdahale Birimi bu gözetim sistemini yönetmektedir. Vaka sayılarındaki anormallikleri tespit etmek için kısa ve uzun vadeli baz çizgilerine dayalı farklı sinyal kategorileri (C1, C2, C3 ve C4) kullanır.

Türkiye'de 2008 yılından itibaren yaygın olarak NoV salgınları bildirilmekle birlikte ilk pilot çalışma 2006-2007 yılları arasında hastane yatışı olan çocuklarda yapılmıştır. Kocatepe Üniversitesi Pediatri Kliniğinde yatan AGE'li çocuklardan alınan 88 dışkı örneğinde, 2 farklı qPCR testi ile %17 oranında NoV saptanmıştır. Bu çalışmada Filogenetik analiz ile suşların çoğu GIIB/Hilversum olarak karakterize edilirken, bir suşun 2006 yılında dünya yaygın görülen GII.4/2006a varyantına ait olduğu belirlenmiştir. Başka bir suş ise nadir görülen GII.6 olarak saptanmıştır. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RHSM) Viroloji Laboratuvarında 2008 yılındaki NoV salgını için daha çok İç Anadolu bölgesinden örneklerle yapılan ELISA ve qPCR test sonuçlarına göre sırasıyla %26 ve %33 pozitiflik elde edilmiştir. NoV RNA saptanan örneklerin, %69.2 oranında GI, %30.8 oranında GII genogrup ailelerine ait olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki bir ABD askeri tesisinde 2009 yılında meydana gelen NoV salgınında GII genogrupunun baskın olduğu belirlenmiştir. Filogenetik analizler birden fazla ve nadir olan genotiplerin (dört vakada GII.8 izolatu, üç vakada GII.15, iki vakada GII.9 ve bir vakada GII.10) NoV dolaşımında olduğunu göstermiştir.

Türkiye'de 2010 yılında Isparta'da yaşanan NoV salgınında 1482 hasta AGE semptomları ile sağlık kuruluşuna

başvurmuştur. RSHM'ye gönderilen 9 dışkı örneğinin 6'sında norovirus tespit edilmiştir. Bunlardan 5'i genogrup GII.1 ve bir örnek ise genogrup GI olarak belirlenmiştir. Şehir şebeke sularında NoV saptanmamıştır. Bu salgında hastaların tümü ayaktan tedavi görmüş ve 13 günde koruyucu önlemler ve eğitici faaliyetler ile salgın kontrol altına alınmıştır. Çanakkale ve Erzurum bölgelerinden 2012-2013 döneminde bildirilen qPCR ile bildirilen NoV pozitifliği sırası ile %17.4 ve %20.1 oranlarında bulunmuştur. Her iki bölgede de ağırlıklı olarak GII ve bir tane GI genogrupları belirlenmiştir. Ayrıca Erzurum bölgesinde bir örnekte G1V.1 genotip saptanmıştır. Göktaş ve ark. tarafından İstanbul'da bir özel laboratuvara Ocak 2015-Eylül 2016 döneminde gönderilen AGE vakalarının dışkı örneklerine çoklu qPCR test uygulanarak enterik patojenlerin araştırılması sonucunda bakteriyel, paraziter ve viral etkenler sırası ile %31.6, %5.5, %3.1 oranlarında belirlenmiştir. Saptanan 15 viral etkenin 11'i NoV, 4'ü astrovirus olarak bildirilmiştir. Kırdar ve ark. tarafından 2017 yılında qPCR ile NoV pozitifliği %13 olarak bildirilmiştir. Tüm pozitif vakaların GII genogrubuna ait olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar NoV pozitif vakaların yaş dağılımını 0-5, 6-17 ve >18 yaş grupları için sırasıyla %8.7, %2.2 ve %2.2 olarak belirlemişlerdir.

Artık mültipleks sistemlerin kullanılmaya başlanması ile birlikte 2018 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Yeşiloğlu ve arkadaşları tarafından, hiçbir bakteriyel patojen saptanmayan 184 dışkı örneğinde enterik viruslar çoklu panel ile araştırılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda 14 (%7.6) hastada NoV, 30 (%16.3) hastada rotavirus, 5 (%2.7) hastada sapovirus, 2 (%1) hastada astrovirus ve 1 (%0.5) hastada adenovirus saptanmıştır. Bu çalışmada birinci sıklıkta rotavirus ikinci sıklıkta ise NoV olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar iki hastada rotavirus ile birlikte sapovirus saptandığını bildirerek çoklu enfeksiyonlara dikkat çekmişlerdir. Şahin ve arkadaşları son yıllardaki (2019-2022) AGE vakalarının etkenlerini sendromik test kullanarak değerlendirdikleri çalışmada çarpıcı sonuçlar elde etmişlerdir. İmmun sistemi baskılanmış hastaların da dahil olduğu bu çalışmada 340 örneğin 121 (%35)'inde bir etken saptanmıştır. Pozitif örneklerin bakteri, virus ve parazit oranları sırası ile %30, %6 ve %2 olarak belirlenmiştir. Tüm örnekler arasında viral etkenlerin %3.5'ini NoV, %1.2'sini rotavirus, %0.6'sını astrovirus, %0.6'sını sapovirus ve %0.3'ünü adenovirus pozitifliği oluşturmaktadır. NoV, viral etkenler arasında %57.1 oranı ile en sık görülen viral etken olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada immün sistemi baskılanmış kişilerde %27 pozitiflik ve %9.8 oranında viral etken saptanmıştır. İmmunosupressif hastalarda da en sık viral etken %81.8 oranı ile NoV, ikinci sıklıkta (%18.2) rotavirus saptanmıştır. İmmunosupressif hastalarda astrovirus, sapovirus veya adenovirus saptanmamıştır.

Her ne kadar Türkiye'de NoV kaynaklı ölüm vakaları bildirilmemiş olsa da, virusun genetik çeşitliliği nedeniyle her yıl farklı genotipler ile salgınlar orta çıkarak özellikle çocuk, yaşlı ve immunosupressif bireyleri etkilemektedir. Bu nedenle ülkemizin de dahil olduğu küresel işbirliği çerçevesinde NoV'un moleküler süreyansı ve elde edilen verilerin paylaşılması önem arz eder.

Kaynaklar

1. Carlson KB, Dilley A, O'Grady T, Johnson JA, Lopman B, Viscidi E. A narrative review of norovirus epidemiology, biology, and challenges to vaccine development. *NPJ Vaccines*. 2024 May 29;9(1):94. doi: 10.1038/s41541-024-00884-2. PMID: 38811605; PMCID: PMC11137017.
2. Lucero Y, Matson DO, Ashkenazi S, George S, O'Ryan M. Norovirus: Facts and Reflections from Past, Present, and Future. *Viruses*. 2021 Nov 30;13(12):2399. doi: 10.3390/v13122399. PMID: 34960668; PMCID: PMC8707792.
3. Altindis M, Bányai K, Kalayci R, Gulamber C, Koken R, Yoldas Y, Aykurt P, Martella V. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006-2007. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(9):685-8. doi: 10.1080/00365540903071342. PMID: 19544225.
4. Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. Türkiye'de 2008 yılında ortaya çıkan ilk norovirus salgınının laboratuvar

sonuçlarının değerlendirilmesi [Evaluation of laboratory diagnosis of the first norovirus outbreak in Turkey in 2008]. Mikrobiyol Bul. 2008 Oct;42(4):607-15. Turkish. PMID: 19149082.

- Ahmed SF, Klena JD, Mostafa M, Dogantemur J, Middleton T, Hanson J, Sebeny PJ. Viral gastroenteritis associated with genogroup II norovirus among U.S. military personnel in Turkey, 2009. PLoS One. 2012;7(5):e35791. doi: 10.1371/journal.pone.0035791. Epub 2012 May 11. PMID: 22606235; PMCID: PMC3350499.
- Sözen H, Gönen I, Beydilli H. An outbreak of norovirus gastroenteritis in a county in Turkey Journal of Microbiology and Infectious Diseases. 2014; 4 (1): 26-29.
- Aksu A and Akçalı A. Detection of norovirus infections in Canakkale with ELISA and RT-PCR. Cukurova Med J 2016;41(3):533-538
- Tmurkan MÖ, Aydın H, Aktaş O. Frequency and molecular characterization of human norovirus in Erzurum, Turkey. Turk J Med Sci (2017) 47: 960-966
- Göktaş Ş, Gökmen A.A, Şamlıoğlu P. Akut Gastroenterit Etkenlerinin Moleküler Yöntemlerle Saptanması. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2017; 9(1): 21-25.
- Kırdar S, Başara T, Kurt Ömürlü İ. Prevalence and Genetic Diversity of Norovirus in Acute Gastroenteritis Cases in the Southwest Province of Turkey. Balkan Med J. 2022 Mar 14;39(2):153-156. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2021.2021-8-22. PMID: 35330567; PMCID: PMC8941221.
- Yeşiloğlu C, Öngen B. İshalli Hastalarda Norovirus Sıklığının ve Farklı Tanı Yöntemlerinin Duyarlılıklarının Belirlenmesi [Determining the Prevalence of Norovirus Infection in Diarrheal Patients and Evaluation of Different Diagnostic Methods]. Mikrobiyol Bul. 2022 Jan;56(1):59-67. Turkish. doi: 10.5578/mb.20229906. PMID: 35088960.
- E. A. Şahin Et Al. , "Detection Of Viral Agents Causing Gastroenteritis By Multiplex Pcr Method In Patients; Norovirus, Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus, Sapovirus," ESCV 2023 25. Annual Conference of the European Society for Clinical Virology , Milan, Italy, pp.22, 2023

KRONİK HEPATİT B'DE ANTİVİRAL TEDAVİ KESİLEBİLİR Mİ?

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Kronik hepatit B (KHB) tedavi edilmediğinde, karaciğer kanseri (HSK) ve siroz ile komplike olabilen ciddi bir karaciğer hastalığıdır. Viral replikasyon ve karaciğer hasarı aynı anda var olan tüm hastaların tedavi edilmesi gereklidir. KHB için tedavi endikasyonu; HBeAg negatif ya da pozitif, HBV DNA>2000IU/ml ve serum ALT değeri normalin üzerinde, karaciğerde hafif/orta nekroinflamasyon ve fibrozu olan tüm hastalar olarak belirlenmektedir. Tedavide güncel öneri, seçilmiş hastalarda pegile interferonlar ve oral antiviral nükleozid/nükleotid analogu (NA) ilaçlar olup entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF) önerilen ilk seçenek ilaçlardır (1).

KHB hastalarında tedavi başlama kriterleri ve ilk seçenek tedaviler net olarak belirlenmiş olmakla birlikte, oral antiviral tedavi başlanan hastalarda, tedavi süresi hakkında kesin bir fikir birliği yoktur. Tedavi başlandığında sirotik olan hastalarda, tedavi HBsAg kaybı/serokonversiyonu olana kadar sürdürülmelidir. Tedavi başlandığında HBeAg pozitif ve sirozu olmayan hastalarda, HBV DNA'nın saptanamaz düzeylerde olması koşulu ile, HBeAg kaybolup anti-HBe pozitifliği elde edildikten bir yıl sonra tedavi sonlandırılabilir. Ancak HBeAg negatif hastalarda, HBsAg kaybı elde edilene kadar tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir. Nonsirotik ve tedavi başlandığında HBeAg negatif olan hastalarda, en az 3 yıldır devam eden HBV DNA negatifliği varsa tedavinin sonlandırılabilirliği önerilmekte birlikte, bu grup hastalarda, HBsAg kaybı görülmeden tedavi sonlandırıldığında, izlem süresi ve hasta özelliklerine göre değişimle birlikte, %20-%70 oranında virolojik relaps (VR) olasılığı vardır (1,3). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, bu VR'in kabul edilebilir olduğu, VR sonrasında hafif biyokimyasal relaps gelişen ancak karaciğer yetmezliğine gitmeyen hastalarda, yeniden tedaviye başlamadan takip edildiğinde HBsAg negatifliğinin oluşabileceği bildirilmektedir (4-6).

NA ile tedavi edilen hastalarda tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, TDF ve ETV için 10 yıllık, TAF için ise 5 yılda, hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hastalarda HBV DNA baskılanması %90'ların üzerindedir. HBsAg klirensi ise HBeAg pozitif hastalarda 7-10 yıllık ETV tedavisi ile %4, 10 yıllık TDF tedavisi ile %3 ve 5 yıllık TAF tedavisi ile %1 olarak bildirilmektedir. Ancak HBeAg negatif hastalarda NA ile HBsAg kaybı çok daha nadir görülmektedir (1-3). Buna karşılık HBe Ag negatif hastalarda, NA tedavisi uygun koşullarda kesildiğinde, hasta özellikleri ve tedavi süresi ile değişimle birlikte ve dört yıla kadar uzanan takiplerde % 7- %54 arasında değişen oranlarda HBsAg negatifliğinin elde edildiği bildirilmektedir Ancak tedavi kesilen hastalarda %15-%100 oranında virolojik relaps, %20 civarında da biyokimyasal relaps gelişmektedir. Hastaların az bir kısmında HBV enfeksiyonu reaktivasyonu ile akut karaciğer yetmezliği gelişip mortalite de gelişebilir. Bu nedenle hangi hastada tedavi kesileceğinin belirlenmesi ve relapsların nasıl izleneceği ve ne zaman yeniden tedavi başlanması gerektiği çok önemlidir. Ve ne yazık ki henüz bu konularda kesin bir belirleyici mevcut değildir. Deneyimli merkezler dışında tedavi kesilmesi önerilmez (7).

Bugün için tedavi kesme kararında kullanılan ve üzerinde en çok araştırılma yapılan belirleyiciler, tedavi süresi, karaciğer histolojisi ve viral yüküdür. Sirotik hastalarda ve HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyonu olmadığı sürece tedavinin kesilmesi önerilmez. Tedavi kesildiğinde, en az 3 yıldır HBV DNA negatifliği olması önerilmekte; tedavi kesildiği anda hastanın HBV DNA negatif geçirdiği süre arttıkça da takiplerde HBsAg negatifleşme olasılığının arttığı bildirilmektedir. Bir diğer belirleyici ise tedavi kesildiği anda HBsAg kantitatif değeridir; tedavi kesilirken HBsAg

<100 IU/ml olan hastalarda, takiplerde HBsAg negatifleşme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (6,7,8).

NA tedavisi kesilen KHB hastaları için, net bir yanıt olmayan bir diğer soru tedavi kesildikten sonra virolojik ya da biyokimyasal alevlenme olduğunda yeniden tedavinin ne zaman başlanması gerektiği sorusudur. Mevcut veriler ışığında, hasta asemptomatik bile olsa 10 kattan daha fazla ALT yüksekliği ortaya çıkarsa, en az iki laboratuvar testinde gösterilmiş ALT ve direkt bilirubin yüksekliği bir arada ise, ALT yüksekliği ile birlikte protrombin zamanı 2 saniyeden fazla uzamışsa, beş kattan fazla ALT yüksekliği en az 4 hafta sebat ediyorsa, ALT normalin 5 katına kadar artmış ve eşlik eden HBV DNA >20 000IU/ml değerleri en az 12 hafta sebat ediyorsa yeniden antiviral tedavinin başlanması önerilmektedir (9).

KAYNAKLAR

1. Demirtürk N, Köse A, Ural O ve ark. Kronik hepatit B infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu- 2023 Güncellemesi KLİMİK Derg 2023; 36(özel sayı-1):1-22.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.
3. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. Lancet 2023; 401:1039-52.
4. Liem KS, Fung S, Wong DK et al. Limited sustained response after stopping nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: results from a randomised controlled trial (Toronto STOP study). Hepatology 2019;68(12): 2206-13.
5. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Therapy 2015; 42:243-57.
6. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH et al. Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: an international, multicenter multiethnic cohort (RETRACT-B Study). Gastroenterol 2022; 162:757-71.
7. Korkmaz P, Demirtürk N. Infect Dis Clin Microbiol 2023;6(2):70-77.
8. Chen CH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Lee CM. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. Clin Microbiol Infect 2018;24:997-1003.
9. Van Bömmel F, Berg T. Risks and Benefits of Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Treatment: A Treatment Concept for Patients With HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. Hepatol Commun 2021;5(10):1632-48.

GÜNCEL TANI VE KÜR HEDEFLEYEN YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Doç. Dr. Pınar KORKMAZ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kütahya

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, dünya çapında kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Günümüzde kullanılan nükleos(t)id analogları (NA) ile etkin bir şekilde virolojik baskılanma sağlanmasına rağmen, hepatositlerdeki HBV genomunun kararlı epizomal formu olan kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA)'ya etkinliğin sınırlı olması sonucu kür oranı düşüktür (%3-5). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda tedavi ile nihai amacımız HBsAg kaybı olarak tanımlanan fonksiyonel küre ulaşılmasıdır. HBV kürü önündeki en önemli engel HBV replikasyonu için rezervuarların olması, antijen üretiminin devamı, doğal ve adaptif immün yanıtın hasarlanmasıdır.

cccDNA'nın sadece viryonlardan değil aynı zamanda hücre içi nükleokapsidlerden sürekli olarak devam eden iki kaynaklı döngüsü, uzun yarılanma ömrü, uzun yıllar süren NA ile tedavi sonrasında bile cccDNA konsantrasyonunun neden minimal olarak etkilendiğini açıklamaktadır. HBsAg'nin iki kaynaktan devamı, cccDNA'yı hedefleyen tedaviler ile cccDNA seviyesinin saptanamayan limitlere çekilmesi yanında bir diğer kaynak olan kromozoma entegre DNA'yı hedefleyen tedavileri de gerekli kılmaktadır. HBV'ye özgü immünitenin yeniden düzenlenmesi hepatosit döngüsünü arttırarak bunu mümkün kılabilir. Aynı zamanda gen düzenleme tedavileri (CRISPR-cas9, epigenetik düzenleyiciler) ile cccDNA ve entegre DNA'nın hedeflenmesi için geliştirilmesi gereken tedavi seçenekleridir. Hepatosite giriş inhibitörleri, cccDNA'yı hedefleyen tedaviler, HBV RNA'yı hedefleyen tedaviler [antisense oligonükleotidler (ASO)-small interfering RNA (siRNA)], kapsid düzeniği modülatörleri ve subviral partiküllerin hepatositten salınımını inhibe eden nükleik asid polimerleri (NAP) direkt etkili tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçenekleri arasında cccDNA geri oluşum döngüsünü inhibe edici etkiye ek olarak cccDNA bozulmasını hızlandıran ASO ve NAP ile tedavi küre giden yolda öne çıkmaktadır.

Kronik enfeksiyon boyunca anejik olan ve sayıları azalan T hücreleri, artan ko-inhibitör moleküller, apoptozun azalması, antijen sunumunda azalma, virusun doğal immün yanıtın kaçması, azalan sitokin miktarı immün sisteme bu özellikleri tekrar kazandırılarak enfekte hepatositin lizisini sağlayarak kür şansını yakalayabilmek için diğer önemli tedavi hedeflerini oluşturmaktadır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, Toll-benzeri reseptör agonistleri, terapötik aşılarda monoklonal antikorlar ve tasarlanmış T hücre tedavileri (solubl T hücre reseptörü verilerek) kanser tedavilerinin olduğu kadar anti-HBV tedavilerinin de ilgi odağı olmaktadır. İmmün sistemin kronik HBV enfeksiyonunda toleran bir ortam oluşturduğu düşünüldüğünde immünmodülatör tedaviler kullanılarak immün sistemin yeniden yapılandırılması hepatik alevlenmelere de yol açabilir, bu nedenle immün sistemdeki dengeyi gözetmek bu tedaviler kullanılırken bir diğer önemli unsurdur.

Bugüne kadar, çok sayıda direkt etkili antiviral ve immünmodülatör tedavi seçeneği geliştirilmiş bunlardan bazıları başarılı bir şekilde faz 2'ye ilerlemiştir. Bugün için birden fazla basamağı etkileyen tedaviler kombine kullanıldığında dahi çok azında kalıcı HBsAg kaybı elde edilebilmiştir. Yine hangi tedavi seçeneklerinin kombine edilebileceği, hangi hastalarda (virolojik suprese/tedavi naiv), ne kadar süreyle uygulanacağı konusunda bir fikir birliği yoktur. Genel olarak virusun hepatosite girişinin inhibisyonu, antijen üretiminin azaltılması ve immün sistemin onarımını hedefleyen tedavilerin kombinasyonunun başarılı olması beklenmektedir. Yeni tedaviler ile bir diğer önemli nokta da bu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi için yeni biyoışaretlere ihtiyaç olmasıdır. HBV RNA, HBcr-Ag, HBsAg

izoformları bu anlamda aday biyobelirteçlerdir.

Sonuç olarak; tüm bu gelişmeler devam ederken, yeni tedavi seçenekleri ile yapılan bazı çalışmalarda NA alan hastalar ile tedavi naiv hastalar karşılaştırıldığında NA tedavisi alan hastalarda virolojik yanıtın daha iyi olması ve yan etkilerin bu grupta daha az gözlenmesi NA ile tedavinin kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde omurga olmaya devam edeceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda NA tedavisi ile yeni antiviral tedavilere karşı direnç gelişiminin de azaltılması mümkün olabilir. cccDNA rezervini hassas bir şekilde ölçebilecek biyobelirteçler, dolaşımdaki HBsAg'nin kaynağının tespiti, immün yanıtları değerlendirebilecek biyobelirteçlerin geliştirilmesi yeni tedavi çalışmalarına paralel olarak geliştirilmesi gereken önemli noktalar.

Kaynaklar:

1. Alexopoulou A, Vasilieva L, Karayiannis P. New Approaches to the Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Clin Med.* 2020;9:3187.
2. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals. *Chin Med J.* 2022;135:571-83.
3. Asselah T, Loureiro D, Boyer N, Mansouri A. Targets and future direct-acting antiviral approaches to achieve hepatitis B virus cure. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:883-892
4. Feld JJ, Lok AS, Zoulim F. New Perspectives on Development of Curative Strategies for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2040-2050.
5. Roca Suarez AA, Zoulim F. Opportunities and challenges for hepatitis B cure. *eGastroenterology* 2023;1:e1000021.
6. Hu JL, Huang AL. Classifying hepatitis B therapies with insights from covalently closed circular DNA dynamics. *Virol Sin.* 2024;39:9-23.
7. Kramvis A, Chang KM, Dandri M, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19:727-745.

HEPATİT B VİRUS REAKTİVASYONU: GÖZDEN KAÇIRDIKLARIMIZ

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Hepatit B virus (HBV) reaktivasyonu kronik veya geçirilmiş HBV enfeksiyonu olanlarda viral replikasyon artışı ile beraber nekroinflamatuvar karaciğer hastalığının ortaya çıkmasıdır. HBV'ye karşı immün kontrol kaybolur. İki şekilde karşımıza çıkabilir;

1. HBsAg pozitif kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmesi
 - HBV DNA düzeyinde bazale göre ≥ 2 log artış
 - HBV DNA negatif olguda düzeyin > 100 İÜ/ml saptanması ("American Association for the Study of Liver Disease" ve "American Society of Clinical Oncology" kriterlerine göre ≥ 3 log artış, bazal değeri olmayanda ≥ 4 log DNA düzeyi)
2. Geçirilmiş enfeksiyon aktivasyonu (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif)
 - Revers HBsAg serokonversiyonu
 - HBV DNA pozitifleşmesi (1-5)

HBV reaktivasyonu çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. İmmünoşüpresif tedavi/kanser kemoterapisi, transplantasyon, gebelik sonrası, HIV koinfeksiyonu gibi immünoşüpresyon durumlarında veya interferon tedavisi sırasında, oral antivirallere direnç gelişmesi veya ilaç kesilmesi gibi ilaçlara bağlı nedenlerle reaktivasyon görülebilir. Hastalığın doğal seyri sırasında da (immün toleran fazdan immün klirens fazına geçiş, HBeAg ve HBsAg serokonversiyonları sırasında, "basal core promoter" ve "precore" mutasyonları sırasında) reaktivasyon görülmesi olasıdır (4, 5).

HBV reaktivasyon sıklığı HBsAg ve anti-HBc pozitif hastalar için antikanser tedavi olacaklarda %41-53 (karaciğer yetmezliği oranı %13.9), antiromatolojik tedavi alacak olanlarda %12.3 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar için sırasıyla %8-18 ve %1.7 'dir (4).

İmmünoşüpresif durumlarda artan viral replikasyonun immün rekonstitüsyon sırasında karaciğer hasarına yol açar. HBV'ye özgü sitotoksik T hücre kontrolünün ortadan kalkması, B lenfositlerin baskılanması, antijen sunumunda azalma, HBV genomundaki glukokortikoid yanıtı genetik elemanların uyarılması sonucu HBV gen ekspresyonu artış başlıca patogenetik mekanizmalardır. Sonuçta immünoşüpresyon olduğunda hem doğal hem de adaptif bağışıklığın hücresel tepkileri ortaya çıkar (6, 7). İmmünoşüpresif durumlarda reaktivasyon ya tedavi altındayken (nadir ancak, hızla artan viral yükün hepatositlerde direkt sitolitik etkisi) ya da tedavi sonrası (tedavi azaltılırken veya kesilmesi sırasında) görülür. Tedavi sonrasındaki reaktivasyon uzayan immün yeniden yapılanma nedeniyle genellikle 6-12 ay sonra gerçekleşir (4).

Reaktivasyonun çeşitli fazları vardır;

Faz 1 viral replikasyonun artış dönemi: İmmünoşüpresyondan hemen sonraki fazdır. HBV DNA artışı, HBeAg negatif olanlarda pozitifleşme ve revers serokonversiyon ile HBsAg pozitifleşmesi olur.

Faz 2 hepatik hasar dönemi: İmmünoşüpresyonun sonlanması, ara verilmesi veya doz azaltılması aşamalarında (nadiren immünoşüpresyon devam ederken) ortaya çıkar. ALT artar, HBV DNA düşmeye başlar ve ağır olgularda

sarılık ve diğer hasar semptomları ortaya çıkar.

Faz 3 iyileşme dönemi: Karaciğer hasarı geriler, HBV DNA, ALT başlangıç düzeylerine döner, geç dönemde HBsAg negatifleşebilir. Bu dönemde bazen kronik hepatite progresyon gerçekleşebilir (4).

Reaktivasyon primer hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artışına yol açabilir. Ayrıca immün aktivasyona bağlı hepatit tablosu ALT seviyelerinin değişmediği *sessiz tip*, sarılık gelişmeden ALT seviyelerinin arttığı *hafif tip*, ALT artışı ile sarılığın olduğu *orta derecede-şiddetli tip*, sarılık ile beraber karaciğer yetmezliğinin olduğu *şiddetli tip* ve *fatal seyirli tip* şeklinde çok farklı klinik tablolara neden olabilir. Kemoterapiye bağlı reaktivasyon nedeniyle immünoşüpresif tedavinin kesilme oranı ise yaklaşık %71'dir (4).

Reaktivasyon riskini belirlemek için hastanın serolojik ve virolojik belirteçleri, immünoşüpresif hastalıklar ve immünoşüpresif ajanlar birlikte değerlendirilmelidir. Uluslararası ve ulusal klavuzlarda HBsAg pozitif veya HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar için kullanılan immünoşüpresif ajanlara göre risk sınıflaması önerileri bulunmaktadır (1, 5, 8). Reaktivasyon riski %20'nin üzeri *çok yüksek*, %11-20'nin üzeri *yüksek*, %1-10 *orta* ve %1'in altında *düşük* olarak belirlenmiştir. HBsAg pozitif hastalar için en yüksek riskli gruplar anti-CD20 tedavisi alan hastalar ve allojenik veya otolog kök hücre nakli yapılanlardır.

Reaktivasyon riski olan hastalarda tarama amacıyla HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs testleri yapılmalıdır. HBsAg veya anti-HBc testlerinden biri pozitifse HBV DNA bakılmalıdır (4). Tabloda immünoşüpresif hastalara yaklaşım Avrupa, Asya, Amerika, Japonya ve Kore rehberlerine özetlenmiştir (3, 9-12). Ulusal rehberimizde antiviral profilaksi, tarama test sonuçları ve alınacak immünoşüpresif tedaviye göre belirlenerek risk sınıfına göre değerlendirilmelidir önerisi bulunmaktadır (5). HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif orta-yüksek riskli gruba antiviral profilaksi başlanması, HBV DNA düzeyi yüksek olanlarda ($>4 \log_{10}$ İÜ/ml) ise mümkün olduğunca immünoşüpresif tedavinin HBV DNA düzeyleri baskılanıncaya dek ($<3 \log_{10}$ İÜ/ml) ertelenmesi gerektiği rapor edilmiştir. Düşük risk grubundaki hastalarda risk virolojik profil, altta yatan hastalık, immünoşüpresyonun tipi ve süresi ile de ilgili olduğu için, bu hasta grubunda başlangıç HBV DNA düzeyine bakılması önerilmektedir.

Profilakside entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid fumarat (TAF) tercih edilmelidir. Profilaksiye immünoşüpresif tedavi başlanmadan 1-3 hafta önce başlanmalı ve immünoşüpresif tedavi sonlandıktan sonra 12 ay daha sürdürülmelidir (3, 5, 9-12). İmmün baskılanma devam edecekse profilaksi kesilmemelidir. Anti-CD20 tedavisi alanlarda izlem periyodunun 6-12 ay olması yeterli değildir ve antiviral profilaksiye rituksimab bazlı tedavilerin bitiminden sonra 18 aydan daha uzun süre devam edilmelidir (13, 14). Aktif hepatiti olan hastalarda, immünoşüpresif tedavi ALT düzeyinin normal üst limitinin üç katının altına inene kadar ertelenmelidir. Hasta profilaksi sürecinde ve sonrasında en az bir yıl süreyle, üç ay aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri, HBV DNA sonuçları ile izlenmelidir (4, 5, 9-12).

HBV reaktivasyonunun önemine rağmen ne yazık ki risk gruplarında tarama oranları halen yeterli değildir. İmmünoşüpresif hastalarda tedavinin başarılı sonuçlanması, komplikasyonların önlenmesi ve mevcut komorbiditelerin yönetimi için risk altındaki hastaların multidisipliner yönetilmesi şarttır (3, 15)

KAYNAKLAR

1. Lau G, Yu ML, Wong G, *et al.* APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol Int.* 2021;15:1031-48.
2. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, *et al.* Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol.* 2020;38:3698-715.

3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560-99.
4. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, *et al.* Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29:259-69.
5. Tekin S, Karakeçili F, Binay UD, *ve ark.* Özel hasta gruplarında kronik hepatit B yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu-2023 güncellemesi. *Klimik Dergisi*. 2023;36(Özel Sayı 1): 23-42.
6. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*. 2006;43:S173-S81.
7. Ma H, Yan QZ, Ma JR, Li DF, Yang JL. Overview of the immunological mechanisms in hepatitis B virus reactivation: Implications for disease progression and management strategies. *World J Gastroenterol*. 2024;30(10):1295-312.
8. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015;61(2):703-11.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1-98.
11. Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. Japan Society of Hepatology guidelines for the management of hepatitis B virus infection: 2019 update. *Hepatol Res*. 2020;50:892-923.
12. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(2):93-159.
13. Nakaya A, Fujita S, Satake A, *et al.* Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: How long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA? *Leukemia Research*. 2016;50:46-9.
14. Pereira SL, Raquel Duro R, Sarmiento A. Late hepatitis B reactivation after treatment with rituximab. *IDCases*. 2022; 27: e01393.
15. Korkmaz P, Demirtürk N, Aydın G, *ve ark.* İmmünoşüpresif tedavi veren hekimlerin hepatit B virusu reaktivasyonu ile ilgili farkındalıklarının ve klinik pratiklerinin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2019; 32:146-53.

Tablo. İmmünoşüpresif Hastalara Yaklaşım*

| Rehberler | HBsAg pozitif hastalar | HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar |
|-----------|--|--|
| Avrupa | Tüm hastalara antiviral profilaksi verilmelidir | Reaktivasyon riski yüksek ise antiviral profilaksi verilmelidir |
| Asya | HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır | HBV DNA negatif ise süreç boyunca HBV DNA ve HBsAg izlenmeli, reaktivasyon olursa oral antiviral başlanmalıdır |
| Amerika | Antiviral profilaksi verilmelidir Ritüksimab gibi anti-CD20 antikor tedavisi alacak veya kök hücre nakli yapılacak hastalara antiviral profilaksi önerilmelidir | Tedavi gereksinimi kararı için ALT, HBV DNA ve HBsAg izlemi yapılmalıdır |
| Japonya | HBsAg pozitif veya HBV DNA ≥ 20 İÜ/ml olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır, HBV DNA < 20 İÜ/ml olan hastalar izlenmelidir | HBV DNA ≥ 20 İÜ/ml olan hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır, HBV DNA < 20 İÜ/ml olan hastalar izlenmelidir |
| Kore | HBsAg veya HBV DNA pozitif hastalara antiviral profilaksi başlanmalıdır | HBV DNA negatif ise süreç boyunca HBV DNA ve HBsAg izlenmeli, reaktivasyon olursa oral antiviral başlanmalıdır |

*3, 9-12. kaynaklardan alınmıştır.

NİPAH, HENDRA VE DİĞER HENİPAVİRUSLAR

Uzm. Dr. Aziz-Ahmet HAMİDİ

*Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
İstanbul*

Henipaviruslar

Paramyxoviridea ailesine bağlı *Henipavirus* cinsi viruslar, *Nipah* virusu (NiV) ve *Hendra* virusu (HeV) olmak üzere zoonotik olan iki ana türden oluşmaktadır. Her iki virusun insanda hastalık yapabildiği görülmüştür. Her iki virusun doğal rezervuarı büyük meyve yarasalarıdır (*Pteropus* türleri). Riskli bölgelerde yaşayan kişiler risk grubunu oluşturmaktadır.

Nipah Virusu (NiV)

İlk olarak 1998-1999 yıllarında Malezya'daki salgında tek sarmallı bir RNA virusu olarak tanımlanan bu virus 2001 yılında Hindistan ve Bangladeş'te tekrar ortaya çıktı. Bangladeş'teki tekrarlayan salgınlarda ensefalit kliniği ve yüksek ölüm oranı saptanmıştır. 2007- 2015 yılları arasında Hindistan'ın Batı Bengal bölgesinden vakalar bildirilmiştir ve yüksek fatalite oranı tespit edilmiştir. Ayrıca Filipinler ve Sri Lanka'dan da vaka bildirimleri yapılmıştır.

Hastalık bir zoonoz olup rezervuarı meyve yarasalarıdır. İnfekte hayvan veya onun salgılarına temas yoluyla bulaşabilir. Diğer yandan infekte bireylerle doğrudan temas veya vücut sıvılarıyla temas yoluyla da bulaştığı gösterilmiştir.

İnkübasyon süresi genelde 4-14 gün olup hastalarda değişkenlik gösterebilmektedir. İnkübasyon süresinden sonra ateş, baş ağrısı ve yaygın kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlarla klinik başlar. Şiddetli vakalarda pnömoni semptomlarının gelişebildiği gibi ensefalit kliniği de görülebilmektedir. Malezya'da 6 ay içinde saptanan 94 hastada yapılan bir çalışmada, ölüm oranı %32, kalıcı nörolojik defisit %15 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada semptomların sıklık sırası ateş, baş ağrısı, baş dönmesi ve kusma olarak sıralanmıştır.

Henüz özel bir antiviral tedavi veya aşı mevcut değildir. Semptomatik tedavi ve destek tedavisi esastır. Bulaşı önlemek için hayvanlarla teması sınırlamak ve hijyen kurallarına uymak önemlidir.

Hendra Virusu (HeV)

İlk olarak 1994 yılında Avustralya'nın Hendra bölgesinde tanımlanan virus henüz Avustralya dışında tespit edilmemiştir. Özellikle Avustralya'nın doğu kıyısındaki bölgelerde, Queensland ve New South Wales gibi eyaletlerde görülür. Meyve yarasalarının çıkartılarna temas eden insanlar ve atlara virus bulaşmaktadır. İnsanlara bulaş genellikle infekte olmuş atlar yoluyla olmaktadır. İnfekte atlara temas eden çiftçiler ve veterinerler risk grubunu oluşturmaktadır.

Başlangıç semptomları grip benzeri belirtiler olup hızlı ilerleyicidir. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve ensefalit vakaları görülmektedir. Nitekim 2008 yılında Queensland'daki bir veteriner kliniğinde saptanan bir salgında 5 at ve iki insan vakası saptanmıştır. İki insan vakasından biri mortal seyretmiştir. Her iki insan vakasında ensefalit kliniği oluşmadan önce grip benzeri semptomlar ortaya çıkmıştır.

Patolojik özellikleri Nipah virusuna benzerdir. Esasında vaskülopatiyeye ile karakterizedir. Başta merkezi sinir sistemi olmak üzere akciğer, böbrek ve diğer organlarda endotelial infeksiyon/ülserasyon, vaskülit, vaskülit kaynaklı tromboz/oklüzyon, parankimal iskemi/mikroinfarktüslereden neden olmaktadır. Akut infeksiyondan aylar ve yıllar sonra tekrarlayan ensefalite neden olmaktadır.

İki ensefalit vakasında ribavirin kullanılmış olsa da destek tedavi dışında özgül antiviral tedavi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Sun YQ, Zhang YY, Liu MC, et al. Mapping the distribution of Nipah virus infections: a geospatial modelling analysis. *Lancet Planet Health*. 2024;8(7):e463-e475. doi:10.1016/S2542-5196(24)00119-0
2. Bruno L, Nappo MA, Ferrari L, et al. Nipah Virus Disease: Epidemiological, Clinical, Diagnostic and Legislative Aspects of This Unpredictable Emerging Zoonosis. *Animals (Basel)*. 2022;13(1):159. Published 2022 Dec 31. doi:10.3390/ani13010159
3. Goh KJ, Tan CT, Chew NK, et al. Clinical features of Nipah virus encephalitis among pig farmers in Malaysia. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1229-1235. doi:10.1056/NEJM200004273421701
4. Ong KC, Wong KT. Henipavirus Encephalitis: Recent Developments and Advances. *Brain Pathol*. 2015;25(5):605-613. doi:10.1111/bpa.12278
5. World Health Organization (WHO) - Nipah Virus
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - Nipah Virus
7. Playford EG, McCall B, Smith G, et al. Human Hendra virus encephalitis associated with equine outbreak, Australia, 2008. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):219-223. doi:10.3201/eid1602.090552

HDV VE HEV İNFEKSİYONLARINDA GÜNCELLEME

Doç. Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa

Hepatit D Virusu

Hepatit Delta virüsü (HDV) kendi başına replike olamayan defektif virüsdür. 1970'li yıllarda Mario Rizzetto ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Zarf proteinini yapamadığından viral **bütünlüğünü sağlamak için hepatit B virüsü (HBV) yüzey antijenine** gereksinim duyar. Bu nedenle sadece hepatit B virüsü varlığında Delta infeksiyonu meydana gelebilir (1). Kronik hepatit D infeksiyonu viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve en kötü prognozlu formudur. Dekompansé siroz riski; HBV ile karşılaştırıldığında 7 kat fazla, hepatoselüler kanser gelişimi riski 3 kat fazladır (2). Dünyada HBV ile te kişilerin %5'inin HDV ile infekte olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada görülebilmekle birlikte HDV infeksiyonunun prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterir (3-5). HDV prevalansı İtalya, İspanya, Tayvan ve Türkiye gibi dünyanın bazı ülkelerinde önemli ölçüde azalmıştır. Bunun başlıca nedenleri, HBV'ye karşı aşılama kampanyaları, kan ve kan ürünlerinin HBV açısından sistematik olarak taranması, sağlık çalışanları arasında kanla bulaşan infeksiyonlara karşı koruyucu önlemlerin uygulanması, tek kullanımlık enjektör kullanımı ve sosyo-ekonomik koşulların gelişmesi sayılabilir (3).

Günümüz koşullarında **ülkemizde** yeni bir tedavi seçeneği çıkana kadar pegile interferonlar kronik HDV tedavisinde elimizdeki tek silah durumundadır. HDV infeksiyonunda tedaviye karşı kalıcı yanıt %20-30 seviyelerindedir (2). **Hızla son dönem karaciğer hastalığı gelişmesi nedeniyle karaciğer transplantasyonu gerekebilir. HBV ve hepatit C** virüsü infeksiyonundan farklı olarak transplantasyon sonrası infeksiyon gelişme riski %5'in altındadır ve bunu etkileyen en önemli faktör transplantasyon sonrası hastaya LAM ve uzun süreli hepatit B immün globülini verilmesidir (3).

Prenilasyon inhibitörleri, giriş yolu inhibitörleri, nükleik asid polimeraz blokerleri, alternatif interferonlar, toll like reseptör agonistleri, terapotik aşılarda gibi alternatif immütedavi yaklaşımları üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Lonafarnib, bulevirtide ve nükleik asid polimerleri daha etkin görünmektedir ancak advers olaylar az değildir (1). HDV açısından en önemli sorun etkili tedavi seçeneklerinde kısıtlılık gibi görünmektedir. Yaklaşık 2 ay önce (Temmuz 2024) yayınlanan Faz 2b, açık etiketli bir klinik çalışmada 10 mg bulevirtid + peginterferon alfa-2a kombinasyonunun, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra tespit edilemeyen HDV RNA seviyesi açısından bulevirtid monoterapisi ve pegile interferon afa-2a tedavisinden daha **üstün** olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %46-12-17) (6).

Kronik Hepatit E

Hepatit E virüsü (HEV) ilk kez 1978 yılında Hindistan'ın Kaşmir bölgesindeki salgında tanımlanmıştır. Bu salgında yaklaşık 52.000 olgu ve 1700 ölüm kaydedilmiştir (7). Her yıl dünya çapında tahmini 20 milyon HEV infeksiyonu geliştiği, tahminen 3,3 milyon semptomatik hepatit E vakasına yol açtığı ve 2015 yılında yaklaşık 44.000 ölüme neden olduğunu tahmin edilmektedir. HEV dünya çapında bulunur, ancak hastalık en çok Doğu ve Güney Asya'da görülür (8).

HEV genotip 1 ve 2 infeksiyonları, endemik bölgelerde fekal olarak kontamine su ile yayılır. HEV genotip 3 ve 4 genellikle kontamine gıda tüketimiyle ilgili olur. Çoğu vaka sporadiktir. Domuz ve kabuklu deniz hayvanlarının tüketimine bağlı bulaşma daha çok görülmektedir. Birçok hayvan türü (bazı bölgelerdeki kemirgenler dahil), viral

hastalık rezervuarının bir parçası olarak tanımlanmıştır.

HEV yeni yeni ortaya çıkan bir patojendir. Muhtemelen 200 yıldan fazla zamandır insanlarda hastalığa neden olmasına rağmen geç tanımlanmıştır (9). Bu virüs hakkındaki bilgimiz ve anlayışımız o zamandan bu yana büyük ölçüde artmıştır ancak hala çözümlenmemiş birçok konu bulunmaktadır. Örneğin, genotipler 3 ve 4'ün zoonotik doğası ancak kısa bir süre önce ortaya çıkmıştır ve insanlar üzerindeki klinik etkisi hala araştırılmaktadır. Kronik infeksiyon varlığı ve HEV'in nörolojik belirtileri, beklenmeyen bulgulardır. Kronik infeksiyon bugüne kadar sadece immün yetmezlikli hastalarda zoonotik HEV infeksiyonu ile saptanmıştır; bununla birlikte, bu problemin derecesini ve uzun vadeli sonuçlarının neler olduğunu henüz bilmiyoruz. HEV nörolojik hasar ile birlikte bulunduğu nörolojik hastalık klinik tabloyu domine etmektedir ve hastalarda çoğunlukla sarılık yoktur. Buna bağlı olarak HEV ile ilişkili nörolojik hastalığın spektrumu ve insidansı şu anda bildiğimizden çok daha fazla olabilir (10).

Zoonotik HEV'in bulaşma mekanizmaları hakkındaki bilgimiz henüz çok düşük düzeyde olduğu için, koruyucu önlemlerin geliştirilmesi zor olmaktadır. Bununla birlikte, HEV'in önlenmesi için güvenli ve etkili bir aşı vardır ancak günümüzde sadece Çin'de kullanılmaktadır (11). Eğer bu aşı diğer ülkelerde kullanılmak üzere onaylanırsa aşılama programının finanse edilmesi bir sorun yaratabilir çünkü bu aşıya en yüksek düzeyde ihtiyaç duyan ülkeler dünyanın en fakir ülkeleri arasındadır. Zoonotik infeksiyonun kontrolü ise, bu virüslerin konak aralığının çok geniş olması ve büyük ölçüde farklılık göstermeleri nedeniyle daha da karmaşık bir konudur. HEV ile ilgili çözülmemiş konular Tablo 1'de sunulmuştur.

Eğer hepatit araştırmalarında son 10 yıldaki keşif ivmesi korunursa, insanlarda HEV'e atfedilen klinik sendromların sayısının artması, virüsün bulaştığı hayvan yelpazesi ve bu hayvanlar üzerindeki etkisinin genişlemesi ile daha önce belirsiz olan bu patojenin etkisine ilişkin anlayışımız derinleşecektir. Hatta bu infeksiyonun dünyadaki en yaygın zoonotik viral infeksiyon olduğu bile kanıtlanabilir.

Tablo1. HEV: Çözülmemiş Konular (10)

| Güncel bilgi | Çözümlenmemiş konular |
|---|---|
| <i>Epidemiyoloji</i> | |
| HEV bir dizi nörolojik hastalık ile ilişkilidir | HEV infeksiyonunda nörolojik hasar sıklığı nedir? |
| HEV genotip 3 Güney Fransa'da hiperendemiktir | Gelişmiş ülkelerde başka hiperendemisite bölgeleri var mı? |
| Genotip 3 ve 4 infeksiyonu yaşlı erkeklerde daha yaygındır | Neden? |
| Birçok seroprevalans çalışmaları duyarlılığı düşük olan yöntemleri kullanmakta ve seroprevalansı olduğundan düşük tahmin etmektedir | Duyarlı, spesifik ve geçerliliği kanıtlanmış yöntemlerle farklı coğrafi yerleşimlerdeki doğru seroprevalans rakamları nelerdir? |
| Doğru insidans tahminleri az sayıdadır | İnfeksiyon insidansı farklı coğrafi bölgelerde nasıl değişiyor? |
| Asemptomatik infeksiyon insidansı yeterince belgelenmemiştir | Asemptomatik infeksiyon sıklığı nedir ve buna yakınlık oluşturan faktörler nelerdir? |

| <i>Bulaşma</i> | |
|---|---|
| HEV çevrede, örneğin su kaynaklarında ve denizde bulunmaktadır | Çevresel kontaminasyon ne kadar yaygın ve HEV ne kadar süre canlı kalıyor? |
| Çeşitli hayvanlar infeksiyon rezervuarıdır | Başka hangi hayvanlar rezervuar? |
| HEV genotipleri 3 ve 4 infekte etin tüketilmesi ile bulaşabilmektedir | Başka önemli infeksiyon bulaşma yolları var mı? |
| HEV transfüzyon ile bulaşabilmektedir | Transfüzyon riski nedir ve ülkeden ülkeye nasıl değişiyor? |
| HEV ile yeniden infeksiyon gösterilmiştir | Ne sıklıkta gelişiyor ve sonuçları nedir? |
| <i>Kronik hepatit</i> | |
| Sadece HEV genotip 3 kronik infeksiyona neden olmaktadır | Diğer genotipler kronik infeksiyona yol açıyor mu? |
| HEV transplant alıcılarında, HIV hastalarında ve hematolojik malignite hastalarında kronik infeksiyona yol açmaktadır | Daha hafif immünite defektleri bulunan bireylerde kronik infeksiyon gelişiyor mu? |

KAYNAKLAR

- Değertekin H. HDV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (eds). Virasl Hepatit 2007. 1. Baskı, Oban Matbaası, İstanbul, 255-62.
- Sagnelli C, Sagnelli E, Russo A et al. HBV/HDV Co-Infection: Epidemiological and Clinical Changes, Recent Knowledge and Future Challenges. Life. 2021; 22;11(2):169
- Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1):40-7.
- Niro GA, Fontana R, Ippolito AM, Andriulli A. Epidemiology and diagnosis of hepatitis D virus. Future Virol. 2012; 7(7):709-17.
- Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. Liver Int. 2011; 31(1): 7-21.
- Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Zoulim F et al. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):133-143. doi: 10.1056/NEJMoa2314134
- Kamar N, BAndall R, Legand -Abavamel F et al. Hepatitis E. Lancet 212; 379:2477-88.
- Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. Epidemiol Infect 2012; 140(5):767-87.
- WHO. Hepatitis E. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
- Asan A. Hepatit E: Dünyadaki En Yaygın Viral Zoonoz Olabilir Mi? In: Zoonozlar -İnsan ve Hayvanları Enfeksiyonlar Halk Sağlığı Yönlerine Odaklanma. Kaçar C, Çatak B, eds. 1. Baskı. Ankara: Palme Kitabevi, 2022: 915-35.
- Zhu FC, Zhang J, Zhang XF et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010; 376(9744):895-902

OLGULARLA İNSAN HERPES VİRUSU İNFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ: DİSEMİNE ZONA VE KOMPLİKASYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Aysun BENLİ

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul*

Herpes zoster (HZ) dermatomal yerleşim gösteren, duysal sinirlerin dağılım alanlarında sıklıkla ağrılı, veziküler döküntülerle karakterize bir infeksiyon hastalığıdır. HZ, T hücre aracılı bağışıklığın azalmasıyla varisella zoster virusun (VZV) primer infeksiyon sonrası kraniyal sinir veya arka kök ganglionlarında latent kalarak; immün yaşlanma, immünitenin baskılanması, travma ve stres gibi durumlarda sinirin inerve ettiği dermatomda reaktivasyonu ile görülür (1,2). İmmün sistemi baskılanmış konaklarda döküntüler disemine olabilir, immünkompetan bireylerde nadiren disemine HZ bildirilmiştir (3-5). Disemine HZ döküntülerin meydana geldiği dermatomun ya da komşu dermatomun dışına geçen yaygın döküntülerle karakterize olur, bazı olgularda primer VZV infeksiyonundan ayrımı zor olabilir. Disemine HZ tanımı her zaman net değildir, çünkü ilgili dermatomların dışındaki dağınık lezyonların sayısı konusunda tartışmalar vardır. Tipik HZ lezyonları, bir veya iki bitişik dermatom boyunca ağrı, parestezi ve kaşıntıyla ilişkili eritematöz bir taban üzerinde vezikül kümeleri ile temsil edilir. Disemine HZ, vücudun diğer bölgelerinde dağınık herpes lezyonları olarak tanımlanır; bu lezyonların sayısı birkaç taneden 20'den fazla lezyona kadar değişebilir (3). Döküntüye sekonder olarak merkezi sinir sistemi (meningoensefalit), akciğer (pnömoni) ve karaciğer (hepatit) gibi viseral organların da tutulduğu durumlar şiddetli disemine HZ olarak da adlandırılabilir.

Tanı klinik olarak konulabilir, ancak doğrulama sonuçları polimeraz zincir reaksiyonu, viral kültür veya daha nadir olarak doğrudan floresan antikor analizi ile elde edilebilir (6). Disemine HZ tedavisi sistemik asiklovirle yapılmalı, tedavi süresi en az 10-14 gün olmalıdır. Lezyonlarda iyileşme olması halinde sistemik tedaviden oral tedaviye geçilebilir. Lezyonlarda tam iyileşme olana kadar ve/veya organ tutulum bulgularında gerileme olana kadar tedavi uzatılmalıdır. Disemine HZ'de oral tedaviyle İV asiklovir tedavisini karşılaştıran bir çalışma yürütülmemiştir.

Olgu 1: 41 yaşında kadın ateş ve yüz dahil bütün vücudunda yaygın döküntü şikayetiyle polikliniğe başvurdu. Gözünün altında üç hafta önce beliren deri lezyonları, özellikle son bir haftada kol, gövde, sırt ve kafa derisine yayılmış, genital bölgesinde yoğunlaşmıştı. Başvurusundan önce başlayan ve sonrasında geçen karın ağrısı da tarif ediyordu. Deri lezyonlarının bazıları göbekli, bazıları krutlu, bazıları püstüler karakterdeydi ve çoğu ağrılıydı. Ağız mukozasında da veziküler lezyonlar vardı. Hipertansiyon, SLE, antifosfolipid sendromu, kronik böbrek yetmezliği tanıları mevcuttu. İmmünsüpresif ilaç kullanmaktaydı. Fizik muayenesinde döküntüler dışında özellik yoktu. Ateş dışında diğer vital bulgular normaldi. Gelişinde nötrofilik lökositoz, lenfopeni, anemi, trombositopeni, CRP, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT ve LDH yüksekliği dikkati çekiyordu. Hasta lezyonlar çıkmadan 15 gün önce Bulgaristan'a otobüsle seyahat etmişti. Seyahati sırasında otelde kalmıştı. Seyahat sırasında yaptığı ev ziyaretinde köpeğin üzerindeki keneye çıplak elle dokunmuştu. Serolojik testlerden anti CMV, Anti-VCA ve Anti-VZV testlerinin IgM'leri negatifken, IgG'leri pozitif saptanmıştı. Hasta yatırıldı, ayırıcı tanıda disemine HZ, maymun çiçeği virusu infeksiyonu, riketsiyöz ve konnektif doku hastalığı aktivasyonu düşünüldü. Hastadan kan kültürü alındıktan sonra ampirik olarak meropenem, asiklovir ve doksisisiklin tedavileri başlandı. Kan kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Serumda bakılan anti-*Rickettsia conorii* IgM/IgG ile püstüler ve ağız içi lezyonlardan alınan örneklerde maymun çiçeği virusu PCR negatif olarak sonuçlandı. Doksisisiklin tedavisi kesildi. Hastanın 5. günde genel durumu kötüleşti, oda havasında desatüre oldu. Toraks BT'sinde yaygın buzlu cam dansitesi gösteren yamalı alanlar görüldü. Hemoglobin değeri 6 gr/dl'ye kadar düştü. Radyoloji tarafından görünümün VZV pnömonisi, *P.jirovecii* pnömonisi veya alveoler hemorajiyile uyumlu

olabileceği bildirildi. Hastadan balgam örneği elde edilemedi. Hastaya ko-trimoksazol ve metilprednizolon tedavisi eklendi. Romatoloji tarafından ise IVIG ve plazmaferez tedavisi önerildi. Takibinin 12. gününde melena gelişen hastaya gastroskopi ve kolonoskopi yapıldı. Aktif kanama odağı saptanmadı, fundus ve antrumda zimba deliği ülserler, transvers kolonda ise ülser alanlar görüldü. Lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinden VZV DNA, HSV DNA ve CMV DNA testleri istendi. Biyopsi örneğinde VZV DNA >150 000 000 kopya/ml olarak sonuçlandı. Asiklovir tedavisi 4 haftaya tamamlandı. Hastaya GIS tutulumlu disemine HZ tanısı konarak şifayla taburcu edildi.

Olgu 2: 79 yaşında erkek hasta acile karın ağrısı bulantı kusma ve ateş şikayetiyle başvurdu. Hastanın myelofibrozis tanısı vardı ve rüksolitinib isimli ilacı kullanmaktaydı. Fizik muayenesinde sırtında ve gövde ön yüz yarımında veziküler döküntüleri gözlenen hastaya valasiklovir tedavisi başlanarak ayaktan takibe alınmıştı. Hasta 2 gün sonra yine acile uykulu halde olması nedeniyle getirilmişti. İkinci gelişinde hasta konfüze, muayenesinde sözlü uyarana cevap veriyor, ense sertliği ve meningeal irritasyon bulgusu yok, ancak ateşi vardı. Veziküler döküntüler sayıca az olmakla birlikte ikinci gelişinde bacaklarda da mevcuttu. Çekilen kraniyal BT ve MR görüntülemesinde akut patolojik bulgu yok, ensefalit lehine bulgu yoktu. Lomber ponksiyon yapılan hastada BOS'da mm³'te 228 boyasız hücre, 34 lenfosit sayıldı. BOS/kan glukozu 82/132 mg/dl, BOS proteini 376 mg/dl olarak saptandı. Hastanın kanda lökositozu vardı, CRP ve prokalsitonin değerleri normaldi. Hasta yatırılarak HZ ve meningoensefalit tanılarıyla ampisilin, seftriakson ve asiklovir tedavisi başlandı. BOS kültüründe üreme olmayan hastanın BOS ensefalit/menenjit panelinde VZV PCR pozitif saptandı. Hastanın antibiyotik tedavileri kesildi. Klinik tablosu düzelen hasta asiklovir tedavisi 14 güne tamamlanarak disemine HZ, VZV meningoensefaliti tanısıyla şifayla taburcu edildi.

Kaynaklar:

- 1- Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*. 2022;14(2):192.
- 2- Whitley RJ. Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella-Zoster Virus). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia. 2020:1849-56.
- 3- Petrun B, Williams V, Brice S. Disseminated varicella-zoster virus in an immunocompetent adult. *Dermatol Online J*. 2015;21(3).
- 4- Drone E, Ganti L. A Case of Disseminated Zoster in an Immunocompetent Patient. *Cureus*. 2019 Dec; 11(12): e6286.
- 5- Moon YS, Cho WJ, Jung YS, et al. Disseminated Zoster Involving the Whole Body in an Immunocompetent Patient Complaining of Left Leg Radiating Pain and Weakness: A Case Report and Literature Review. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2022 Aug 10;13:21514593221119619.
- 6- Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15016.

HERPES ENSEFALİTİ VE KOMPLİKASYONLARI

Doç. Dr. Nilsun ALTUNAL

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Herpes simpleks virüs, hayatı tehdit eden sporadik ensefalitin en yaygın nedenidir (1). Herpes ensefalitinde sorumlu mikroorganizma %90 oranında HSV-1'dir. ABD'de ve İsviçre'de insidans benzer olmakla beraber yıllık bir milyon doğrulanmış vakada 2.2'dir (2). Enfeksiyon tüm yaş gruplarını etkilemekle beraber vakaların yaklaşık üçte biri çocuk ve ergendir (3). Ayrıca hastaların yarısına yakını 50 yaşın üzerindedir. Antiviral tedavi başlanamayan hastalarda mortalite %70 iken başlanarlarda ise %20-30'ları bulmaktadır (2).

HSV, primer orofaringeal enfeksiyon sırasında trigeminal veya olfaktör sinirlerle (%30) ya da tekrarlayan periferik enfeksiyonu olan hastalarda viral reaktivasyon sonrası yine aynı yol ile beyine ulaşarak ensefalite sebep olabilmektedir. Nadiren beyinde latent halde bulunan in-situ HSV-1'in reaktivasyonu ile de ensefalit kliniği görülebilir (4). Sıklıkla temporal lob ve komşu limbik sistem etkilenir. Beyindeki hasar direkt virüs ile ve dolaylı olarak immün sistem aracılığıyla gelişebilir. Viral yükün hastalıkla ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Ancak konak immün yanıt ile hastalık gelişimi ilişkilidir. Travma, stress, immünsupresif ajan (natalizumab, OKT-3, alemtuzumab, TNF- α inhibitörü) kullanımı, toll-like reseptör yolağında defekt gibi immün sistemi etkileyen durumlar patogeneizde rol oynamaktadır.

Klinik akut veya subakut başlangıçlıdır. Ateş (%90), bilinç değişikliği, halsizlik, baş ağrısı, nöbet, fokal kranial sinir defisitleri, hemiparezi, disfazi, afazi, ataksi görülebilmektedir. Temporal lob ve komşu limbik sistemin etkilenmesi erken dönemde hipomani, geç dönemde anlama yeteneğinde azalma, parafazik spontan konuşma, amnezi ve duygusal kontrol kaybı gibi bilişsel, davranışsal ve kişilik değişikliklerine sebep olabilir. Görülebilecek diğer nörolojik semptomlar ise idrar ve fekal inkontinans, aseptik menenjit, lokalize dermatomal döküntüler ve Guillain-Barré sendromudur.

Herpes ensefalitinin mortalite ve morbiditesinin önlenbilmesi için erken tanı konulması ve erken antiviral tedavi başlanması önem arz etmektedir. Tanısal amaçlı beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılması önerilmektedir. BOS'da lenfositik pleositoz (10-400 hücre/mikroL) (%95), protein yüksekliği, eritrosit sayısında artış (%84) görülebilmektedir. BOS glukozunun düşük olması beklenmemektedir. Kliniğin erken döneminde, immünsupresif hastalarda, TNF-alfa inhibitörü kullananlarda BOS bulgularında anormallik görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Altın standart tanı yöntemi PCR ile BOS'da HSV'nin saptanmasıdır. Testin duyarlılığı (%96) ve özgüllüğü (%99) yüksektir (5). PCR testi ile kliniğin erken döneminden itibaren 2 hafta-1 aya kadar BOS'da HSV saptanabilir. Yapılan çalışmalarda, ateş, virüse özgü döküntü, baş ağrısı, BOS \geq 5 lökosit hücre/mikroL birlikteliğinin HSV PCR pozitifliği için bağımsız belirleyici olduğu saptanmıştır (6,7). Hastalığın ilk 72 saattinde, BOS'daki eritrosite bağlı, 48 saatten fazla asiklovir tedavisi alan hastalarda yalancı PCR negatifliği görülebilir. BOS'da HSV PCR yalancı negatifliği saptanan, klinik şüphesi yüksek hastalarda semptom başlangıcından sonraki üç gün içinde PCR testinin tekrarlanması önerilmektedir (8). Yine BOS'da saflaştırılmış HSV glikoprotein B'ye karşı BOS antikorları (Duyarlılığı %97, özgüllüğü %100) 10-14 gün içinde pozitifleşebilmektedir.

Tanısal testlerden biri de beyin biyopsisidir. Beyin biyopsisi ile viral kültür (%4-5), immünohistokimyasal inceleme ve instu hibridizasyon yapılabilir. Ancak komplikasyonlarla sonuçlanabilen invaziv bir işlem olması ve alternatif tanısal test olarak PCR'in varlığı nedeniyle günümüzde güncelliğini yitirmiştir.

Görüntüleme yöntemlerinden MR, BT'ye göre daha hassastır. Temporal loblarda (tek taraflı veya iki taraflı),

limbik sistem boyunca alt frontal loblara ve insular kortekse doğru ilerleyen erken beyaz madde değişiklikler T1'de hipodens, T2 ve FLAIR'da hiperintens görülebilmektedir.

EEG'de ise tek veya her iki temporal lobdan kaynaklanan iki-üç saniyede bir tekrarlayan keskin ve yavaş dalga kompleksinin görülmesi tipiktir. Periyodik dalga formları veya paroksizmal lateralize epileptiform deşarjların olmaması herpes ensefaliti tanısını dışlamamaktadır.

Herpes ensefalitinin tedavisi immünkompetan hastalarda 14-21 gün asiklovir 3x10mg/kg IV'dir (3, 8). Daha kısa süreli tedaviler asiklovir duyarlı HSV ensefalitinin relapsı ile ilişkili bulunmuştur (9). Asiklovirin nefrotoksisite ve kristalüri yan etkilerini önlemek için yavaş infüzyon ve hidrasyon ile verilmesi önerilmektedir. Asiklovir direnci saptaması durumunda foskarnet veya sidofovir tercih edilebilecek diğer ajanlardır.

Herpes ensefalinin erken dönem komplikasyonları arasında beyin ödemi, status epileptikus, kafa içi basınç artışı, aspirasyon pnömonisi, serebral venöz tromboz, serebral enfarktüs ve diyabetes insipidus yer alır. Uzun dönemde görülebilecek post ensefalitik klinik durumlar ise şiddetli davranış anormallikleri, ileriye dönük amnezi, Klüver-Bucy sendromu (Görsel agnozi, azalmış vokal ve motor tepki hipermetamorfoz, hiperoralite, hiperseksüalite ölçütlerinden en az üçünün bir arada görüldüğü bir sendromdur) ve şiddetli bilişsel bozukluklardır. Herpes ensefaliti aynı zamanda nöronal otoantikorların (Çoğunlukla N-metil-D-aspartat reseptörüne karşı) aracılık ettiği otoimmün ensefalit ile de ilişkili olabilir. Ayrıca Alzheimer hastalığıyla ilişkisi ile ilgili bir teori de mevcuttur (10).

Mortalite uygun tedavi başlandığı durumlarda bile görülebilmektedir. Özellikle yenidoğan ve immün yetmezliği olan hastalarda mortalite daha yüksektir. Büyük bir retrospektif çalışmada, APACHE skorunun 27'den fazla olması ve hastaneye yatıştan 48 saat sonra asiklovir tedavisine başlanması kötü prognostik belirteçler olarak saptanmıştır (11).

Kaynaklar:

- 1- GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators; Feigin VL, Vos T, Alahdab F, Amit AML, Bärnighausen TW, Beghi E, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990-2017: A Global Burden of Disease Study. JAMA Neurol. 2021 Feb 1;78(2):165-176.
- 2- Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):875-80.
- 3- Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Jan;16(1):17-23.
- 4- Alonso-Vanegas MA, Quintero-López E, Martínez-Albarrán AA, Moreira-Holguín JC. Recurrent Herpes Simplex Virus Encephalitis After Neurologic Surgery. World Neurosurg. 2016 May;89:731.e1-5
- 5- Piret J, Boivin G. Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis. Clin Microbiol Rev. 2020 Mar 18;33(2).
- 6- Minjolle S, Arvieux C, Gautier AL, Jusselin I, Thomas R, Michelet C, Colimon R. Detection of herpesvirus genomes by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and clinical findings. J Clin Virol. 2002 Jul;25 Suppl 1:S59-70.
- 7- Simko JP, Caliendo AM, Hogle K, Versalovic J. Differences in laboratory findings for cerebrospinal fluid specimens obtained from patients with meningitis or encephalitis due to herpes simplex virus (HSV) documented by detection of HSV DNA. Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):414-9.
- 8- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Aug 1;47(3):303-27.

- 9– Valencia I, Miles DK, Melvin J, Khurana D, Kothare S, Hardison H, Legido A. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2004 Dec;35(6):371-6.
- 10– Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):241-4
- 11– Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, Lebon P, Canton P, Rozenberg F. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 01;35(3):254-60.

KANDA EBV POZİTİFLİĞİ VAR: NE YAPMALI?

Dr. Öğr. Üyesi Sibel YILDIZ-KAYA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Epstein Barr virüsü (EBV) herpesviridae ailesinden çift sarmallı DNA virüsüdür. Gama herpesvirüslerdendir, ayrıca "Human Herpes virus – 4" (HHV-4) olarak da bilinmektedir. Dünya çapında en yaygın virüslerden biridir. Yetişkin popülasyonun %90'dan fazlası EBV ile karşılaşmıştır. Bunun en önemli sebebi kişilerin yaşamları boyunca asemptomatik dahi olsalar oral sekresyonlarla virüsü yaymaya devam etmeleridir. Primer enfeksiyon genellikle seropozitif kişinin oral sekresyonlarıyla direkt temas ile bulaşır. Bu nedenle öpücük hastalığı da denilmektedir. Virüs orofarenks epiteline yerleştikten sonra kan yoluyla yayılır ve B hücrelerini enfekte eder ardından latent olarak kalır. Naif B hücreleri hafıza B hücrelerine transforme olur, ayrıca EBV direkt olarak da hafıza B hücrelerini enfekte edebilir. Primer enfeksiyon sonrası B hücrelerinin proliferasyonu hücrel immünite ile kontrol edilmeye çalışılır. Eğer T hücre fonksiyonunu yani hücrel immüniteyi etkileyen bir faktör varsa (AIDS vb.) EBV ile enfekte B hücreleri kontrolsüzce çoğalır ve EBV ilişkili malignitelere neden olabilir. EBV ilişkili hastalıkların tanı ve yönetim süreçlerinde serolojik testler, PCR ile EBV DNA saptanması ve klinik bulgular bir arada değerlendirilmelidir.

EBV özgül antikorlar / Serolojik Testler

Akut enfeksiyon döneminde EBV'nin viral kapsid antijenlerine (VCA) karşı antikor yanıtı oluşur ve kanda **EBV-VCA IgM** pozitif saptanır. **EBV-VCA IgM** pozitifliği 12 hafta kadar devam edebilir, çok nadir olarak bir yılı bulan pozitiflik olabilir. Akut enfeksiyonda titresi yükselen ancak sonrasında kaybolan diğer bir belirteç ise **erken antijen (EA) IgG**'dir, pozitifleşmesi yaklaşık 1. ayda olur ve 5 ay kadar kanda saptanabilir. **EBV-VCA IgG**, VCA IgM'den hemen sonra pozitifleşir. **EBV nükleer antijen (EBNA) IgG** ise 1-4 ay sonra pozitifleşir. **EBV-VCA IgG** ve **EBV-EBNA IgG** ömür boyu serumda saptanabilir ve geçirilmiş enfeksiyonun göstergeleridir.

| | Temas yok | Akut enfeksiyon | İyileşme dönemi | Geçirilmiş enfeksiyon | Kronik / Reaktif enfeksiyon |
|----------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|
| VCA-IgM | - | + | +/- | - | - |
| VCA-IgG | - | +/- | + | + | + |
| EA-IgG | - | + | +/- | - | + |
| EBNA-IgG | - | - | + | + | + |

Primer Enfeksiyon / Enfeksiyöz Mononükleoz

Primer enfeksiyon erken çocukluk çağında sıklıkla asemptomatik geçirilirken, adolesanlarda ve erişkinlerde enfeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olabilir. İlk temas sonrası 4-6 haftalık kuluçka süresi geçtikten sonra, yaklaşık 2 hafta süren prodromal dönem başlar. Bu dönemde halsizlik, kırıklık, miyalji gibi nonspesifik semptomlar olur. Hemen ardından da ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı ve eksüdatif tonsillit ile karakterize olan enfeksiyöz mononükleozun klinik bulgular evresi başlar. **EBV-DNA** yükünün kanda artması ile klinik semptomlar eş zamanlıdır. EBV-DNA 1-2 ay kadar kanda saptanabilir. Ateş genellikle çok şiddetli değildir ve 2 hafta boyunca devam edebilir, ancak 40 °C'yi bulan

ve hatta antipiretiklere yanıtız ateş de olabilir. Sıklıkla posterior servikal lenfadenopati mevcuttur, seyrek olarak yaygın lenfadenopati görülebilir. Tonsillerde beyaz eksüda olması nedeniyle, A grubu beta hemolitik streptokok tonsiliti tanısı ile karışabilir ve antibiyotik reçete edilebilir. Beta laktam antibiotiklerin kullanımı ise makülo-papüler döküntüye neden olabilir. Bu döküntü immünolojik mekanizma ile olur ve antibiyotik allerjisi değildir. Bu kişiler sonraki yaşamlarında beta laktam antibiyotikleri kullanabilirler. Kliniğin 2. haftasından itibaren splenomegali saptanabilir, rüptür riskinden dolayı mutlak istirahat önerilmelidir. Periferik kan incelemesinde lenfo-monositik lökositoz mevcuttur ve lenfositlerin %10'undan fazlasında atipik lenfositler (CD8+ T lenfositleri) görülür. Lenfositoz olduğu için göreceli nötropeni olur ancak sıklıkla derin değildir ve ilk bir ay içinde kaybolur. Hastaların %90'dan fazlasında karaciğer enzim yüksekliği saptanır, özellikle 40 yaş sonrası olguların 1/3'ünde ikter eşlik edebilir.

Enfeksiyöz mononükleoz tablosunda antiviral tedavinin kanıtlanmış bir faydası yoktur, hastalara istirahat önerilir ve destek tedavisi verilir. Bazı komplikasyonların varlığında ise steroid tedavisi faydalıdır. Mutlak steroid endikasyonları, havayolu obstrüksiyonu, otoimmün hemolitik anemi ve ciddi trombositopenidir. Şiddetli halsizlik ve düşmeyen ateş, merkezi sinir sistemi tutulumu veya kalp tutulumunda ise rölatif steroid endikasyonu mevcuttur. 2016 yılında yayımlanan bir metaanalize 7 çalışma dahil edilmiş ve 333 enfeksiyöz mononükleoz hastası değerlendirilmiş. Bu çalışmalarda antiviral (asiklovir / valasiklovir / valomasiklovir) verilen hastalar ile plaseboyla veya ilaçsız izlenen hastalar karşılaştırılmış. Antiviral alan grupta lenfadenopati süresi kısalmışken, diğer bulgularda (klinik iyileşme, ateş, farenjit, splenomegali, hepatomegali ve okula/işe geri dönme zamanı) farklılık saptanmamıştır.

Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu/Hastalığı

EBV ile enfekte T lenfositlerin veya doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerin klonal çoğalması sonucu ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen sistemik inflamasyon durumudur. Enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir kliniğe neden olur ancak çok daha uzun süreli ve persistandır.

Tanı için EBV-DNA viral yükünün saptanması önemlidir, gerçek zamanlı PCR ile tam kanda EBV-DNA düzeyi kantitatif olarak ölçülür. Tanı **EBV-DNA** düzeyinin tam kan örneğinde **≥10.000 IU/ml** olması ve EBV ile enfekte T/NK hücrelerinin gösterilmesi ile konulur. Plazma EBV-DNA düzeyi ise hastalığın inaktif fazlarında negatifleşebilir, bu nedenle hastalık aktivitesini göstermede tam kan örneğine göre çok daha başarılıdır. Sıklıkla VCA-IgG ve EA-IgG titreleri oldukça yüksek saptanır. Ancak sağlıklı erişkinlerin bir kısmında da bu antikorların titreleri yüksek olabildiği gibi, bazı kronik aktif EBV enfeksiyonu hastalarında ise antikor titreleri düşük olabilir. Bu nedenle tanıda antikor titrelerinin yeri yoktur.

Tedavide spesifik bir yaklaşım yoktur. Antiviral tedavi ve/veya immün-modülatör tedavi düşünülebilir. Ancak kür sadece kemik iliği transplantı ile sağlanmaktadır. Kronik aktif EBV enfeksiyonunun takip ve tedavisinin hematoloji uzmanı ile koordine yapılması gerekir.

EBV ilişkili maligniteler

EBV tanımlanan ilk onkogenik virüstür, nasofarengeal karsinom, Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, periferik T hücreli lenfoma gibi birçok malignite ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu hastalarda yüksek serum EBV DNA seviyeleri, daha agresif bir hastalık seyri ve daha düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. Serum EBV DNA seviyeleri, hastalığın tedaviye yanıtını izlemek için de kullanılır. Tedavi sonrası EBV DNA seviyesindeki azalma etkin tedavi lehine iken, EBV DNA seviyelerindeki artış hastalığın nüks ettiğini veya tedaviye yanıt alınmadığını gösterebilir.

Hem solid organ hem de kemik iliği transplantı sonrasında BV ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar (EBV-PTLH) gelişebilir. ECIL kılavuzunda allojenik kemik iliği transplantı (KİT) sürecinde, nakil öncesi hem alıcı hem de vericiye EBV-VCA IgG bakılmasını, posttransplant dönemde ise yüksek riskli hastalara birinci aydan itibaren EBV-DNA takibi yapılmasını önermektedir. EBV-DNA takibi en az 4. aya kadar haftada bir olacak şekilde devam etmelidir. EBV-DNA pozitif seyreden allojenik KİT hastalarında EBV-PTLH erken tanısı için ateş, lenfadenopati ve son organ tutulumu açısından takip önerilir. EBV-PTLH için profilaktik, ampirik ve preemtif tedavi rejimleri önerilmektedir.

Tedavi seçenekleri arasında ritüksimab (anti CD20 monoklonal antikor), immünsüpresyonun azaltılması, EBV spesifik sitotoksik tedavi, donör lenfosit infüzyonu ve kemoterapi rejimleri vardır. Sürecin hematoloji uzmanı ile izlenmesi gerekir. Solid organ transplantları sonrasında da benzer şekilde takip önerilir. Tedavi yaklaşımı KİT sonrası EBV-PTLH ile aynıdır. Ritüksimab monoterapisi veya ritüksimab içeren kemoterapi rejimleri tercih edilir. Antiviral tedavinin EBV-PTLH tablosundaki yeri tartışmalıdır. Antiviral tedavi ön planda litik DNA replikasyonu engeller ancak EBV-PTLH için asıl sorun latent olarak enfekte olan B lenfositleridir. Litik replikasyonun inhibisyonu, B hücrelerinin enfeksiyonunu azaltabilir ve dolayısıyla latent olarak enfekte olmuş B hücrelerinin proliferasyonunu engelleyebilir; ancak yine de latent virüsün tamamen ortadan kaldırılmasında etkisizdirler.

Kaynaklar

1. Gabriel Santpere, Fleur Darre, Soledad Blanco, Antonio Alcamı, Pablo Villoslada, M. Mar Albà, Arcadi Navarro, Genome-Wide Analysis of Wild-Type Epstein-Barr Virus Genomes Derived from Healthy Individuals of the 1000 Genomes Project, *Genome Biology and Ev.*
2. Chang CM, Yu KJ, Mbulaiteye SM, Hildesheim A, Bhatia K. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal. *Virus Res.* 2009 Aug ve 200, 143(2):209-21.
3. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr (2018) Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* 102:84-92.
4. Tindle, B.H. (1989). Pathology of Infectious Mononucleosis. In: Schlossberg, D. (eds) Infectious Mononucleosis. Clinical Topics in Infectious Disease. Springer, New York, NY.
5. Henson BW, Perkins EM, Cothran JE, Desai P. Self-assembly of Epstein-Barr virus capsids. *J Virol.* 2009 Apr, 19158247, 83(8):3877-90.
6. Huang, W., Bai, L. & Tang, H. Epstein-Barr virus infection: the micro and macro worlds. *Virol J* 20, 220 (2023).
7. Lupo J, Truffot A, Andreani J, et al. Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Viruses.* 2023;15(3):656. Published 2023 Feb 28.
8. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC, West B, Richards VA. A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. *J Infect Dis.* 1975;132(5):546-554.
9. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD011487. Published 2016 Dec 8.
10. Kawada JI, Ito Y, Ohshima K, et al. Updated guidelines for chronic active Epstein-Barr virus disease. *Int J Hematol.* 2023;118(5):568-576.
11. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016;101(7):803-811.
12. Yamada M, L'Huillier AG, Green M. A Focused Review of Epstein-Barr Virus Infections and PTLD in Pediatric Transplant Recipients: Guidance From the IPTA and ECIL Guidelines. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(Supplement_1):S31-S38.
13. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplant Direct.* 2015;2(1):e48. Published 2015 Dec 15.

OLGU SUNUMU: BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ SIRASINDA REAKTİVASYON GELİŞEN OLGU

Doç. Dr. Yunus GÜRBÜZ

Etilik Şehir Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Tüm biyolojikler ajanlar; bakteri, mantar, viral ve bazı paraziter enfeksiyon riskinde artışa neden olur. Rutin toplum kökenli bakteriyel enfeksiyonlar, invazif deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve septik artrit oranlarındaki artışa ek olarak, biyolojik ilaç alan hastalar diğer fırsatçı veya reaktive olabilen enfeksiyonlar için risk altındadır. Enfeksiyonlar sıklıkla tedavinin ilk yılında gelişmektedir. (1,2)

Kırk yıldan uzun zamandır hem hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif hem de HBsAg negatif ancak antikor (anti-HBs) pozitif, miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıkları olan ve anti-tümör kemoterapisi ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonuna (HBVr) bağlı hepatit tanımlanmıştır. (3)

Prospektif çalışmalar, sitotoksik tedavi gören malign lenfomalı HBsAg pozitif hastaların yaklaşık yarısının HBVr'ye bağlı hepatitten muzdarip olduğunu göstermiştir. (4) Rituksimab gibi daha güçlü immünosüpresif tedavilerle, geçmiş HBV enfeksiyonundan iyileşmiş olanlarda bile (HBsAg negatif ancak Hepatit B çekirdek antikor (anti-HBc) pozitif olup HBV DNA'sı sadece hassas PCR ile saptanabilir) HBVr'ye bağlı ölümcül fulminan karaciğer yetmezliği görülmüştür. (5)

Hepatositlerdeki düşük cccDNA seviyelerinin kalıcılığı, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) serolojik olarak temizlenmiş olduğu bireylerde bile, güçlü immünosüpresif tedavilerin HBVr'nin uzun vadeli riskine yol açtığı düşünülmektedir. (6)

Biyolojik ajan tedavisi başlanacak olan hastalar; tedavi başlamadan önce, tedavi altındayken ve tedavi sonrası periyodik olarak enfeksiyonların profilaksi ve tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

Sempozyumun olgu sunularına ayrılan bu oturumunda kemoterapi öncesi HBsAg negatif, Anti-HBs pozitif olan bir hastada kemoterapi sonrası ortaya çıkan HBVr sunulacaktır.

KAYNAKLAR

1. McGrath,B; Broadhurst,M; Roman, C. *Infectious disease considerations in immunocompromised patients. Journal of the American Academy of Physician Assistants. 33(9):16-25, September 2020.*
2. Bodro M, Paterson DL. *Listeriosis in patients receiving biologic therapies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Sep;32(9):1225-30.*
3. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. *Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. Gastroenterology. 1975;68(1):105-12.*
4. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. *Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. Gastroenterology. 1991;100(1):182-8.*
5. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Chan HL, Hui EP, Lei KI, Mok TS, Chan PK. *Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol. 2009;27(4):605-11.*

6. Hui CK, Bowden S, Luk JM, Fong DYT, Zhang HY, Jackson K, Au WY, Lie A, Chim CS, Kwong YL, Liang R, Locarnini S, Lau G. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA predicts post-chemotherapy Hepatitis B reactivation. *Blood*. 2005;15:2616–7.

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONUNDA TARTIŞMALI OLGULAR – GEBE OLGU

Dr. Öğr. Üyesi Umut Devrim BİNAY

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Erzincan

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2022 yılı verilerine göre tüm dünyada 254 milyon kişi Hepatit B Virusü (HBV) ile infektidir (1). Gebelerdeki HBsAg pozitiflik oranları ise coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekte olup %0.6 ile %5.8 arasında değişmektedir (2-4). Gelişmekte olan ülkelerde anneden bebeğe geçiş, ana bulaşma yolu olup kronikleşme oranı, perinatal **dönemde kazanılmış** infeksiyonda %90 civarındadır (5). Bu nedenle, perinatal bulaşma önlemek için gebeliğin ilk trimesterinde hepatit B serolojisine (HBsAg, Anti HBs ve Anti HBc IgG) bakılmalı ve HBsAg negatif saptanan risk grubundaki gebelerde doğuma yakın dönemde testler tekrarlanmalıdır. Aynı zamanda HBV'ye karşı duyarlı olan gebelerin aşılınmaları sağlanmalı, HBsAg pozitif saptanan tüm gebeler ise takibe alınmalıdır. HBsAg pozitif anneden doğan bütün yenidoğanlara ilk 12 saatte hepatit B aşısının ilk dozuyla birlikte hepatit B hiperimmünglobulini (HBIG) yapılmalı ve HBsAg pozitif tüm gebeler antiviral profilaksi **açısından değerlendirilmelidir** (6-8).

Hepatit B İnfeksiyonunun Bebeğe Etkisi

Gebelikte geçirilen akut hepatit B infeksiyonu, genellikle orta şiddette seyretmekte olup fetüs üzerine teratojenik etkileri olmamaktadır. Bununla birlikte düşük doğum ağırlığına ya da erken doğuma sebep olabileceği bildirilmiştir (9,10). Doğuma yakın dönemde annenin HBV serolojisine **göre bebeğe HBV aşısıyla birlikte** gerekirse HBIG yapılmalı, annenin viral **yüküne göre anneye** antiviral profilaksi başlanmalıdır (6).

Kronik hepatit B infeksiyonunun yenidoğana etkisine yönelik bildirilen veriler çelişkili olup, bazı çalışmalarda etkisinin olmadığı belirtilirken bazılarında ise prematürite riskinde artışa, düşük doğum ağırlığına, antepartum kanamaya ve gestasyonel diabete neden olabileceği bildirilmiştir (11).

Gebelikte Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Seyri ve Hastalığın Yönetimi

İleri karaciğer hastalığı olmayan gebelerde kronik hepatit B infeksiyonu genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte gebelikte ortaya çıkan immun tolerans ve immunomodülasyonun etkisiyle hepatik alevlenmeler görülebilir. Bu alevlenmeler genellikle ciddi klinik tablolara yol açmazlar. HBeAg pozitif gebelerde alevlenmeler daha sık görülürken, genellikle immun yenilenmenin etkisiyle post partum **dönemde** alevlenmeler daha sık görülmektedir. Bu nedenle post partum ilk 6 ay hastalar yakın takip edilmelidir (11).

Sirozlu gebelerde fetal ve maternal komplikasyonlar artmış olup intrauterin gelişme geriliği, infeksiyon, ölüm, erken doğum, gestasyonel hipertansiyon, plasental ayrılma ve peripartum kanama **görülebilir**. Bu nedenle sirozlu gebelerde antiviral tedavi kesilmemeli, eğer yeni tespit edilmişse de geciktirilmeden uygun antiviral tedavi başlanmalıdır (12).

İlk başvuruda HBsAg pozitif tespit edilen gebelere HBeAg, HBV DNA ve ALT düzeyi bakılmalı, koinfeksiyon varlığı araştırılmalı ve hastalığın şiddeti belirlenmelidir. Gebelerde antiviral tedavi endikasyonları, gebe olmayanlardaki gibidir. HBV DNA ve ALT düzeylerinden bağımsız olarak önemli düzeyde fibroz bulgusu (APRI> 0.5 ya da transient elastografi> 7 kPa ya da METAVİR ≥F2) veya siroz bulgusu olan; HBV DNA> 2 000 IU/ml ve ALT normalden yüksek olan; HBV DNA ve ALT düzeylerinden bağımsız koinfeksiyon varlığı ya da ailede HCC, siroz öyküsü varlığı ya da diabet ve

metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit varlığı ya da glomerülonefrit gibi karaciğer dışı bulgularla gelen hastalara oral antiviral tedavi kendi sağlıkları için başlanmalıdır. Bununla birlikte tedavi endikasyonu olmayan gebe hastalar her üç ayda bir HBV DNA ve ALT düzeyleri açısından takip edilmelidir. Eğer bakılabiliyorsa HBV DNA > 200 000 IU/ml olan gebelere ikinci trimesterden itibaren Tenofovir Disoporoksil Fumarat (TDF) profilaksisi başlanmalı, doğumdan sonraki üç ay boyunca devam edilmelidir. HBV DNA bakılmadığı durumlarda, HBeAg pozitifliği varlığında da profilaksi başlanmalıdır, çünkü HBeAg pozitifliğinin %88.2 duyarlılık ve %92 özgüllükle HBV DNA'nın 200 000 IU/ml'den fazla olduğunu gösterdiği bildirilmiştir (6,8). DSÖ, yeni bir öneri olarak HBV DNA ve HBeAg bakılmadığı durumlarda ise bütün HBsAg pozitif gebelere yenidoğan bulaşını engellemek için profilaksi başlanmasını önermektedir (6). Antiviral tedavi ya da profilaksi başlanırken gebe ile birlikte bütün detaylar konuşularak karar verilmelidir. Tedavide TDF, lamivudin ya da telbivudin tercih edilmelidir. Tenofovir Alafenamid Fumarat (TAF) ile ilgili güvenilir veriler bildirilse de henüz gebelikte kullanım onayı olmadığı için osteoporoz/böbrek yetmezliği olmayanlar dışında tercih edilmemelidir (6-8, 13).

HBsAg pozitif anneden doğan tüm yenidoğanlara ilk 12 saat içinde HBV aşısının ilk dozu ve HBIG yapılmalı ve aşılama 3 doza tamamlanmalıdır. Aşılama tamamlandıktan sonra 9-18. aylar arasında HBsAg ve Anti HBs bakılmalı, Anti HBs 10 mIU/ml'nin altında olanlara ikinci kez üç dozluk seri yapılmalıdır. Uygun profilaksi alan yenidoğanlara emzirme ile bulaşma beklenmediği ve TDF bazlı tedavilerin emzirme için bir kontrendikasyonu olmadığı için emzirmeye ara verilmemelidir (6, 14).

Olgu

34 yaşında, 25 yıldır kronik hepatit B infeksiyonu tanısı olan hastaya tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsisinde İshak Histopatolojik Aktivite İndeksi 9, Fibroz 5 saptanması üzerine 10 yıl önce TDF başlanmıştır. TDF tedavisinin 5. yılında yapılan kemik dansitometresinde osteoporoz saptanması üzerine TDF tedavisi kesilerek TAF'a geçilmiştir. Bir sağlıklı çocuğa sahip, TAF tedavisinin 3. yılında olan hasta 10 haftalık gebeliğinin olduğunu ifade ederek tarafımıza başvurmuştur. TAF ile ilgili veriler sınırlı olduğu için hastanın tedavisi değiştirilerek TDF başlanmış ve oral antiviral tedaviye ara verilmemiştir. Takipte HBV DNA negatif seyreden hastanın gebeliği, sorunsuz seyretmiş olup doğumda yenidoğana HBV aşısının ilk dozu ve HBIG yapılmıştır. Emzirme dönemi bittikten sonra, osteopenisi olan hastanın tedavisi, TAF olarak tekrar düzenlenmiştir. Hasta takip ve tedavisine devam etmektedir.

Sonuç olarak, tüm gebelere ilk trimesterde hepatit B serolojisi bakılmalı, riskli grupta olup da HBV'ye karşı duyarlı olanlar aşılmalı ve doğuma yakın testler tekrarlanmalıdır. HBsAg pozitif saptanan tüm gebeler tedavi endikasyonu açısından değerlendirilmelidir. Tedavi endikasyonu olmayan gebeler, ikinci trimesterden itibaren profilaksi açısından değerlendirilmeli, HBV DNA > 200 000 IU/ml olan gebelere TDF başlanmalı, post partum 12. haftaya kadar devam edilmelidir. HBsAg pozitif anneden doğan tüm yenidoğanlara ilk 12 saat içinde HBV aşısı ve HBIG yapılmalı, aşılama üç doza (0, 1 ve 6. ay) tamamlanmalıdır. Aktif ve pasif immünizasyonu yapılmış tüm yenidoğanların anne sütü ile beslenmesinde sakınca bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Bartholomew ML, Lee MJ. Management of Hepatitis B infection in Pregnancy. Clin obstet Gynecol. 2018; 61(1):137-45.
3. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus infection in the united States:

Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018; 67:1.

- Smith EA, Jacques-Carroll L, Walker TY, et al. The national Perinatal Hepatitis B Prevention Program, 1994-2008. Pediatrics. 2012; 129:609.
- Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332: 328–36.
- Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2024
- Kumar M, Abbas Z, Azami M, Belopolskaya M, Dokmeci AK, Ghazinyan H, Jia J, Jindal A, Lee HC, Lei W, Lim SG. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy. Hepatology international. 2022;16(2):211-53.
- Williamson C, Nana M, Poon L, Kupcinskis L, Painter R, Taliani G, Heneghan M, Marschall HU, Beuers U. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. Journal of hepatology. 2023;79(3):768-828.
- Hieber JP, Dalton D, Shorey J, Combes B. Hepatitis and pregnancy. J Pediatr 1977; 91:545.
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int 2009; 29 Suppl 1:133.
- Lee H, Lok AS. Hepatitis B and pregnancy. UpTo-Date. UpToDate, Waltham, MA. 2024.
- Karakeçili F, Aygen B. Gebelerde Hepatit B enfeksiyonuna yaklaşım. Demirtürk N, editör. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.42-7.
- Tekin S, Karakeçili F, Binay UD, Çelik İ, Tülek N, Tütüncü E, Yıldız O, Yılmaz E, Demirtürk N. Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2023; 2;36.
- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR. 2005;54(16):1-32.

RSV: ERİŞKİNDE HASTALIK YÜKÜ, RİSK GRUPLARI, SEKELLERİ VE AŞILAR

Uzm. Dr. Gülşah TUNÇER

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bilecik

Genel Bilgiler

Respiratuvar sinsityal virus (RSV), özellikle 2 yaş altı bebeklerde olmak üzere her yaş grubunda akut üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarına neden olabilen önemli bir patojendir. İnfeksiyonu takiben kalıcı bağışıklık gelişmez ve hastalığın klinik seyri farklılık gösterebilir. İnfekte kişiler, semptomları değişiklik gösterse bile başkalarına virüsü bulaştırabilir ve re-infeksiyonlar görülebilir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik belirtiler, kişinin yaşına, infeksiyonun primer veya sekonder oluşuna, altta yatan bağışıklık baskılanması veya alerji eğilimi gibi faktörler olup olmadığına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Büyük çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde RSV genellikle üst solunum yolu infeksiyonu veya bazen trakeobronşit olarak seyrederken, bebeklerde ve özellikle 2 yaş altı çocuklarda sıklıkla alt solunum yolu infeksiyonu (akut bronşiolit veya viral pnömoni) şeklinde ortaya çıkma eğilimindedir. Ayrıca, bakımevlerinde yaşayan yaşlı bireylerde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda da RSV alt solunum yolu infeksiyonu olarak görülebilir.

Epidemiyoloji

RSV mevsimseldir; ılıman iklimlerde kışın, tropikal iklimlerde yağmur sezonunda görülür.

Re-infeksiyon yaşam boyunca yaygındır.

Erişkinde Viral Pnömoniye İlerleme ve Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri

İmmünoşüprese hastalar (özellikle hematopoietik kök hücre alıcıları (HSCT) ve akciğer transplantasyonu yapılanlar); yaşlılar; altta yatan akciğer ve/veya kalp hastalığı olanlar (özellikle astım); bakım evlerinde yaşayan ve kırılğan bireyler; yüksek irtifada yaşayanlar; bazı genetik belirteci olan ve sigara kullananlarda risk yüksektir.

Bulaşma Yolu

Virus, esas olarak infekte eller ya da büyük aerosollerin göz ve burun mukozasına direkt inokulasyonu ile bulaşır. İnfekte sekresyonla kontamine olmuş cisimler de bulaşmada önemlidir. İnkübasyon süresi 2-8 gündür. Virus nazofarinks epitelinde replike olur, 1-3 gün içerisinde alt solunum yollarına yayılarak solunum epitelinde replike olur. RSV sitopatik bir virus değildir.

Mikrobiyoloji

RSV, *Pneumoviridae* ailesine ait zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli, segmentsiz bir RNA virusudur. RSV izolatları, antijenik olarak farklı A ve B gruplarına ayrılabilir. Alt tiplerde farklı genotipler yer alır. Baskın genotip her yıl değişmesi, sık yenilenen infeksiyonları açıklayabilir. RSV-RNA 10 mRNA'ya transkribe olan 15.222 nükleotidden oluşur. Her mRNA (biri hariç) bir major protein kodlar. Hidrofobik transmembran yüzey glikoproteinleri olan F (füzyon), G (bağlanma), SH (küçük hidrofobik) zarfla ilişkilidir. G proteini virusun konak hücrelere bağlanmasından, F proteini viral füzyon ve sinsityum oluşumundan sorumludur. Özellikle G ve F infektivite ve immünite için önemlidir. F glikoproteinleri nötralizan antikörlerin odağı oldukları için potansiyel terapötik hedeftir.

Patogenez

RSV'den korunmaya ve klirens, nötralizan antikorlar ile sitotoksik T hücreleri aracılık eder. Hem serum Ig G hem de mukozal Ig A daha sonraki infeksiyonlardan korur. Bununla birlikte, infeksiyondan sonra bir yıl içinde erişkinlerin %75'inde antikor titreleri hızla düşer. Dolayısıyla antikorlar ömür boyu RSV'den koruyamaz ve re-infeksiyonlar gelişir.

Tanı

Bebeklerde kış aylarında klinik tanı nispeten doğru olabilir; ancak, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde kültür, antijen tespiti veya ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile laboratuvar doğrulaması gereklidir.

Tedavi

Çoğu bebek ve yetişkin için tedavi genellikle destekleyicidir. Aerosolize ribavirin, bir nükleozid analogu olarak yüksek riskli, ciddi derecede bağışıklığı baskılanmış hastalara verilebilir; diğer tedaviler araştırılmaya devam edilmektedir. Erişkinlerde, ribavirin daha çok hematopoietik kök hücre alıcıları ve akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda onaysız kullanılmaktadır. Çocuklarda ise FDA ve EMA, RSV ile ilişkili alt solunum yolu infeksiyonundan korunmada palivizumabı, tedavide ise aerosolize ribavirini onaylamıştır.

Korunma

El hijyeni ve temas önlemleri gibi infeksiyon kontrol önlemlerine dikkat edilmesi RSV'nin yayılmasını azaltabilir. Palivizumab, insanlaştırılmış nötralize edici bir monoklonal antikor olup, altta yatan kardiyak ve akciğer hastalıkları olan ve düşük gebelik yaşına sahip yüksek riskli bebekler için faydalıdır. RSV'nin önlenmesi için yeni aşılarda ve monoklonal antikorlar aktif olarak geliştirilmektedir.

Kaynaklar

- 1) Hall C, Weinberg G, Iwane M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection among healthy children. *N Engl J Med.* 2009;360:588–598.
- 2) Falsey A, Hennessey P, Formica M, et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005;352:1749–1759.
- 3) Stein RT, Bont LJ, Zar H, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:556–569.
- 4) Trang TP, Whalen M, Hilts-Horeczko A, et al. Comparative effectiveness of aerosolized versus oral ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections: a single-center retrospective cohort study and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2018;20:e12844.

OLGU EŞLİĞİNDE KHB VE OSTEOPOROZ

Doç. Dr. Nesrin TÜRKER

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Giriş

Karaciğer, besin metabolizması, hormon düzenlemesi, bağışıklık sistemi, sitokin üretimi, bağırsak homeostazı ile ilgili hayati bir organdır. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmalar, malnütrisyon, kronik iltihap, azalmış anabolik hormon seviyeleri ve disbiyozise yol açabilir. Bunların sonucunda kemik metabolizmasında osteoblast ve osteoklast aktivitelerinde dengesizlik gelişerek kemik kaybına yol açabilir. Osteoporoz Kronik Karaciğer Hastalığının (KKH) sık görülen bir komplikasyonudur, yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve erken ölüm riskini artırır. Sarkopeni ise iskelet kasi kütlelerinin ve fonksiyonunun ilerleyici kaybı ile karakterize edilen başka bir yaygın KKH komplikasyonudur. Osteoporoz ve kırıklara neden olan karaciğer hastalıkları arasında primer bilier kolanjit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, viral hepatitler ve siroz sayılabilir.

Hepatit B veya C enfeksiyonunda azalmış Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) ve değişmiş kemik metabolizması gözlemlenmektedir. Bu hastaların yaklaşık %10–30’unda osteoporoz bildirilmiştir. HBV ve HCV enfeksiyonu olan siroz olmayan hastalarda bile kemik mineral metabolizmasının bozulduğu gösterilmiştir. IL-1, IL-6, TNF- α gibi artmış inflamatuvar sitokinler, azalmış IGF-1 seviyeleri ve vitamin D eksikliği kronik viral hepatitli hastalarda düşük KMY’na yol açabilir. HBV enfeksiyonu olan hastalar, enfeksiyonu olmayanlara göre osteoporoz geliştirme riski altındadır. Ancak bu hasta grupları arasında osteoporotik kırık riski açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Olgu

Kırkbir yaş kadın hasta Aralık 2014 tarihinde hastanemiz İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuruyor. Onbeş yıldır HBsAg pozitif, 2009 yılında dış merkezde interferon tedavisi alma öyküsü var. Sonrasında dış merkezde düzensiz takiplere gitmiş tedavi almamış. Başvuru sırasında aktif şikayeti yok. Dış merkezde 2009 yılında yapılmış olan biyopsi sonucu HAI:3, Evre:0 olarak raporlanmış. Hastanın başvurusu sırasında; HBsAg pozitif, HBeAg negatif, AntiHBe pozitif, AntiHBcIgG pozitif, AntiHCV negatif, HIV Aj/Ab negatif, HBVDNA:61000 IU/mL, AST: 117 IU/mL, ALT: 178 IU/mL idi. Hemogram değerleri normal, trombositopenisi yok, tiroid fonksiyon testleri ve otoantiklorları negatif idi. HDV Aj/Ab testi negatif, AFP normal sınırlarda idi. Batın USG değerlendirmesi normal idi. Koagülasyon testleri normal sınırlarda idi. Hastaya tekrar biyopsi yapma kararı alındı ve biyopsi sonucunda HAI:6/18 ve Evre:0/6 olarak raporlandı. Hastaya Temmuz 2015 tarihinde Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF) tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ayında HBVDNA:1360IU/mL’ye, AST:90 IU/mL’ye ve ALT: 145 IU /mL’ye geriledi. Tedavinin 3. ayında HBVDNA: 241 IU/mL’ye, AST:35 IU/mL’ye ve ALT: 49 IU /mL’ye geriledi. Tedavinin 1. Yılında HBVDNA negatifliği ve KCFT’lerinde negatiflik elde edildi. Hasta Temmuz 2024’de poliklinik başvurusu sırasında 9 yıllık izlemi sırasında düzenli kontrollere gelmekte, ilaçlarını düzenli kullanmakta, HBVDNA’sı baskılı, KCFT normal, şikayeti yok idi. Beş yıldır menapozda olması nedeni ile kemik dansitometrisi tetkiki istendi. Kemik dansitometri sonucu; Sol femur bölgesinde ölçülen KMY değeri 0.697g/cm², T- skoru:-2.2(-%31), Z-skoru:-1.7(-%26) osteopeni olarak raporlandı. Bu durumda hastanın tedavisi Tenofovir Alafenamid (TAF) olarak değiştirildi.

Tartışma

Avrupa ve Amerika karaciğer hastalıkları dernekleri ve KLİMİK derneği Viral Hepatit Çalışma grubunun Kronik Hepatit B Uzlaş Raporu 2023 güncellemesinde de belirtildiği üzere TDF alan hastalarda renal fonksiyon bozukluğu veya metabolik kemik hastalığı tesbit edilirse veya bu hastalıklar yönünden riskli oldukları ortaya konursa TAF yada entekavir (ETV) tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Bu nedenle bizde osteopeni bulguları gelişen yaklaşık 9 yıldır TDF tedavisi almakta olan hastamızın tedavisini TAF olarak değiştirdik.

TDF tedavisi ile KHB hastalarında osteoporoz gelişme riskinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Onaltı çalışmanın incelendiği bir metaanalizde ETV veya TDF ile tedavi edilen 7.251 hasta izlenmiş ve iki grup arasında osteopeni/osteoporoz insidansı açısından önemli bir fark bildirmemiştir. Kronik hepatit B'li yaşlı hastalarda TDF'in uzun süreli kullanımının kırık riskini artırdığını bildiren bir çalışmada 2 yıl veya daha uzun süreli TDF tedavisinin yaşlı hastalarda daha yüksek kemik kırığı insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve antiviral tedavinin yaş ve komorbiditeler, özellikle diyabet, hipertansiyon, kongestif kalp yetmezliği, romatoid artrit, osteoporoz ve kırık öyküsü gibi faktörlere göre kişiselleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Tenofovir disoproksil fumarat kullanan genç kronik hepatit B hastalarında yapılmış olan bir çalışmada da özellikle uzun süreli TDF kullanan genç KHB hastaları, kemik ve böbrek hasarı açısından yüksek risk altındadır. ETV veya TAF, risk altında olan hastalar için bir seçenek olabilir bu nedenle klinik uygulamada birinci basamak antiviral ilaç seçmeden önce, kemik ve böbrek hasarı riskini değerlendirmek gerektiği ve uygun antiviral tedavi rejimi seçiminin buna göre yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Çin'de osteoporoz veya osteopeni riski yüksek HBV hastalarında TAF tedavisinin güvenliği ve etkinliği üzerine gerçek yaşam verilerinin araştırıldığı bir çalışmada antiviral tedaviye başlamadan önce osteoporoz riski yüksek olan KHB hastalarını hızlı ve pratik bir şekilde belirlemek için Bir Dakikalık Osteoporoz Risk Testinin (BDORT) uygulanabilirliği ve TAF'e geçiş yapan virolojik olarak baskılanmış KHB hastaları için etkinlik ve güvenlik incelenmiş. Bu çalışmanın sonucunda uzun süreli nükleotid (s)ide analogu tedavisi sırasında osteoporoz riskine dikkat edilmesi gerektiği, BDORT'un çoğu KHB hastasında osteoporoz riskini hızla belirleyebildiği, kullanım kolaylığı göz önüne alındığında, bu testin antiviral tedaviye başlamadan önce KHB hastalarında erken tarama için kullanılması önerilmiş. Ayrıca virolojik olarak baskılanmış osteoporozu olan KHB hastalarında TAF'e geçiş sonrası kemik güvenliğinde bir iyileşme sağlandığını gösterilmiştir.

Sonuç

Osteoporoz kronik karaciğer hastalığının sık görülen bir komplikasyonudur, yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve erken ölüm riskini artırır. Hepatit B veya C infeksiyonlarında azalmış KMY ve değişmiş kemik metabolizması gözlemlenmektedir. Bu hastaların yaklaşık %10–30'unda osteoporoz bildirilmiştir. Güncel rehberler TDF alan hastalarda renal fonksiyon bozukluğu veya metabolik kemik hastalığı tesbit edilirse veya bu hastalıklar yönünden riskli oldukları ortaya konursa TAF yada ETV tedavisine geçilmesini önermektedirler.

Tenofovir disoproksil fumarat uzun süre kullanan özellikle yaşlı ve altta yatan ko-morbiditesi olan hastalar kemik ve böbrek hasarı açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda osteoporoz riskinin önceden belirlenmesi ve tedavinin ETV yada TAF olarak değiştirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Demitürk N, Köse A, Ural O ve ark. Kronik Hepatit B İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi. *Klimik Dergisi* 2023; 36(Özel Sayı 1): 1-22
2. European Association for the Study of the Liver, EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017(67):370–398.
3. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization 2015. ISBN 978 92 4 154905 9.
4. Yang X, Yan H, Zhang X, Qin X, Guo P. Comparison of renal safety and bone mineral density of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;124:133–142.
5. Saeki, C., Saito, M. & Tsubota, A. Association of chronic liver disease with bone diseases and muscle weakness. *J Bone Miner Metab* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00774-023-01488-x>.
6. Cheuk-Fung Yip T, Che-To Lai J, Tsz-Fai Yam. Long-term use of tenofovir disoproxil fumarate increases fracture risk in elderly patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2024. vol. 80 : 553–563.
7. Fa- Da Wanga, Jing Zhoua , Lan-Qing Li. Improved bone and renal safety in younger tenofovir disoproxil fumarate experienced chronic hepatitis B patients after switching to tenofovir alafenamide or entecavir. *Annals of Hepatology* 28 (2023) 101119.

KÜRESEL 2020 HPAIV SALGINI: MEMELİ ADAPTASYONUNDA NEREDEYİZ?

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi YILMAZ

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Influenza virüsü hemaglütinin (HA) ve nöroaminidaz (N) isimli iki yüzey proteininin çeşitli kombinasyonlarına göre birçok alt tipe (*subtype*) ayrılmaktadır. Avian influenza virüsü (AIV), kuş giribi olarak bilinen tüm dünyada yabani kuşlarda görülmekte olan Influenza A virusudur. Düşük patojenite AIV (LPAIV); herhangi bir HA içeren alt tipte görülebilir, yabani kuşlarda sık görülür ancak sıklıkla asemptomatik seyrederek. Kümes hayvanlarında hafif hastalığa neden olabilir.

Aslında LPAIV'nin doğal rezervuarı su kuşlarıdır ve bu türler arasında ciddi bir enfeksiyona neden olmaz. Ancak zaman içerisinde LPAIV'nin evcil kuşları da infekte ettiği ve mutasyonlara uğrayarak ağır kayıplarla ilişkilendirilen HPAIV'nin ortaya çıktığı görülmüştür. Yüksek patojenite AIV (HPAIV) ise sadece H5 ve H7 alt tiplerinde görülür, kümeslerde salgınlara neden olur. Ağır hastalıkla ilişkilidir, bulaştırıcılığı çok yüksektir. Hem kümeslerde hem yabani kuşlarda yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Kümesler arasında yayılıma da neden olabileceği için ekonomik kayıplar açıktır. Son yıllarda HPAIV'nin küresel tehdit oluşturmaya başladığı bilinmektedir. HPAIV'nin artışı Influenza virüsleriyle ilgili dogmaları değiştirmiştir. Şöyle ki yabani türler arasında etkilediği tür çeşidi sayısı artmıştır, beklenenden daha fazla sayıda yabani hayvanı etkilemiştir ve beklenenden daha fazla şiddette hastalığa neden olmuştur. Tüm bu faktörler HPAIV'nin ekolojik ve ekonomik açıdan oldukça önemli bir patojen olduğunu göstermektedir. HPAIV ile ilgili bir diğer önemli husus bu virüslerin artık başta deniz memelileri olmak üzere diğer memelilerden ve sporadik olarak insanlardan da izole edilebiliyor oluşudur. Panzootik olarak değerlendirilen bu virüslerin gelecekte küresel bir halk sağlığı sorunu olması endişesi artarak devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Puryear WB, Runstadler JA. High-pathogenicity avian influenza in wildlife: a changing disease dynamic that is expanding in wild birds and having an increasing impact on a growing number of mammals. *J Am Vet Med Assoc.* 2024;262(5):601-609. Published 2024 Apr 10. doi:10.2460/javma.24.01.0053
2. Menno D. de Jong, Tran Tinh Hien. Avian influenza A (H5N1). *Journal of Clinical Virology.* 2006;2–13.
3. Spackman E. A Brief Introduction to Avian Influenza Virus. *Methods Mol Biol.* 2020;2123:83-92. doi:10.1007/978-1-0716-0346-8_7
4. Plaza PI, Gamarra-Toledo V, Euguí JR, Lambertucci SA. Recent Changes in Patterns of Mammal Infection with Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Virus Worldwide. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(3):444-452. doi:10.3201/eid3003.231098

TÜRKİYE'DE AVİAN INFLUENZA: SON VAKALAR VE POTANSİYEL RİSKLER

Prof. Dr. Mehmet AKAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kanatlı hayvanlarda Tip A İnfluenza viruslarının neden olduğu Avian influenza, evcil kanatlı hayvanlar için oldukça bulaşıcı ve ölümcül bir hastalıktır. Hastalık ülkemizde, "Tavuk Vebası" olarak bilinmektedir ve bildirim zorunlu kanatlı hayvan hastalıkları arasındadır. Halk arasında "Kuş gribi" ismi kullanılmaktadır. İnfluenza A viruslarının kanatlı endüstrisi üzerinde önemli olumsuz etkileri bulunmaktadır, uluslararası öneme sahiptir ve uluslararası ticareti olumsuz etkileme potansiyelindedir. Avian İnfluenza ayrıca halk sağlığı ile ilişkili önemli bir konudur.

Avian influenza tip A, *Orthomyxoviridae* familyasına ait bir virüstür. İlk kez 19. yüzyılın sonunda kanatlı hayvanlarda tanımlanmıştır. İlk tanımlanmasını takiben sporadik ancak önemli vakalar bildirilmiştir. Hong Kong'ta 1997 yılında başlayan hem kanatlıları hem de insanları etkileyen H5N1 influenza A virüs enfeksiyonları, hastalığın seyrini değiştirmiş ve önemini arttırmıştır. Bu virusa bağlı 2003 yılında Çin ve uzak Asya'nın birçok ülkesini etkileyen salgın, Ortadoğu, Avrupa ve Kuzey Afrika ülkelerine yayılmış ve başta evcil kanatlı hayvanları olumsuz etkilemiştir. Daha sonraki yıllarda tüm dünyada dönemsel olarak etkinliğini artıran H5N1 nedenli salgınlar, halen doğal yaşamdaki kuşlarda ve evcil kanatlılarda görülmektedir. Son dönemde memelilerde görülen H5N1 vakaları ise insan sağlığı açısından endişeyi arttırmış ve potansiyel bir risk olarak değerlendirilmesine neden olmuştur.

Avian influenza, evcil kanatlı hayvanlarda oluşturduğu hastalıklar tüm dünyada izlenmektedir. Kanatlı hayvanlardaki AI virusları, iki ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar, yüksek patojeniteli Avian İnfluenza (HPAI; Highly pathogenic) ve düşük patojeniteli Avian İnfluenza (LPAI; Low pathogenic) viruslarıdır. HPAI viruslara H5 ve H7 alttiplerinden oluşmaktadır. Diğer viruslar ise düşük LPAI olarak değerlendirilir. Ülkemizde ve çoğu ülkelerde evcil kanatlı hayvanlarda HPAI virusları izlenir ve bildirim zorunludur. Bazı ülkeler doğal yaşamdaki kanatlılardan tespit ettikleri HPAI viruslarını da bildirmektedir. LPAI virusları, H9N2 gibi, kanatlı hayvanlarda ekonomik öneme sahiptir ve birçok ülkede bildirim yapılmamaktadır. 1997 yılından bu yana en dominant HPAI virüsü olan H5N1 nedenli evcil kanatlı vakalarında, hastalık kümeslerde hızlı şekilde yayılır ve ölümcül tablolar oluşturur. Hastalık nedenli yüksek ölüm oranı dikkat çekicidir ve resmi otoritenin teşhisi sonrasında hastalık vakalarının kontrolü uluslararası standartlara göre gerçekleştirilir. Hastalığın izlenmesi sonrasında, vaka(ların)nın sonlandırıldığı da yine resmi otorite tarafından uluslararası düzeyde bildirilir. Hastalık nedenli ekonomik kayıplarının büyük ve hastalığın uzun etkili olması nedeniyle, tazminatlı hastalıklar arasındadır. Ülkemizde de kanatlı hayvan hastalıkları arasında tek tazminatlı hastalıktır. Ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede HPAI viruslarının neden olduğu hastalıklara karşı korumada aşılama kullanılmamaktadır.

Ülkemizde AI vakaları ilk kez 2005 yılında Ekim ayında görülmüş ve tek vaka olarak sonlandırılmıştır. İkinci vaka yine 2005 yılında Aralık ayında ortaya çıkmış ancak bu vakadan sonra yeni vakalar tespit edilmiş ve tüm vakaların sonlandırılması ancak 2006 yılının Mart ayında gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki dönemde 2007, 2008 ve 2015 yıllarında da HPAI vakaları tespit edilmiştir. Son iki vaka ise Afyon ve Denizli'de olmak üzere 2023 yılında görülmüştür. Bu vakaların sonlandırılmasından bu yana herhangi bir yeni vaka gözlenmemiştir. Ülkemizde görülen tüm AI vakaları, H5N1 tipindeki İnfluenza A virüsü nedenlidir.

Avian influenza viruslarının doğal rezervuarı, göçmen su kuşlarıdır. Göçmen su kuşlarının, tüm dünyada mevsimsel bir hareketi bulunmaktadır ve bu kuşlar, sulak alanlarda belirli süreyle kalmaktadır. Göçmen su kuşları ile direkt temas eden serbest kuşlar virusun çevreye saçılmasında ve devamlılığında etkilidir. Evcil kanatlı hayvanlarla göçmen

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

kuşların direkt veya indirekt teması ile serbest kuşlar vasıtasıyla evcil kanatlı hayvanların virüsü alması hastalığı başlatmaktadır. Bu aşamadan sonra virüs, doğal yaşamdaki döngüsünden evcil kanatlı hayvanlar arasında çoğalma ve saçılma sürecine girerek hem kanatlılar için büyük bir tehdit hem de ilk aşamada bu kanatlı hayvanlarla ilgili insanlar olmak üzere ve diğer memeliler için potansiyel bir problem olmaktadır.

Avian influenza, halk sağlığı ile de ilişkili önemli bir konudur. AI viruslarının kanatlılar arasında dolaşımının arttığı tüm bölgelerdeki insanlarda ve diğer memelilerde ender olarak bazı vakalar görülmektedir. Genel bir değerlendirme yapıldığında 2003-2023 yılları arasında insanlarda farklı ülkelerde H5N1 nedeni toplam 878 vaka bildirilmiştir. Son olarak bildirilen insan ve farklı memelilerdeki vakalar dikkatle izlenmektedir. Sonuç olarak, özellikle kanatlı hayvanlardaki vakaların detaylı izlenmesi, insan sağlığı için potansiyel riskin kontrolü açısından önemlidir.

HIV TARAMA TESTLERİ

Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

HIV Tarama Testleri

Kişilerin HIV durumunu belirlemek ve tanı koymak için HIV testi yapılması, HIV ile mücadelenin en önemli basamaklarından birisidir. UNAIDS, 2030 yılına kadar tüm dünyada HIV epidemisini sona erdirmek için 95/95/95 hedeflerini koymuştur. İlk 95 hedefi, HIV ile yaşayan kişilerin en az %95'inin HIV durumunu bilmesidir. Bu hedefle ilgili, UNAIDS global 2024 raporunda, 2023 yılında, tüm dünyada HIV ile yaşayan kişilerin %86'sının HIV durumunu bildiği belirtilmiştir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde HIV ile yaşayan bireylerin %15'i (yaklaşık 3,5 milyon kişi) HIV durumunu bilmemektedir. Durumunu bilmeyen 3.5 milyon kişinin yeni HIV bulaşlarının %40'ına neden olduğu düşünülmektedir. HIV tanısı konulmasındaki gecikmenin ortalama 3 yıl olduğu ve HIV tanısından önceki 12 ay içinde HIV testi yapılmamış olan bireylerin 2/3'ünün aslında bir sağlık kuruluşuna başvurduğu, ancak HIV testi istenmediği belirlenmiştir. HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık yarısı tanıyı geç dönemde, CD4 sayısı ≤ 350 hücre/mm³ seviyesinde iken almaktadır. Erken tanı konulması ve tedaviye başlanması, HIV bulaş riskini azaltmaktadır. Bu nedenle HIV tanısını mümkün olduğu kadar erken koyabilmek için HIV testinin sağlık sisteminin her aşamasına dahil edilmesi gerekmektedir (2).

2021 Avrupa rehberine (3) göre HIV testinin amacı:

- HIV ile enfekte bireyleri en kısa sürede belirleyerek sağlık hizmetine dâhil etmek ve tedavi kapsamına almak,
- HIV negatif bireylere bulaş yolları ile ilgili danışmanlık sağlamak,
- HIV pozitif bireyden diğerlerine bulaşı azaltmak ve
- HIV pozitif bireyin cinsel eşinin bilgilendirilmesi, danışmanlık verilmesi ve test edilmesi gibi koruyucu hizmetleri harekete geçirmektir.

HIV enfeksiyonunun önlenmesi, tedavisi ve HIV ile yaşayan bireyin sağlık hizmetine erişmesinde ilk basamak HIV testidir. HIV testi hizmeti, test için kan örneğinin alınması, bireye testten önce ve sonra danışmanlık verilmesi, test prosedürünün titizlikle uygulanması, test sonuçlarının bireye iletilmesi ve pozitif bulunan bireyin sağlık hizmetlerine erişiminin sağlanması unsurlarını kapsar. HIV testi hizmeti Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 5C esaslarına [onay (consent), gizlilik (confidentiality), danışmanlık (counseling), doğruluk (correct) ve bağlantı (connection)] uyularak yapılmalıdır (4).

HIV testi diğer tüm tıbbi testlerde olduğu gibi gönüllük esasına göre yapılır. HIV testi yapılması prosedüründe iki temel yaklaşım vardır (4):

- "Reddetmedikçe test et" ("opt-out") stratejisinde bireye HIV testinin rutin olarak herkese yapıldığı ve eğer bu testi yaptırmak istemiyorsa, bunu tıbbi personele belirtmesi gerektiği bilgisi verilir.
- "İstiyorsa test et" ("opt-in") stratejisinde ise bireye HIV testi yapılması teklif edilir ve onaylarsa test istenir.

HIV testinin kime ve ne zaman yapılması gerektiği konusu önem taşımaktadır. Hastalar kendi isteği ile test yaptırmak isteyebilirler. Hekimler ise bazı gruplarda tarama amacıyla, bazı durum ve hastalıkların varlığında ise HIV enfeksiyonunu araştırmak amacıyla test isteyebilirler.

Tüm dünyada HIV'in erişkin popülasyondaki medyan prevalansı %0.8'dir. HIV prevalansı bazı popülasyonlarda global ortalamadan daha yüksektir. Bu oran erkeklerle seks yapan erkeklerde %7,7, seks işçilerinde %3, damar içi uyuşturucu kullananlarda %5, trans bireylerde %9,2, ve hapishanelerdeki kişilerde %1,3 daha yüksektir (5). HIV prevalansı daha yüksek olan ve HIV açısından daha riskli olan bu gruplar kilit gruplar olarak kabul edilmektedir. Kilit gruplarda yer alan kişilere, HIV testi yapılması gereklidir. HIV'in önlenmesi, teşhisi, tedavisi ve bakımına ilişkin kılavuzlarda da bu beş kilit gruba odaklanılmıştır. Ancak ülkemizde kilit grupları kapsayan sistematik bir HIV tarama programı bulunmamaktadır.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), 13-64 yaş arası tüm kişilere, rutin sağlık bakımının bir parçası olarak en az bir defa HIV testi yapılmasını önermektedir. Erkeklerle seks yapan erkekler, HIV enfeksiyonu olan bir kişi ile vajinal veya anal seks yapmış olan kişiler, birden fazla seks partneri olan kişiler, damar içi madde ekipmanını başkaları ile paylaşan kişiler, para karşılığı seks yapanlar, diğer cinsel yolla bulaşan hastalık tanısı alan veya tedavi alan kişiler gibi risk faktörleri olan kişilere yılda en az bir defa HIV testi yapılmalıdır. Erkeklerle seks yapan erkeklere ve biseksüel erkeklere 3-6 ayda bir test yapılmalıdır. Gebelere her gebelikte mutlaka HIV testi yapılmalıdır (6).

DSÖ tüm gebelere, mümkün olduğunca erken dönemde, en az bir defa HIV testi yapılmasını önermektedir. HIV insidansının yüksek olduğu bölgelerde HIV testinin tüm toplumlara ve tüm sağlık hizmetleri sırasında yapılması, HIV enfekte kişileri tanımlamanın en etkili yoludur. HIV insidansının düşük olduğu bölgelerde ise DSÖ, tüberküloz ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi HIV enfeksiyonu göstergesi olabilecek hastalıkların belirti ve bulgularıyla başvuran kişilere, HIV maruziyeti olan çocuklara ve semptomatik bebeklere ve çocuklara, kilit popülasyonda yer alan kişilere ve partnerlerine ve tüm gebe kadınlara HIV testi yapılmasını önermektedir (7).

Ülkemizde kan/organ donörlerine ve kayıtlı seks çalışanlarına HIV testi yapılması zorunludur. Cerrahi girişim uygulanacak kişilere, gebelere, riskli davranış sonrası sağlık kuruluşlarına kendi isteği ile başvuranlara, gönüllü danışmanlık ve test merkezlerine başvuranlara ve evlilik öncesi danışmanlık için başvuran kişilere HIV testi uygulanmaktadır. Tüberkülozlu hastalarda HIV tanı testi yapılması konulu genelge (04.03.2011 tarih ve 2011/14 sayı) uyarınca bu hasta grubunda da HIV testi yapılmaktadır. Bunların dışında kilit gruplara yönelik test zorunluluğu ve tarama programları bulunmamaktadır. Tüm çabalara karşın ülkemizde hastaların ancak yarısına tanı konulabildiği düşünülmektedir.

HIV enfeksiyonunun göstergesi olan durumların ve hastalıkların varlığı durumunda HIV testi yapılması, tanı konulamamış hasta oranını azaltmak ve erken tanı koymak açısından etkili bir stratejidir. İndikatör durumlar ve hastalıklar, ortak bulaşma yolları olması ve HIV enfeksiyonunun yol açtığı bağışıklık yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkabilmeleri nedeniyle HIV enfekte kişilerde daha sık görülebilmektedir. Bu nedenle, risk faktörü var olup olmamasına bakılmaksızın indikatör hastalıklarla başvuran her hastaya HIV testi istenmesi, tanı oranını artırmak açısından yararlı bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım HIV prevalansının >%0.1 olduğu durumlarda maliyet etkindir; risk değerlendirmesi yapma zorunluluğunu ortadan kaldırdığı için hem hastalar hem sağlık çalışanları için yararlıdır. Geç tanı oranını azaltması, erken tanı ve tedaviye olanak sağlaması ve bulaş oranını azaltması açısından hem hastanın sağlığı hem de toplum sağlığı açısından yarar sağlayacaktır (8,9).

Kaynaklar

1. The urgency of now: AIDS at a crossroads. Geneva: Joint Unit Programme on HIV/AIDS; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Huynh K, Kahwaji CI. HIV Testing.2023 April 17. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. Gokengin D, Wilson-Davies E, Nazli Zeka A, Palfreeman A, Begovac J, Dedes N, Tarashenko O, Stevanovic M, Patel R. 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. J Eur Acad Dermatol Venereol 35: 1043-1057
4. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S (eds). HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı (Sürüm 3.0). Nobel Tıp Kitabevleri, Şubat 2024.
5. UNAIDS. Fact Sheet 2024, Global HIV statistics. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. Erişim tarihi: 16.08.2024
6. CDC. Getting tested for HIV). <https://www.cdc.gov/hiv/testing/index.html>. Erişim tarihi: 16.08.2024
7. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). PLoS One. 2013;8(1):e52845.
9. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, et al; HIDES Study Group. Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study 2012-2015. PLoS One. 2019 Aug 13;14(8):e0220108.

FIRSATÇI ENFEKSİYONLA GELEN HASTAYA ANTRETROVİRAL TEDAVİ (ART) BAŞLANMASI

Prof. Dr. Funda ŞİMŞEK

İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçioğlu Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

HIV ile yaşayan bireylerde gelişen fırsatçı enfeksiyonlarda tedavi başlama zamanı önemlidir. Fırsatçı enfeksiyonlar CD 4 sayısına bağlı ya da CD4 sayısından bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Bu fırsatçı enfeksiyonlar başta tüberküloz olmak üzere, viral enfeksiyonlar (CMV ,Herpes virüs, Varisella zoster virüs, HHV-8, HPV, JC virüs enfeksiyonları), bakteriyel enfeksiyonlar (sifiliz vb.), paraziter enfeksiyonlar(serebral toksoplazmoz), mantar enfeksiyonları (PCP, kandidiyaz, kriptokokkoz vb.)enfeksiyonları sayılabilir. Genel yaklaşım olarak fırsatçı enfeksiyon tedavisi başlandıktan yaklaşık 2 hafta içinde ART başlanması önerilmektedir.

HIV enfeksiyonunda, diğer fırsatçı enfeksiyonlardan farklı olarak, CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun her evresinde tüberküloz (TB) ortaya çıkabilmekle beraber, immün yetmezlik ilerledikçe gelişme riski artmaktadır Etkin antiretroviral tedavi (ART) ve anti-TB ilaçlar olmasına rağmen, TB tüm dünyada AIDS ile ilişkili ölümlerin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir.

Tedaviye başlama zamanı; Antiretroviral tedavi, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın, mümkün olan en kısa sürede (tüberküloz tedavisine başlandıktan sonraki iki hafta içinde) başlanmalıdır. Ancak TB menenjitine ilişkin belirti ve bulgular varsa ART'ye başlamak geciktirilebilir. CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ ise yakın takiple tüberküloz tedavisi başlanmasından sonraki iki hafta içinde ART başlanması önerilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı düşük olan kişilerde ART'ye erken başlandığında immunrekonstitüsyon sendromu(İRİS) açısından dikkatli olunmalıdır. Antiretroviral tedavi kullanmakta olan olgularda TB gelişmesi durumunda, anti-TB tedavi en kısa zamanda başlanmalı ve ilaç etkileşimi nedeniyle ART modifiye edilmelidir. Antiretroviral tedavi kullanan ancak virolojik başarısızlığı olan hastalarda TB tespit edildiğinde, aniretroviral ilaçlara uyum ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve ART direnç testi yapılmalıdır. Viral baskılanmayı sağlayacak yeni rejim planlanırken anti-TB ilaçlar ile etkileşime dikkat edilmelidir. Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı İRİS , HIV ile enfekte hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immün sistemin restorasyonu ve vücudun tüberküloz basiline karşı verdiği immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Görülme oranı %8-40 olarak bildirilmektedir. Sıklıkla ART başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar. CD4 T lenfosit sayısının <50/mm³ olması, viral yükün yüksek olması, tüberküloz kliniğinin ciddiyeti ve antitüberküloz tedavi ve ART arasında 30 günden az zaman olması, bu sendromun öngörülmesini sağlayan faktörler olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, erken başlanan ART, İRİS riskini 2,61 kat arttırmakta, ekstrapulmoner veya yaygın tüberkülozda, CD4 T lenfosit sayısı ≤100/mm³ ve HIV RNA 6x10⁶ kopya/mL ise İRİS riski yükselmektedir.

Progresif multifokal lökoensefalopati/JC virüsü enfeksiyonu; bir polyoma virüsü olan JC virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin fokal demiyelinasyonu ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur. Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmekle birlikte, bazen etkin ART alan hastalarda da gelişebilmektedir.

Tutulan beyin bölgesine göre değişen fokal nörolojik kusurlara neden olur. Sıklıkla tutulan loblar oksipital (hemianopsi yapar), frontal ve parietal (afazi, hemiparezi ve duyuşal kusurlar), serebellar pedinküller ve derin beyaz cevherdir (dismetri, ataksi). Spinal tutulum nadirdir; optik sinirler tutulmaz.. Tanı Klinik ve görüntüleme yöntemleri, BOS'da JC

virüsüne ait DNA'nın aranması ve nadiren beyinden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konulur.

PML ve JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için etkin bir antiviral tedavi yoktur. Temel yaklaşım immün fonksiyonun korunması ve HIV ile ilişkili immünoşüpresyonun düzeltilmesi için etkin bir ART rejimi başlanmasıdır. HIV ile ilişkili PML'de İRİS sık gelişir ve steroid tedavisi gerektirebilir. PML tanısı konulduğunda ART kullanmayan hastalarda hızla ART başlanmalıdır.

Dissemine MAC enfeksiyonu; Mycobacterium avium complex çevrede her yerde bulunan bir bakteridir. Bakterinin, solunum yoluyla inhalasyon, yutma ya da inokülasyon yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. CD4 T lenfosit sayısı < 100 kopya/mL olması, önceki fırsatçı enfeksiyonlar, daha önce solunum yolu veya gastrointestinal kanalın MAC ile kolonize olması risk faktörleridir. Tanı, kan, lenf düğümü, kemik iliği veya diğer steril doku veya vücut sıvısı kültürlerinden MAC izolasyonuna dayanmaktadır. Tür tanımlama, özgül DNA problemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya biyokimyasal testler kullanılarak yapılmalıdır.

Serebral toksoplazmoz (toksoplazma ensefaliti), HIV ile yaşayan bireylerde görülen en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir; ülkemizde de sık rastlanmaktadır. Serebral toksoplazmoz genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar. Akut enfeksiyon oldukça nadir görülür. HIV ile yaşayan bireylerde hayatı tehdit eden bir hastalıktır. CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan bireylerde nadiren klinik tablo oluşturur. Hastalığın tedavisi zor olup, hücre içi persistans nedeniyle uzun yıllar sonra bile relaps riski taşır. Ciddi olgularda hemiparezi, hayat boyu süren nöbete yatkınlık gibi kalıcı sekeller gelişebilir. Geçmişte AIDS tanımlayıcı hastalık olarak da karşımıza çıkan toksoplazma ensefalitinin görülme sıklığı, günümüzde ART'ye hastalığın erken döneminde başlanması nedeniyle belirgin olarak azalmış, prognozu düzelmiştir.

En önemli bulgular, baş ağrısı, motor güçsüzlük, fokal nörolojik kusurlar, konuşma bozuklukları ve duyu kayıplarıdır. Ateş ve konfüzyon erken dönemde en sık görülen bulgulardır. Serebral toksoplazmoz genellikle CD4 T hücresi sayısı ≤100 hücre/mm³ olan bireylerde görülür. Görüntüleme, kortekste gri cevherde ya da bazal ganglionlarda sıklıkla ödemin eşlik ettiği, kontrast tutan çok sayıda lezyonun görülmesi tipiktir; olguların üçte birinde lezyon tek olabilir. Klinik ve radyolojik olarak toksoplazma ensefaliti şüphesi varsa tedavi hemen başlanmalıdır. Tedaviye yanıt tanıyı destekler. LP yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde PZR ile T. gondii aranabilir. Beyin omurilik sıvısında bu testin duyarlılığı yüksek (%96–%100) ancak özgüllüğü düşüktür (50%). Beyin omurilik sıvısında PZR'nin negatif olması toksoplazma olasılığını dışlamaz. Serebral toksoplazmozlu olguların % 97'sinde toksoplazma Ig G antikoru pozitifdir; negatif sonuç klinisyeni toksoplazmozdan uzaklaştırır. Antiretroviral tedavi almayan vakalarda ART en kısa sürede başlanmalıdır. Toksoplazma ensefaliti ile ilişkili İRİS oranı %5'in altındadır.

Pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PCP) insidansı geçmiştekine göre dramatik olarak azalmakla beraber, HIV ile enfekte kişilerde sık görülen bir fırsatçı enfeksiyondur ve HIV ile ilişkili mortalitenin de önemli bir sebebidir. Nefes darlığı, ateş ve nonproduktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar. Pneumocystis jirovecii pnömonisi gelişmesinde en temel risk faktörü immünoşüpresyon düzeyidir; hastalık CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olanlarda son derece ender (tüm PCP olgularının %5'inden az) görülür. CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması, daha önce PCP geçirilmiş olması, ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü ve plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması, PCP için risk faktörü kabul edilmektedir. Fizik muayene bulgusu yoktur ya da nadiren ral duyulur; takipne, taşikardi saptanabilir. Pürülan sekresyon beklenmez. En sık görülen radyografik özellik, bilateral interstisyel ve asiner infiltrasyonlardır. Yukarıdaki yakınmaların bulunduğu hastalarda akciğerin difüzyon kapasitesinin düşmesi, PCP düşündürülen en önemli özelliktir. Tanı, solunum sisteminden alınmış değişik örneklerde mikroorganizmaların gösterilmesiyle konulur.

Kriptokokkoz; HIV enfeksiyonu başta olmak üzere genellikle immünitesi baskılanmış bireylerde görülen bir mantar enfeksiyonudur. Santral sinir sistemi kriptokok enfeksiyonlarının en sık tutulum yeridir ve aynı zamanda en sık

ölüm nedenidir. Santral sinir sistemi kriptokokkozu subakut menenjit veya meningoensefalit şeklinde olup, sıklıkla sinsi başlangıçlıdır. Hastalarda belirtiler haftalardır, aylardır (1-120 gün) var olabilir. En sık görülen belirti iki taraflı ve yaygın baş ağrısıdır. Bunun dışında ateş, kraniyal sinir felçleri, letarji, koma, hafıza kaybı gibi belirti ve bulgular görülebilir. Olguların %35'inde ateş olmayabilir, %8- 25'inde nöbetler görülebilir. Ense sertliği bulgusu olguların sadece %30'unda vardır. Tedaviye bağlı İRİS gelişme riski nedeniyle bu hastalar dikkatli izlenmelidir. Rehberler, ART'nin kriptokok enfeksiyonu için tedavi başlanmasından dört hafta sonrasına kadar ertelenmesinin İRİS riskini, buna bağlı komplikasyonları ve ölüm riskini azalttığını belirtmektedir.

Kaynaklar

1-HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 3.0

2-EACS Guidelines v12-2023

LOCALLY TRANSMITTED DENGUE FEVER IN IRAN, A GROWING CONCERN

Dr. Masoud MARDANI ^{1,*}

¹ *Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

* *Corresponding Author: Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Dengue virus (DENV) belongs to the *Flaviviridae* family, which includes more than 70 major human disease-causing pathogens affecting mostly inter-tropical regions, where 3.9 billion people live (1). It is an arboviral disease that is mostly transmitted to humans by the bite of mosquitoes, especially those of the *Aedes* genus, primarily by *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus, 1762) and in some rare cases by *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse) (2). Dengue virus has four serotypes including DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4 and all serotypes can cause human infection (3). The primary DENV infection may be asymptomatic or results in mild fever, but if it becomes severe, it can cause coagulopathy, increased vascular fragility, and increased permeability; this condition is called dengue hemorrhagic fever (DHF), and after that, it may progress to hypovolemic shock, which is called dengue shock syndrome (DSS). These two diseases are life-threatening and be potentially fatal (4). Most DF diseases are self-limited with a low mortality (< 1%) when detected early and provided with proper medical care. Some patients might develop severe diseases (including DHF/DSS) with a mortality rate around 2%– 5% after receiving treatment; when left untreated, the mortality rate is as high as 20% (5,6).

Epidemiological survey indicates that DENV infection is spread to approximately two-fifths of the world's population, infecting nearly 390 million people annually, resulting in 500,000 hospitalizations and 20,000 deaths. It is mostly distributed in the Eastern Mediterranean, Southeast Asia, Africa, the Western Pacific, and South America (7). Approximately 2.5 billion people are at threat of contracting dengue, and the cases which are reported are 100 million of dengue fever each year, up to 500,000 go on to develop the infection's potentially fatal DHF or DSS.

Around 80% of primary DENVs infection do not present symptoms with only less than 20% infected individuals displaying clinical manifestations. Dengue fever is characterized by severe headache, mild fever, rashes, muscle and joint pain, nausea, and vomiting (1). The DHF is characterized by high temperature, megalohhepatia, hemorrhagic phenomena, shock, and often cardiovascular disturbances. DHF was initially reported to primarily affect children under the age of 15; however, subsequent studies have indicated its occurrence in adults as well (8).

Clinical diagnosis of dengue can be difficult, depending on where a patient is in the infection process. Depending on where you live, there may be a number of disease-causing pathogens or disease states that can mimic the disease spectrum caused by dengue infection. Dengue fever can be presented in the early stages of clinical disease as a mild, undifferentiated "flu-like" fever with symptoms similar to those of other diseases such as influenza, measles, Zika, chikungunya, yellow fever, and malaria (9). Some patients who have low immunity can go quickly from mild disease to severe condition and even death, so early laboratory diagnosis for DENV is beneficial and may be life-saving for those who have low immunity. The acute phase of dengue is defined as the first 1–7 days after symptom onset. DENV is typically present in blood or blood-derived fluids such as serum or plasma during this period. Molecular tests like RT-PCR can detect DENV RNA (10).

The convalescent phase of dengue is the time frame that begins more than 7 days after the onset of symptoms.

IgG antibodies should be identified at higher levels even though IgM antibodies are often still present during the convalescent phase. In cases of dengue infection, the IgM antibodies become detectable on days 3–5 of sickness and last for 2–3 months, whereas the IgG antibodies develop by the fourteenth day and last a lifetime. IgG levels grow in secondary infection within 1–2 days of the onset of symptoms, together with IgM antibodies (11).

There is no specific antiviral treatment for dengue disease. The World Health Organization (WHO) nominated the development of tetravalent DENV vaccine on top priority bases for the most money gaining tactic to dengue deterrence. Usually, dengue fever resolves on its own. Fluid replenishment, analgesics as supportive care, and bed rest are typically enough. There is no known drug that can be used to treat this condition, nevertheless fever can be treated with acetaminophen. Careful management of severe dengue is necessary. For flexible management considerations and proactive care of bleeding, Methylprednisolone was demonstrated in a single dose, but it is not recommended by WHO and CDC, due to risk factors for developing immunosuppression, hyperglycemia and gastrointestinal bleeding. When treating dengue shock, there is no mortality benefits(10_12).

Due to the lack of potent antiviral treatments for dengue, prompt and supportive management with volume replacement, especially in patients with severe dengue is the keystone for preventing severe disease and death. Vaccines and antiviral medications are the two main ways to control viral diseases Live attenuated vaccines (LAVs) are composed of weakened living pathogens to make them less virulent. They offer the benefits of delivering a range of protective antigens and inducing long-lasting immune protection. LAVs are considered cost-effective and promising in the development of a DENV vaccine, with significant replication in Vero cell culture and antibody levels comparable to wild-type virus infection in non-human primates. However, despite their efficacy in protecting against severe disease in dengue-positive individuals, concerns have been raised about LAVs. Seronegative individuals might face an increased risk of severe dengue disease and higher chances of hospitalization(13).

Inactivated vaccines are composed of antigenic material from a pathogen (e.g., virus or bacterium) rendered inactive while still capable of providing protection against the live pathogen. A DENV2 inactivated vaccine demonstrated effectiveness in rhesus monkeys through formalin inactivation and sucrose centrifugal purification. These vaccines provide two key advantages: enhanced safety, as they cannot revert to a more harmful form, and a balanced antibody response induced by each serotype in a multivalent inactivated virus vaccine (14,15)

Currently, various control strategies have been proposed to address this, issue.first is

Community-based control programs which the main aim and purpose of this program is to control and exterminate the active breeding sites which divide the people of a community into different groups based on their education level and knowledge about the disease. These programs have shown a lot of effectiveness and have helped reduce mosquito populations in some countries. which play a vital role in the prevention of the DENV. (16)These programs need to provide education and knowledge about the vector and the disease as well as bring awareness in the community to identify preventive measures for the community. However, despite the implementation of community-based control programs in most dengue-affected countries, the effectiveness of these programs in controlling dengue infection is still limited. This limitation can be attributed to various factors, including variations in country size, human population, available resources, and the methods and plans employed across different countries (17,18).

The control and prevention of DENV vectors to eliminate and reduce the vector population depends on biological control methods and plans. Conservative control plans are not effective against this mosquito-borne vector, which bites almost constantly during the day. So new strategies are required for the control of the mosquito vector's population. The genetically modified mosquitos are use as the major strategies in the biological control plans, we have studied in a previous literature that sterile insect techniques (SIT) have been used effectively for several years

in the protection of mosquito vectors in several countries . The main function of SIT is to harm the health of male insects by preventing them from breeding with females and reducing their breeding ability (19)

In a recent decade, dengue has caused several outbreaks in some Asian and Latin American countries and its vector-*Ae. aegypti* and *Ae. Albopictus* were reported to expand their habitat area (20).

In Iran we had an outbreak in mid 2024 arising from our southern neighboring countries mostly as imported cases, finally we find even locally transmission of diseases in southern and finally northern provinces of Iran. A total of 75 cases of dengue fever have been reported in Iran since 120 years ago, most of which were imported from Southeast Asia and Africa. However, from April 2024 to June 2024, a total of 120 cases of dengue fever have been observed in Iran, and most of these cases were imported to Iran from the United Arab Emirates. But , 11 of these cases were local transfers in Bandar Lengeh, Hormozgan Province, and they had no history of travel. This issue indicates the local transmission of the virus, which is considered one of the most important events in the country and the region of the disease transmitted by the *Aedes* mosquito. One of influencing factors is the climate change. Therefore, several control programs have been proposed to control DENV transmission. Prompt and accurate diagnosis is also important to early detection of DENV infection which is beneficial for dengue transmission and disease control in clinical. In addition, severe disease progression caused by DENV infection currently remains unpredictable which leads to the essentiality to find the key biomarkers for prediction of severe dengue occurrence.

We conclude that, Dengue fever is currently a global public health threat that requires effective licensed vaccines, vector control measures, and early diagnostic tests to prevent the burden of this disease

References:

1. Yousaf MZ, Siddique A, Ashfaq UA, Ali M. Scenario of dengue infection & its control in Pakistan: An up—date and way forward. *Asian Pac J Trop Med* 2018;11(1):15.
2. de Almeida RR, Paim B, de Oliveira SA, Souza AS, Gomes ACP, Escuissato DL, et al. Dengue hemorrhagic fever: a state-of-the-art review focused in pulmonary involvement. *Lung* 2017;195(4):389–95.
3. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology* 1990;174(2):479–93.
4. Dash PK, Parida MM, Saxena P, Abhyankar A, Singh C, Tewari K, et al. Reemergence of dengue virus type-3 (subtype-III) in India: implications for incidence of DHF & DSS. *Virol J* 2006;3(1):1–10.
5. Jayawickreme KP, Jayaweera DK, Weerasinghe S, Warapitiya D, Subasinghe S. A study on knowledge, attitudes and practices regarding dengue fever, its prevention and management among dengue patients presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka. *Bmc Infect Dis* 2021;21(1). <https://doi.org/ARTN98110.1186/s12879-021-06685-5>.
6. Guo C, Zhou Z, Wen Z, Liu Y, Zeng C, Xiao D, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990–2015: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:317.
7. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446):504–7.
8. Tantawichien T. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2015;46(Suppl 1):79–98
9. Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis*

2017;215(suppl_2):S89–95.

10. World Health Organization (W.H.O.), Dengue: Guidelines for Diagnosis Treatment Prevention and Control (Edition 2009).

11. CDC. Serol Tests Dengue Virus 2019 https://www.cdc.gov/dengue/healthcare_providers/testing/serologic-tests.html.

12. Brandt WE. From the World Health Organization: development of dengue and Japanese encephalitis vaccines. *J Infect Dis* 1990;162(3):577–83.

13. Blaney JE, Jr, Durbin AP, Murphy BR, Whitehead SS. Development of a live attenuated dengue virus vaccine using reverse genetics. (Spring). *Viral Immunol* 2006;19(1):10–32. <https://doi.org/10.1089/vim.2006.19.10>

14. Putnak R, Barvir DA, Burrous JM, Dubois DR, D'Andrea VM, Hoke CH, et al. Development of a purified, inactivated, dengue-2 virus vaccine prototype in Vero cells: immunogenicity and protection in mice and rhesus monkeys. *J Infect Dis* 1996;174(6):1176–84. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.6.117>

15. Friberg H, Gargulak M, Kong A, Lin L, Martinez LJ, Schmidt AC, et al. Characterization of B-cell and T-cell responses to a tetravalent dengue purified inactivated vaccine in healthy adults. *npj Vaccin* 2022;7(1):132. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00537-2>

16. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(3):480–96.

17. Aung SH, Phuanukoonnon S, Mon Kyaw AM, Lawpoolsri S, Sriwichai P, Soonthornworasiri N, et al. Effectiveness of dengue training programmes on prevention and control among high school students in the Yangon region, Myanmar. *Heliyon* 2023;9(6):e16759. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16759>.

18. Mishra A, Ambrosio B, Gakkhar S, Aziz-Alaoui M. A network model for control of dengue epidemic using sterile insect technique. *Math Biosci Eng* 2018;15(2):441.

19. Bowman LR, Tejada GS, Coelho GE, Sulaiman LH, Gill BS, McCall PJ, et al. Alarm variables for dengue outbreaks: a multi-centre study in Asia and Latin America. *PLoS One* 2016;11(6):e0157971.

AVRUPA'DA YEREL DANG ATEŞİ: SON DURUM

Uzm. Dr. Okan DERİN^{1,2}

¹ Epidemiyoloji Doktora Programı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul

² İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Özet

Dang ateşi (DA), *Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus* sivrisinekleri tarafından bulaşan, küresel olarak en yaygın görülen sivrisinek kaynaklı viral enfeksiyondur. Avrupa'da uzun yıllar boyunca ithal vakalar şeklinde görülmüş olsa da 2010 yılından itibaren özellikle Akdeniz kıyısındaki Avrupa ülkelerinde yerel bulaşlar bildirilmeye başlanmıştır. Bu durum küresel iklim değişikliği, artan uluslararası seyahat ve göç, kentleşme ve halk sağlığı sistemlerindeki eksiklikler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Özellikle Asya kaplan sivrisineği olarak bilinen *Aedes albopictus*'un Avrupa'daki yayılımı, Dang virüsü bulaş riskini önemli ölçüde artırmıştır. Bu makale, Avrupa'da Dang ateşinin tarihsel arka planını, mevcut durumunu ve gelecekteki potansiyel risklerini incelemekte, ayrıca hastalığın kontrolü ve önlenmesi için alınması gereken önlemleri tartışmaktadır.

Abstract

Dengue fever (DF) is the most prevalent mosquito-borne viral infection globally, transmitted primarily by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. Although import cases have been reported in Europe for many years, local transmission has been increasingly reported since 2010, particularly in Mediterranean coastline of Europe. This trend is associated with various factors, including global climate change, increased international travel and migration, urbanization, and deficiencies in public health systems. The spread of *Aedes albopictus*, also known as the Asian tiger mosquito, in Europe has significantly increased the risk of DF transmission. This article reviews the historical background, current situation, and potential future risks of DF in Europe, and discusses the necessary measures for its control and prevention.

1. Giriş

Vektör kaynaklı hastalıklar, dünya genelindeki bulaşıcı hastalıkların %17'sinden fazlasını oluşturarak her yıl 700.000'den fazla ölüme neden olur. Ana vektörü *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) ve daha az etkinlikte olan *Aedes albopictus* (Skuse, 1895) sivrisinekleri tarafından bulaşan Dang ateşi (DA) sivrisinekle bulaşan en yaygın viral enfeksiyon olarak öne çıkmaktadır. Modelleme çalışmalarına göre, DA'nin, 129'dan fazla ülkede 3,9 milyar insanı etkileyen ve her yıl yaklaşık 96 milyon semptomatik vaka ile 40.000 ölüme yol açabileceği tahmin edilmektedir(1). Resmi bildirimlere göre DA yeni olgu sayısı son yıllarda dramatik bir şekilde artmıştır; DSÖ'ye bildirilen yeni olgular 2000 yılında 505.430 iken 2019 yılında 5,2 milyona yükselmiştir. Şimdiye kadarki en yüksek seviyeye 2023 yılında 80'den fazla ülkede 6,5 milyon olgu ve 7.300 ölümlle ulaşmıştır; bu artış, sivrisineklerin yayılımı, iklim değişikliği, El Niño etkileri, zayıf sağlık sistemleri ve insani krizler gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir(2).

2. Tarihsel Dang Ateşi Olgu/Salgın Bildirimleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1993 yılında yayınladığı monografagöre, ilk DA salgını kaydı, Mısırlı tarihçi Abdurrahman b. Hasan Cebertî tarafından yapılmıştır. Cebertî, miladi 1779 yılına denk gelen tarihte Kahire'de gerçekleşen ve çocuklar da dahil olmak üzere neredeyse herkesi etkileyen "diz ateşi" isimli bir hastalıktan bahsetmiştir(3). Daha sonra günümüze kadar tüm kıtalarda tropikal ve subtropikal bölgelerden DA ile ilişkilendirilen salgınlar bildirilmiştir. Avrupa nispeten korunmuş olsa da tarihsel süreç içerisinde fasıllı olarak yerel olgulara ve salgınlara tanıklık etmiştir. Bugüne kadar bildirilen salgınlar tablo 1'de özetlenmiştir (4).

| | |
|------------------|--|
| 1784, 1788, 1793 | Cadiz, Sevilla (İspanya) |
| 1861 | Kıbrıs |
| 1863, 1867 | Cadiz (İspanya), ardından Jerez, Sevilla ve Endülüs'teki diğer yerler |
| 1865 | Kanarya Adaları (İspanya) |
| 1881 | Girit (Yunanistan) |
| 1887 | Cebelitarık |
| 1888–1889 | Kıbrıs |
| 1889 | Atina, Pire, Selanik (Yunanistan), Yunan Adaları (Rodos, Sakız ve diğerleri), İzmir, Manisa, İstanbul, Trabzon (Türkiye), Varna(Bulgaristan), Lizbon (Portekiz), İsrail |
| 1889–1890 | İstanbul, İzmir (Türkiye), Napoli (İtalya) |
| 1895–1897 | Atina |
| 1899 | Antalya |
| 1910 | Atina, Pire |
| 1912 | İsrail |
| 1913 | Kıbrıs |
| 1916 | Çanakkale Boğazı, Trabzon |
| 1921 | Viyana (Avusturya) |
| 1927 | Malta |
| 1927–1928 | Pire, Atina, Euboea, Egina Körfezi (Yunanistan), İzmir (Türkiye) Rodos'un güneyi, İsrail Yunanistan: DEN-1 ve DEN-2 retrospektif serolojik çalışma ile doğrulandı |
| 1928 | Kıbrıs, Endülüs |
| 1929 | İzmir |
| 1929–1933 | Yunanistan |
| 1945 | Türkiye, İsrail (ve diğer Orta Doğu ülkeleri) |

Tablo (4) numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

İzmir’de kaydedilen 1889 salgınında seksen bin kişi etkilenmiştir. Avrupa’daki son salgın olan ve vektörün *Ae. aegypti* olduğu 1927 ve 1928 yıllarında Yunanistan, Türkiye ve İsrail’den bildirilen ve daha sonra DEN-1 ve DEN-2 serotiplerinin seroprevalans çalışmasında doğrulandığı salgında bir milyondan fazla kişinin etkilendiği 1000 ila 1500 kişinin öldüğü raporlanmıştır(4,5). Doğu Akdeniz ülkelerini etkileyen 1945 yılındaki son salgından sonraki 65 yıl boyunca Dang Ateşi vakaları muhtemelen ikinci dünya savaşı sırasında yaygın olarak kullanılan DDT(dikloro-difenil-trikloreten)’ye bağlı olarak görülmemiştir. Sporadik olarak Avrupa’da Dang ateşi olguları enfekte endemik alanlara seyahat edip geri dönen kişilerde ve nozokomiyal bulaş şeklinde görülmüştür (6–11).

3. Dang Ateşi Vektörü Olarak Aedes Türlerinin Avrupa’da Yayılımı

Aedes türleri 3° Kuzey ve 35° güney enlemleri arasında 10 °C izotermal hattın (soğuk ay: kuzey yarımküre için ocak, güney yarımküre için temmuz) sınırladığı bir bölgede hayatta kalabilir. Wilder-Smith ve arkadaşlarının 2008 yılında yazdığı bir derlemede yayınladıkları izotermal haritada bu hattın Avrupa kıtasının güneyinde kaldığı sadece İspanya ve Portekiz’in güneyi ve Kıbrıs adasını içerdiğini belirtmişlerdir(12). Aynı izotermal hattın Fransa’nın güneyi, İtalya, Balkan devletleri ve Anadolu’un tamamını kapsayacak şekilde kuzeye doğru genişlediği 2020 yılında yayınlanan bir kitapta yayınlanan haritada gösterilmiştir(13).

Ae. albopictus ilk olarak 2004 yılında Fransa’nın güneyinde tespit edilmiş ve yıllar içinde kuzeye doğru yayılmıştır. Yukarıda sayılan ve henüz keşfedilmemiş etkenler yüzünden Avrupa’nın istilacı *Aedes* türleri için uygun bir habitat haline gelmesiyle -Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi’ne (ECDC) göre- Avrupa anakarasının büyük bir kısmında *Ae. albopictus*, yaygın olarak bilinen adıyla Asya kaplan sivrisineği, geniş bir coğrafi alana yayılmıştır. Bu sivrisinek türü, özellikle Akdeniz havzasında, İtalya, Fransa, İspanya ve Yunanistan gibi ülkelerde yerleşik hale gelmiştir. Buna karşılık, *Ae. aegypti*, tropikal ve subtropikal bölgelerle daha yakından ilişkili olmasına rağmen, Kıbrıs, Karadeniz kıyıları ve Madeira Adası gibi Avrupa’nın belirli bölgelerinde de yayılım göstermektedir(4,14).

Ae. albopictus ve *Ae. aegypti*’nin bu coğrafi yayılımı, iki türün farklı ekolojik ortamlara uyum sağlama yetenekleri ile de ilişkilidir. *Ae. albopictus*, soğuk iklimlere daha dayanıklı olması ve daha geniş bir yumurta bırakma kapasitesine sahip olması nedeniyle, Avrupa’nın ılıman bölgelerinde başarıyla yayılmıştır. Bu özellikleri, sivrisineğin yayılımını kolaylaştırmış ve farklı arbovirüslerin, özellikle de Dengue, Chikungunya ve Zika virüslerinin potansiyel taşıyıcısı olmasına yol açmıştır.

Öte yandan, *Ae. aegypti*, daha sıcak ve nemli iklimlerde üstün bir vektör olarak bilinir ve yüksek oranda insanlarla beslenme eğilimi gösterir. Bu özelliği, *Ae. aegypti*’nin virüs yayma kapasitesini artırmakta ve özellikle Dang virüsü gibi patojenlerin etkin bir şekilde taşınmasına olanak sağlamaktadır. Bu türün Avrupa’daki etkisinin en belirgin örneklerinden biri, 2012 yılında Madeira Adası’nda yaşanan Dang salgınıdır. Bu salgın sırasında, *Ae. aegypti*’nin yoğun popülasyonu, 2,000’den fazla vaka ile sonuçlanan büyük bir yerel bulaşa yol açmıştır. Madeira Adası’ndaki bu salgın, *Ae. aegypti*’nin Avrupa’daki varlığının ve potansiyel riskinin altını çizen önemli bir vaka olarak kabul edilmektedir. Ancak ECDC Avrupa anakarasında Dang ateşinin henüz endemik olmadığını, mevcut olguların sporadik olarak görüldüğünü bildirmektedir.

4. Avrupa’da Dang Ateşi Güncel Durum

İlk kez 2010 yılında Fransa’nın güneyinde (Nice, 2 olgu) ve Hırvatistan’da (17 olgu) yerel olarak bulaşan (*autochthonous*) Dang Ateşi vakaları rapor edilmiştir(15,16). Bu vakalar, Avrupa’da *Ae. albopictus* sivrisineklerinin yayılmasıyla ilişkilendirilmiştir. 2012 yılında, Portekiz’in Madeira Adası’nda vektörün *Ae. aegypti* olduğu büyük bir salgın yaşanmış ve 2,000’den fazla yerel vaka rapor edilmiştir(17). Bu salgın, Dang Ateşi’nin Avrupa’da yerel olarak bulaşabileceğini ve ciddi halk sağlığı tehditlerine yol açabileceğini göstermiştir. Tablo 2 2010 yılından beri Avrupa’da bildirilen yerli DA olgularını özetlemektedir(14,17).

Tablo 2. Avrupa anakarası ve adalarında görülen yerli olgular(14,17–21)

| Yıl | Ülke | Olgu Sayısı |
|------|-------------|-------------|
| 2010 | Hırvatistan | 16 |
| 2010 | Fransa | 2 |
| 2012 | Portekiz* | 2000+ |
| 2013 | Fransa | 1 |
| 2014 | Fransa | 4 |
| 2015 | Fransa | 8 |
| 2018 | Fransa | 8 |
| 2018 | İspanya | 6 |
| 2019 | İspanya | 1 |
| 2019 | Fransa | 9 |
| 2020 | Fransa | 13 |
| 2020 | İtalya | 10 |
| 2021 | Fransa | 2 |
| 2022 | Fransa | 65 |
| 2022 | İspanya | 6 |
| 2023 | Fransa | 45 |
| 2023 | İtalya | 82 |
| 2023 | İspanya | 3 |
| 2024 | Fransa | 6 |

*Anakara dışında Avrupa Birliği'nin güneybatı sınırı

Tablo 2'de gösterildiği gibi yerli olgular Akdeniz'e kıyısı olan Avrupa ülkelerinde sıklıkla görülmektedir. İlk vakaların, endemik bölgeden gelen enfekte sivrisinekler aracılığıyla mı yoksa bu bölgelerden gelen viremik kişileri ısırarak yerleşik sivrisinekler tarafından mı yayıldığı henüz net olarak bilinmemektedir ve bu konu hâlâ tartışılmaktadır. Avrupa'da yerli Dang ateşi olgularının görülmesini kolaylaştıran birkaç faktör öne sürülmüştür(22–25):

1. Küresel İklim Değişikliği: Artan sıcaklıklar, yağış miktarları ve nem seviyeleri gibi iklim değişkenleri yanı sıra mevsimsellik değişimi (uzamış yaz mevsimi) *Aedes sivrisineklerinin* (özellikle *Ae. albopictus*

ve *Ae. aegypti*) yaşam döngüsünü ve dağılımını genişleterek, Dang virüsünün Avrupa'da yayılmasına zemin hazırlamıştır.

2. Uluslararası Seyahat ve Göç: Artan uluslararası seyahat ve göç hareketleri, viremik kişilerin Avrupa'ya gelmesiyle yerel Dang bulaşlarını tetikleyebilir. Bu durum, virüsün yerleşik *Aedes* sivrisinekleri aracılığıyla yayılmasına neden olabilir.
3. Kentleşme ve Yoğun Nüfus Artışı: Avrupa'da artan kentleşme ve nüfus yoğunluğu, sivrisineklerin üreme alanlarını artırarak ve insanlarla olan temaslarını kolaylaştırarak Dang virüsünün yayılmasını hızlandırmıştır.
4. Halk Sağlığı Sistemlerindeki Eksiklikler: Bazı Avrupa ülkelerinde, arbovirüslerle mücadele için yeterli kaynakların olmaması ve erken uyarı sistemlerinin yetersizliği, salgınların yayılmasını kolaylaştırmıştır.

5. Akademik yazına etkisi

Scopus indeksi tarama sonuçlarına göre, Avrupa'da yerel Dang ateşi vakalarının ortaya çıkışı, akademik yazında belirgin bir artışa yol açmıştır (Şekil 1). Bu artış, özellikle 2010 yılından itibaren, bölgedeki salgınların sıklığı ve şiddetiyle paralel bir şekilde ilerlemiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğu, Avrupa'da Dang virüsünün yayılımı, vektörlerin ekolojisi ve hastalığın halk sağlığı üzerindeki etkileri üzerine odaklanmıştır.

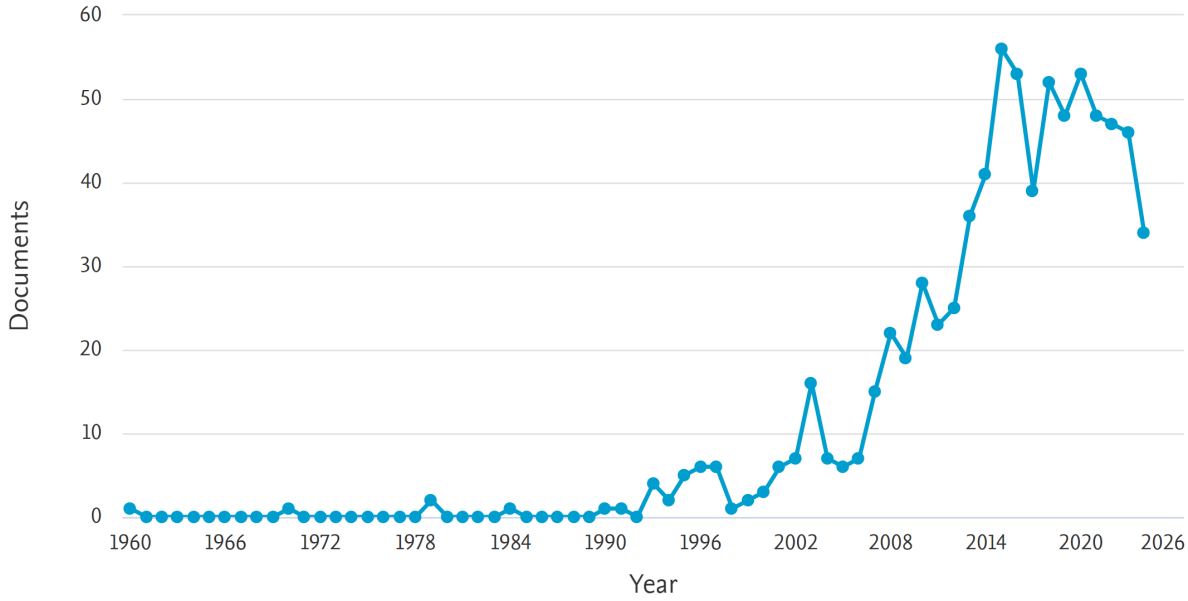
Ülkeler bazında yapılan değerlendirmede, en fazla yayın sayısı Fransa, Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, İtalya ve İspanya gibi ülkelerden gelmiştir (Şekil 2). Fransa, özellikle Dang virüsü ve vektör kontrol stratejileri üzerine yoğunlaşmış, Almanya ve İtalya ise halk sağlığı ve salgın yönetimi konularında önemli katkılarda bulunmuştur. İspanya, bu konudaki yayınların önemli bir kısmını sağlayarak Avrupa'nın Dang ateşi ile mücadelede kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Bu durum hem uluslararası sağlık camiasında hem de Avrupa'daki bilimsel araştırmalarda Dang ateşinin giderek artan bir önem kazandığını ortaya koymaktadır. Bu yayınların 58'i araştırma makalesi, %26'sı derleme %2 kadarı bildiri olarak sınıflanmıştır.

Beynelmilel fonlara göre değerlendirildiğinde Avrupa Birliği fonları (Avrupa Komisyonu, yedinci çerçeve programı, Horizon programı) ve National Institutes of Health (NIH) fonları öne çıkmaktadır. Bu fonlar özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık menşeli yayınları desteklemektedir.

6. Avrupa'da Dang Ateşinin Kontrolü ve Önlenmesi

Avrupa'da Dang ateşinin kontrol altına alınması ve önlenmesi için çok yönlü bir yaklaşım gerektiği öne sürülmüştür. Enfekte bireylerin erken teşhisi ve izolasyonu, hastalığın yayılımını sınırlamak için kritik öneme sahiptir(2). Vektör kontrol stratejileri, sivrisinek popülasyonlarını azaltmaya ve insanlarla temaslarını sınırlamaya odaklanmalıdır. Bu stratejiler arasında larva ve yetişkin sivrisineklerin hedeflenen ilaçlama, üreme alanlarının ortadan kaldırılması ve halkın sivrisineklerden korunma yöntemleri konusunda eğitilmesi yer almaktadır(26). Ayrıca, Dang virüsüne karşı etkili aşılarda geliştirilmesi ve yaygın olarak uygulanması, uzun vadeli kontrol ve önleme çabalarının temelini oluşturacaktır(27). Son olarak, iklim değişikliği ve kentleşme gibi Dang ateşi riskini artıran faktörlerin ele alınması, hastalığın Avrupa'daki yayılımını sınırlamak için önemlidir (28).

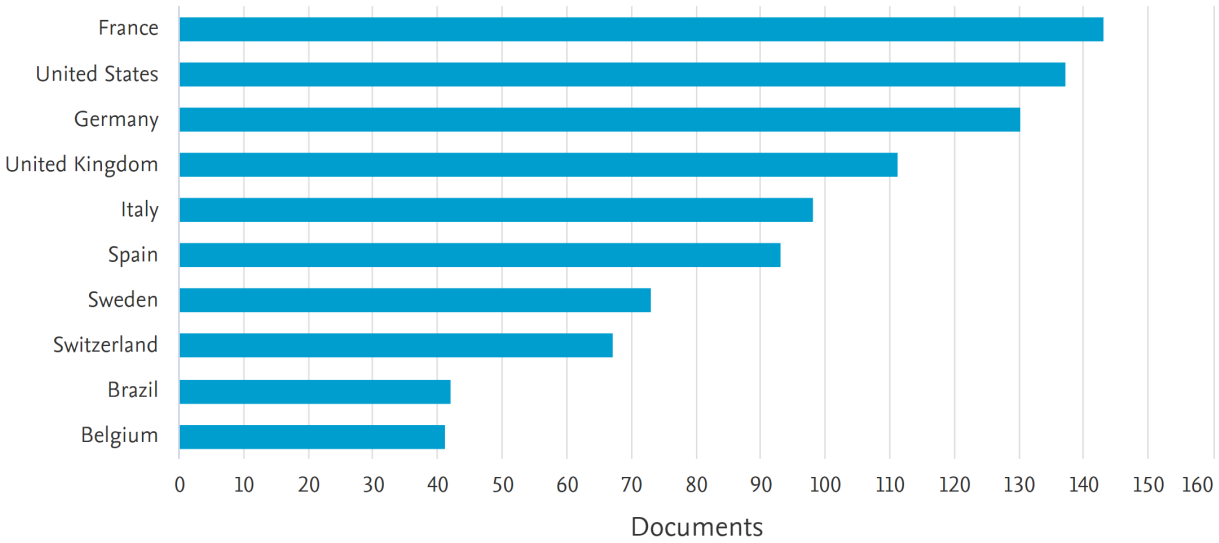
Documents by year



Şekil 1. Scopus indeksinde Dengue ve Europe anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında yıllara göre yayın sayıları

Documents by country or territory

Compare the document counts for up to 15 countries/territories.



Şekil 2. Scopus indeksinde Dengue ve Europe anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında en çok yayın yapılan ülkeler

7. Sonuç

Sonuç olarak küresel iklim değişikliği, kontrolsüz kentleşme, seyahat artışı ve düzensiz göç olayları gibi faktörler yüzünden istilacı sivrisinek türlerinden özellikle *Ae. albopictus*'un Avrupa anakarasına yayılması ile Dang ateşi 2010 yılından itibaren sporadik olgular şeklinde Avrupa'da görülmektedir. Beslenmesi hem gündüz hem de gece olabilen, kentsel alanlara daha uyumlu olan, insandan insana Dang yayılımı için daha yetkin bir vektör olan *Ae. aegypti*'nin Avrupa'nın belirli bölgelerinde görülmeye başlanması ve yaşam döngüsünü sağlayacak daha uygun koşulları bulması ile 2012 yılındaki Madeira (Portekiz) adası salgını gibi binlerce kişiyi etkileme potansiyeline sahip olacaktır.

8. Kaynaklar

1. World Health Organization. Vector-borne diseases [Internet]. [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
2. World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. World Health Organization. Monograph on Dengue/ Dengue Haemorrhagic Fever. Thongcharoen P, editor. New Delhi: World Health Organization; 1993.
4. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: Past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Aug 13];14(12):1271–80. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309914708345/fulltext>
5. Halstead SB, Papaevangelou G. Transmission of dengue 1 and 2 viruses in Greece in 1928. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1980 [cited 2024 Aug 13];29(4):635–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996504/>
6. Lundström JO. Mosquito-borne viruses in western Europe: a review. *J Vector Ecol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2024 Aug 9];24(1):1–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436876>
7. Hubálek Z. Mosquito-borne viruses in Europe. *Parasitol Res* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Aug 9];103 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19030884/>
8. Moi ML, Ujiie M, Takasaki T, Kurane I. Dengue virus infection in travellers returning from Benin to France, July - August, 2010. *Euro Surveill*. 2010 Sep 30;15(39):19674.
9. Langgartner J, Audebert F, Schölmerich J, Glück T. Dengue virus infection transmitted by needle stick injury. *J Infect* [Internet]. 2002 [cited 2024 Aug 13];44(4):269–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12099738/>
10. De Wazières B, Gil H, Vuitton DA, Dupond JL. Nosocomial transmission of dengue from a needlestick injury. *The Lancet*. 1998 Feb 14;351(9101):498.
11. Wagner D, De With K, Huzly D, Hufert F, Weidmann M, Breisinger S, et al. Nosocomial Acquisition of Dengue. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2004 [cited 2024 Aug 13];10(10):1872. Available from: [/pmc/articles/PMC3323263/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12099738/)
12. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic Expansion of Dengue: The Impact of International Travel. *Medical Clinics of North America*. 2008 Nov 1;92(6):1377–90.
13. Murugesan A, Manoharan M. Dengue Virus. *Emerging and Reemerging Viral Pathogens: Volume 1: Fundamental and Basic Virology Aspects of Human, Animal and Plant Pathogens*. 2020 Jan 1;281–359.

14. Local transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present [Internet]. [cited 2024 Aug 14]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>
15. Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobučar A, Pem-Novosel I, et al. Autochthonous dengue fever in Croatia, August- September 2010. *Eurosurveillance*. 2011;16(9):1–4.
16. La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Eurosurveillance* [Internet]. 2010 [cited 2024 Aug 9];15(39):19676. Available from: <https://research.itg.be/en/publications/first-two-autochthonous-dengue-virus-infections-in-metropolitan-f>
17. Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F, Osório H, Luz T, Parreira P, et al. Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira Island, Portugal, October 2012. *Eurosurveillance* [Internet]. 2013 Feb 7 [cited 2024 Aug 14];18(6):20398. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.06.20398-en>
18. Marchand E, Prat C, Jeannin C, Lafont E, Bergmann T, Flusin O, et al. Autochthonous case of dengue in France, October 2013. *Eurosurveillance* [Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2024 Aug 14];18(50):20661. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2013.18.50.20661>
19. Quatremè re Quatremè re GG, Pasquereau A, Guignard R, Andler R, Richard J, Nguyen Thanh V, et al. Autochthonous chikungunya and dengue fever outbreak in Mainland France, 2010-2018. *Eur J Public Health* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Aug 14];29(Supplement_4). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckz186.628>
20. Schmidt-Chanasit J, Haditsch M, Schöneberg I, Günther S, Stark K, Frank C. Dengue virus infection in a traveller returning from Croatia to Germany. *Euro Surveill* [Internet]. 2010 [cited 2024 Aug 14];15(40):2–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946759/>
21. Kurolt IC, Betica-Radić L, Daković-Rode O, Franco L, Zelená H, Tenorio A, et al. Molecular characterization of dengue virus 1 from autochthonous dengue fever cases in Croatia. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013 [cited 2024 Aug 14];19(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23279586/>
22. Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2001 [cited 2024 Aug 15];109(SUPPL. 1):141–61. Available from: <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/2001/suppl-1/141-161reiter/abstract.html>
23. Maz L, Lockwood R. Climate Change Will Increase the Vector Capacity of the *Aedes aegypti* in South America: A Systematic Map. *PSU McNair Scholars Online Journal* [Internet]. 2021 Aug 25 [cited 2024 Aug 15];14(1). Available from: <https://pdxscholar.library.pdx.edu/mcnair/vol14/iss1/6>
24. The Lancet Infectious Diseases. Can we control dengue? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Aug 15];23(10):1095. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309923005789/fulltext>
25. Does dengue pose a threat to the WHO European Region? [Internet]. [cited 2024 Aug 15]. Available from: <https://www.who.int/azerbaijan/news/item/06-06-2024-does-dengue-pose-a-threat-to-the-who-european-region>
26. Dengue [Internet]. [cited 2024 Aug 15]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue>
27. Guha-Sapir D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol* [Internet]. 2005 Mar 2 [cited 2024 Aug 15];2:1. Available from: <http://pmc/articles/PMC555563/>

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

28. Van de Vuurst P, Escobar LE. Climate change and infectious disease: a review of evidence and research trends. Infect Dis Poverty [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Aug 15];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37194092/>

HIV VE DİRENÇ

Prof. Dr. Uluhan SİLİ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Günümüzde antiretroviral (ARV) tedavi ile virolojik baskılama etkin bir şekilde yapılabilmektedir. Etki gücü yüksek (*potent*), yan etki profili olumlu ve hap yükü az ARV ilaç kombinasyonları geliştirilmiştir. ARV tedavi başlanan hastada hedef, tedavinin 6. ayında virüs yükünü 50 kopya/mL'nin altına indirmek ve orada tutmaktır. HIV ilaç direnci hem bu hedefe ulaşmayı engelleyebilir (aktarılmış ilaç direnci), hem de bu hedefe ulaşamadığında ortaya çıkabilir (edinilmiş ilaç direnci).

HIV, Baltimore virüs sınıflamasına göre 6. grupta yer alır. Bu gruptaki virüsler replikasyon sırasında RNA'dan ters transkripsiyon yolu ile DNA oluştururlar. HIV ilaç direncinin temelinde bu mekanizma yatar. Ters transkriptaz (*reverse transcriptase*, RT) enzimi hatalarını denetlemediğinden replikasyon sırasında viral genomda mutasyonlar oluşur. RT her 5000 - 7000 nükleotidde bir hata yaparak yeni mutant virionlar oluşturur; bu yeni nesil (*progeny*) virionlar türümsü (*quasispecies*) olarak adlandırılır. Tüm bu çeşitlilik aslında immün baskıdan, yani nötralizan antikor ve sitotoksik T lenfositlerden kaçmak içindir. Bu mutantlardan ilaç dirençli olanlar, özellikle ilaç düzeyleri yetersiz ise seçilirler ve virolojik kaçışa neden olurlar. Günümüzde ilaç düzey yetersizliğinin ana nedeni ilaç uyumsuzluğudur. Hastalara ilaç uyumunun önemi ve uyumsuzluğunda neler olabileceği tedavi başlamadan önce anlatılmalı, izlemlerde uyum sorgulanmalıdır.

HIV ilaç tedavisine en az 2 tercihen 3 tam aktif ilaç ile başlanır. Tedaviye başlamadan önce genotipik direnç testi istenmesi önerilir ancak sonucun gelmesini beklemeden 1. basamakta önerilen kombinasyon rejimlerinden biri -ki genelde yüksek genetik bariyerli integras inhibitörü içerir- başlanabilir. Direnç sonucu geldiğinde ARV ilaç rejiminin aktivitesi gözden geçirilir ve gerekiyorsa revize edilir. Tedavi öncesi direnç testi ilk kez tedavi alacak hastada aktarılmış ilaç direncinin olup olmadığını gösterir. Rehberlerde önerilen empirik ARV tedavi rejimleri aktarılmış ilaç direnci süreyansı ışığında oluşturulur.

Virolojik kaçış viral baskılama sonrasında ardışık en az iki kez bakılan virüs yükünün >200 kopya/mL saptanması olarak tanımlanır. Bu durumda edinilmiş ilaç direnç mutasyonu olup olmadığını anlamak üzere genotipik direnç testi istenir. Yeni ARV rejimi bu testte ve önceden dirençle ilgili saptanan tüm mutasyonlar göz önüne alınarak belirlenir.

Genotipik ilaç direnç testi plazma örneğinde çalışılır. Standart analizde RT ve proteaz genlerindeki mutasyonlar test edilir. Eğer integras inhibitör direncinden şüpheleniliyor veya hasta uzun etkili kabotegravir ile maruziyet öncesi profilaksi alırken enfekte oldu ise integras genindeki mutasyonlara da bakılır. Dizi analizi en iyi >1000 kopya/mL plazma viral yükünde çalışır ancak >200 - <1000 kopya/mL'de de denenmelidir. Virolojik kaçışlarda plazma örneği hasta ARV ilaçları alırken ya da eğer kesildi ise kesildikten sonra 4 hafta içerisinde mutasyon analizi için gönderilmelidir. Bunun nedeni ilaç baskısı kalktığında yabani (*wild-type*) virüsün baskın hale gelerek mutasyonların üstünü örtme olasılığıdır. Sanger metoduna göre yapılan konvansiyonel dizi analizinde türümsülerin $\geq 20\%$ 'inde olan mutasyonlar saptanabiliyorken derin dizi analizinde $\geq 1\%$ 'deki mutasyonlar saptanarak azınlıktaki varyantlar ile ilgili bilgi edinilir.

HIV-1 ilaç direnci ile ilişkili mutasyonlar Uluslararası AIDS Derneği-ABD (*International AIDS Society-USA*) tarafından periyodik olarak yayınlanmaktadır. Saptanan mutasyonlar ilgili tablolarda bulunup ARV ilacın etkinliği, ilaç grubunun diğer üyelerinin etkilenip etkilenmediği (çapraz direnç) öğrenilir. Bu bağlamda saptanan mutasyonların girilip ilaç etkinliği ile ilgili yorum ve öneri alınabilen Stanford Üniversitesi HIV ilaç direnci veri tabanı da sıklıkla kullanılır.

Son yıllarda integras inhibitörleri ARV ilaç kombinasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanıma ilk giren raltegravir ve elvitegravir gibi düşük genetik bariyerli integras inhibitörleri alırken virolojik kaçış olduğunda hızla direnç gelişir. Dahası çapraz direnç sonucu dolutegravir (DTG) ve biktgravirin de etkinliği azalabilir. Güncel rehberlerde başlangıç rejimi olarak yüksek genetik bariyerli DTG veya biktgravirli kombinasyonlarla tedaviye başlanmasını önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Mart 2024'te HIV ilaç direnci ile ilgili bir rapor yayınladı. DTG'li rejimlerle >%90 oranında virolojik baskılama başarısı bildirdi. Ancak DTG direncinin arttığını da bildirdi. DTG bazlı rejim alırken saptanabilen viremisi olan bireylerde, DTG direnci prevalans tahmini %3.9 - %19.6 olarak raporlandı. DTG direncinin hem tedavi öncesinde, hem de tedavi sırasında süreyansının yapılmasının önemi raporda bir kez daha vurgulandı.

Kaynaklar:

- European AIDS Clinical Society (EACS). "EACS Treatment Guidelines v12.0". <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> Son erişim tarihi: 22 Ağustos 2024.
- Gokengin, D., Korten, V., Kurtaran, B., Tabak, F. ve Unal, S. "HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı". https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/02/HIV-AIDS.El_.Kitabi_Surum.3.pdf Son erişim tarihi: 22 Ağustos 2024.
- Shafer, R. W. 2017. "Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance Mutations Update", *J Infect Dis*, 216(suppl_9), S843-S846.
- U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) Panel. "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV". <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/panel-roster?view=full> Son erişim tarihi: 22 Ağustos 2024.
- Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Gunthard, H. F., Paredes, R., Shafer, R. W. ve Richman, D. D. 2022. "2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1", *Top Antivir Med*, 30(4), 559-574.
- World Health Organization. "HIV drug resistance – brief report 2024". <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319> Son erişim tarihi: 22 Ağustos 2024.

PRATIĞİMİZİ ETKİLEYEN GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Prof. Dr. Selda SAYIN-KUTLU

Pamukkale Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Bu sunumda HIV enfeksiyonunun tedavisi ve korunmasıyla ilgili öne çıkan çalışmalar ve kılavuzlarda yer alan yeni önerilerden bahsedilecektir.

Temas öncesi profilakside lenakapavir kullanımı

Yeni yayınlanan PURPOSE 1 çalışmasında, temas öncesi profilaksi (TÖP)'de cinsel aktif heteroseksüel genç kadın ve ergen kızlarda yılda iki kez lenakapavir kullanımının HIV bulaşını önlediği gösterilmiştir. Bu veriler, özellikle Sahra Altı Afrika gibi HIV'in yaygın olduğu yerlerde yaşayan insanlarda HIV'in önlenmesinde çok daha önemlidir.

Gebelikte temas öncesi profilakside enjekte edilebilir uzun etkili kabotegravir kullanımı

Uzun etkili kabotegravir (KAB)'in HIV'in önlenmesi için güvenli ve oldukça etkili olduğunu gösteren veriler, AIDS 2024 kongresinde bildirildi. Bunlardan biri olan HPTN 084 açık etiketli çalışmada, KAB'ın gebe kişiler için güvenli ve etkili olduğu gösterildi. Bu veriler, özellikle HIV bulaş riskinin yüksek olduğu HIV'in endemik olduğu bölgelerde, gebelikte KAB'ın güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

HIV viremi baskılanmamış oral alamayan hastalarda kabotegravir-rilpivirin kullanımı

Uluslararası Antiviral Derneği, "Yetişkinlerde HIV enfeksiyonunun tedavisi ve önlenmesinde antiretroviral ilaçlar" kılavuzunun Aralık 2022'de yayınlanmasından sonra, oral antiretroviral tedavi (ART) alma zorluğu nedeniyle HIV viremi olan hastalarda yapılan KAB–rilpivirin (RPV) kullanımı ile ilgili ek **çalışmaların verileri** ile Mart 2024'de yeni öneride bulundu. Oral ART alamama nedeniyle başka hiçbir tedavi seçeneğinin etkili olmadığı durumlarda yakın takip yapılarak, aşağıdaki kriterleri karşılayan viremi hastalarda uzun etkili KAB + RPV **önerilebilir** (AIIa);

- Kapsamlı çabalara ve klinik desteğe rağmen oral ART'yi sürekli olarak alamama
- HIV hastalığının ilerlemesi açısından yüksek risk bulunması (CD4 hücre sayısı <200/μL veya AIDS tanımlayan hastalık öyküsü)
- Virusün hem KAB hem de RPV'e duyarlı olması

Cinsel temas öncesi ve sonrası doksisisiklin profilaksisi

Son yıllarda bakteriyel cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBİ)'in önlenmesinde doksisisiklin temas sonrası profilaksisi (doksi-TSP) ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, ilk olarak Ekim 2023'te doksi-TSP önerisi ile ilgili taslak yönergesini hazırlamasının ardından, Haziran 2024'de önerilerini yayınladı. Bu önerilere kanıt oluşturan üç büyük randomize kontrollü çalışmada, erkekle cinsel ilişki yaşayan erkeklerde ve trans kadınlarda cinsel temas sonrası ilk 24-72 saatte 200 mg doksisisiklin kullanımının sifiliz ve klamidya enfeksiyonlarını %70'ten fazla, gonokokkal enfeksiyonları ise yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. AIDS 2024 kongresinde doksisisiklin kullanımının CYBİ'yi azalttığını gösteren gerçek yaşam verileri de sunulmuştur. Ancak uzun süreli kullanımda direnç gelişimi ve mikrobiyomda meydana gelen değişiklikler açısından dikkatli olmak

gerekmektedir. Doksisisiklinin TÖP’de kullanımı ile ilgili verilerin az olmasından dolayı kılavuzlarda, bu konuyla ilgili bir öneri henüz bulunmamaktadır.

HIV ile infekte annede emzirme ile ilgili yaklaşım

Son yıllarda önemli değişikliklerden biri de sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde, HIV ile infekte annelerin bebeklerini emzirmeleriyle ilgili oldu. Annenin HIV viral yükünün sürekli baskılanmış ve HIV bulaş riskinin çok düşük olduğu durumlarda, bebeğin beslenmesi konusundaki kararı, uygun şekilde bilgilendirme yapıldıktan sonra, anne ile hekimin birlikte vermesi önerilmektedir. Bu karar sırasında gebelik ve doğum sonrası dönemde ART ile viral baskılanmanın sağlanması ve sürdürülmesi gerekmektedir. Bu durumda emzirme yoluyla bulaş riskinin %1’in altına düşeceği, ancak sıfır olmayacağı göz önünde bulundurulmalı ve bu bilgi anne ile paylaşılmalıdır. Emzirme süresi uzadıkça bebeğe bulaş riski artar. Bu nedenle, emzirmenin en geç doğum sonrası altıncı ayda kesilmesi önerilir. Bulaş riskini artırdığı için anne sütü ve ek gıdanın eşzamanlı verildiği karışık beslenmeden kaçınılmalıdır.

Gebe HIV ile yaşayan bireylerin tedavisinde biktgravir kullanımı

ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri tarafından HIV’li gebe kadınların tedavisinde biktgravir kullanımı ile ilgili olarak Ocak 2024’de bir güncelleme yapıldı. Hayvan çalışmalarında biktgravirin teratojenik etkisinin görülmemesi ve antiretroviral gebelik kaydına bildirilen, birinci trimesterde biktgravir alan vakalarda doğum kusurları riskinde artış olmaması üzerine gebelerde biktgravir, alternatif tedavi olarak önerildi.

HIV ile yaşayan bireylerde anti-HBc IgG pozitifliği durumunda dolutegravir/lamivudin kullanımı

HIV ile yaşayan bireylerde anti-HBc IgG pozitifliği durumunda, hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle dolutegravir ve lamivudin kombinasyonundan sıklıkla kaçınılmaktadır. Son AIDS 2024 kongresinde dolutegravir ve lamivudin ile diğer rejimlerin karşılaştırıldığı faz III/IIIb çalışmalarındaki izole anti-HBc reaktif bulunan HIV-1 ile yaşayan bireylerde dolutegravir ve lamivudin kombinasyonunun güvenliğini ve etkinliğini destekleyen veriler sunuldu. Ancak bu çalışmalardaki izole anti-HBc IgG reaktif olgu sayısının az olması nedeniyle bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Heterozigot CCR5 koreseptör mutasyonu bulunan donörden yapılan allojenik hematopoetik kök hücre nakil sonrası HIV remisyonu

Fonksiyonel CCR5 ko-reseptörleri (heterozigot CCR5 WT/ Δ 32) içeren allojenik kök hücre nakli yapılan ve uzun süreli remisyona ulaşan ilk HIV tedavi vakası, AIDS 2024 kongresinde sunuldu. Bu olgunun ART kesilmesine rağmen 5,5 yıldır remisyonda olması, HIV’de CCR5 koreseptör durumundan bağımsız olarak HIV rezervuarının azaltılabileceği ve HIV remisyonunun mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, et al. PURPOSE 1 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. N Engl J Med 2024 (baskıda).
2. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cisgender women in seven African countries prefer long-acting injectable to daily oral PrEP for HIV prevention. AIDS 2024, the 25th International AIDS Conference, Münih, Almanya.
3. Raccagni AR, Diotallevi S, Lolatto R, et al. Doxycycline post-exposure prophylaxis (DoxyPEP) real-life

effectiveness in a cohort of men who have sex with men in Milan, Italy. Abstract OA16A. In the 25th International AIDS Conference (AIDS 2024), Munich, Germany, 22-26 July 2024.

4. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, et al. DoxyPEP Study Team. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med* 2023; 388(14): 1296-306.
5. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(3): 308-17.
6. Molina JM, Bercot B, Assoumou L, et al. ANRS 174 DOXYVAC Study Group. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Infect Dis* 2024: S1473-3099(24)00236-6.
7. EACS Guidelines version 12.0, Ekim 2023.
8. Sax PE, Thompson MA, Saag MS; IAS-USA Treatment Guidelines Panel. Updated Treatment Recommendation on Use of Cabotegravir and Rilpivirine for People With HIV From the IAS-USA Guidelines Panel. *JAMA* 2024; 331(12): 1060-1.
9. Fox D, Slim J, Overton ET, et al. Efficacy of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) in adults with HIV-1 and isolated reactive hepatitis B core antibody (anti-HBc): results from the phase 3/3b GEMINI-1/-2, STAT, TANGO, and SALSA studies. Abstract SS0402LB. In the 25th International AIDS Conference (AIDS 2024), Munich, Germany, 22-26 July 2024.
10. Gaebler C, Kor S, Allers K, et al. The next Berlin patient: sustained HIV remission surpassing five years without antiretroviral therapy after heterozygous CCR5 WT/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Abstract SS0402LB. In the 25th International AIDS Conference (AIDS 2024), Munich, Germany, 22-26 July 2024.

HANTAVİRÜSLER TÜRKİYE İÇİN NE ÖLÇÜDE TEHDİT NE YAPMALI?

Prof. Dr. Mehmet Ali ÖKTEM^{1,2}

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, İzmir

Hantaviridae ailesinin bir üyesi olan Orthohantavirüsler, zarflı, negatif polariteli, tek iplikli ve üç segmentten oluşan genoma sahip RNA virüsleridir. Bu virüslerin asıl konakları kemiriciler ve küçük memeliler iken, insanlar tesadüfi konaklardır. İnsanlar, virüsü taşıyan hayvanların salgıları ile kontamine olmuş toz ve havadaki partiküllerin solunması ya da daha nadiren taşıyıcı konak ile direk temas sonucunda enfekte olmaktadır (1).

Alışkanlık ve yaygın kullanım nedeniyle, geçmişte ve kısmen de günümüzde halen birçok yayın ve belgede Hantavirüs olarak bahsedilen, virüslerin adlandırması ve sınıflandırması, Uluslararası Viral Taksonomi Komitesi'nin 2018 yılındaki kararına göre değişmiştir. Bu karar sonucunda, daha önce Hantavirus genusu olarak anılan virüslerin genus düzeyindeki adlandırması Orthohantavirus olarak değiştirilmiştir. Genel taksonomik sınıflandırmada, önceden Hantavirus genusu olarak sınıflanan üyeler Bunyavirales, takımında yer alan bir aile olarak kabul edilerek Hantaviridae ailesini oluşturmuştur. Sonuç olarak insanlarda renal sendromlu kanamalı ateş (RSKA) ve Hantavirüs pulmoner sendrom (HPS) etkeni olan bu grup virüs türleri Bunya virales takımının, Hantaviridae ailesine ait, Orthohantavirus genusunda sınıflandırılmıştır (2).

Orthohantavirüslerin epidemiyolojik bakımdan dağılımları, taşıyıcı konağın coğrafik olarak dağılımına göre değişmektedir. Bu sebeple, Orthohantavirüsler temel olarak iki gruba ayrılmaktadırlar: Yeni Dünya Orthohantavirüsleri ve Eski Dünya Orthohantavirüsleri. Yeni Dünya Orthohantavirüsleri, Kuzey ve Güney Amerika kıtalarında görülür ve bu virüsler insanlarda Hantavirüs Pulmoner Sendromuna (HPS) sebep olmaktadır (3). Eski Dünya Orthohantavirüsleri, Avrupa, Asya ve Afrika kıtalarında dağılım göstermektedir ve insanlarda Renal Sendromlu Kanamalı Ateşi (RSKA) etkenidirler. Bunlara ek olarak, Eski Dünya Orthohantavirüsleri grubunda yer alan Puumala orthohantavirus (PUUV), insanlarda epidemik nefropati (EN) adı verilen, görece hafif bir klinik tabloya sebep olan, enfeksiyona neden olmaktadır (3). Bununla birlikte PUUV'ün Türkiye'de mortalite ile seyreden salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (4,5).

Türkiye'de yayılım gösteren kemiricilerdeki orthohantavirüs enfeksiyonlarının varlığı, ilk kez 2004 yılında gerçekleştirilen saha çalışmasında gösterilmiştir (6). Türkiye'de insanlarda ilk orthohantavirüs enfeksiyonu salgını ise 2009 yılında Zonguldak ve Bartın bölgesinden bildirilmiştir (4,5). Bu salgının ardından aynı bölgede gerçekleştirilen saha çalışmasında kemiricilerden PUUV ve DOBV izolasyonu gerçekleştirilmiştir (7). Daha sonraki yıllarda farklı bölgelerde yapılan çalışmalar ile insanlarda ve kemiricilerde orthohantavirüs enfeksiyonları doğrulanmıştır (8-11).

Günümüzde, RSKA ile bağlantılı olduğu bilinen 7 orthohantavirüs türü bulunmaktadır. Asya kıtasında RSKA'nin %15'lik mortalite oranı ile görece ağır tipine neden olan etken HTNV'tür. Bunun yanı sıra, %1-2'lik mortalite oranıyla RSKA'nin daha ılımlı bir versiyonunda etken olan SEOV enfeksiyonlarına da Asya'da rastlanmaktadır. Asya kıtasından her yıl 40.000-60.000 yeni RSKA olgusu bildirilirken, bunların %99'u Çin'den kaynaklanmaktadır (12,13). Asya'da sıklık bildirilen RSKA etkenleri olan HTNV ve SEOV'ün sıklıkla taşıyıcısı olan memeliler sırası ile *Apodemus agrarius* ve *Rattus norvegicus* türleridir (12). Avrupa'da ise her yıl çoğu PUUV olmak üzere yaklaşık 9.000 RSKA olgusu bildirilmektedir. PUUV enfeksiyonları çoğunlukla *Myodes glareolus* ile insanlara geçmekte olup, bulaşması sonucunda enfekte olan

bireylerde RSKA'nın görece hafif bir formu olan EN'ye sebep olmaktadır. PUUV enfeksiyonları çoğunlukla Rusya'nın Avrupa bölgesi, Finlandiya ve İsveç'ten bildirilmekle beraber, sonraki yıllarda Belçika, Almanya, Fransa, Norveç, Macaristan, Avusturya, Slovenya ve Türkiye'den de bildirilmiştir (5,14-16).

Özellikle Doğu Avrupa'da ve Asya'nın Avrupa'ya yakın bölgelerinde RSKA'nın ağır formuna sebep olan DOBV bulunmaktadır. DOBV'nin ana taşıyıcısı olan *Apodemus flavicollis* türü farelerin coğrafik dağılımı oldukça yaygın olmasına rağmen, DOBV enfeksiyonları genellikle Balkan ülkelerinden bildirilmektedir (17,18). Ayrıca Türkiye'nin Balkan yarımadasında kalan topraklarından Kırklareli'nde ve İstanbul'da Anadolu'da ise Bartın ve Giresun'da DOBV ile enfekte kemirgen ve insan enfeksiyonları bildirilmiştir (7,8). Bu çalışmalardan birinde yine ilk defa *A. flavicollis* türü yanı sıra *Apodemus uralensis* türü kemirgenlerde de DOBV bulunduğu saptanmıştır (7). Bunlara ek olarak, DOBV'nün bir alt soyu olan Saarema virüs (SAAV veya DOBV-Aa) RSKA'nın daha ılımlı bir formuna sebep olmaktadır. SAAV'nin taşıyıcısı olan hayvan *Apodemus agrarius* adındaki çizgili orman faresinin Avrupa tipidir. Oysa aynı farenin Uzakdoğu varyantı yüksek ağır ve yüksek mortalite ile seyreden RSKA etkeni olan HTNV taşımaktadır. Rusya, Almanya ve Slovakya'dan bildirilmektedir (19-21).

Orthohantavirüslerin Avrupa'daki sero-epidemiolojik durumunu belirlemek için yapılan çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar, moleküler olarak belirlenen orthohantavirüslerin yanında, kemiricilerdeki seroprevalansı belirlemek için oldukça önemlidir. Bu çalışmalar da göstermiştir ki; İtalya, Moldova, İspanya ve Birleşik Krallık gibi ülkelerde bulunan kemiricilerde seropozitiflik mevcutken; Letonya ve Litvanya'da hem kemiricilerde hem de insanlarda pozitiflik bildirilmiştir.

İnsanlarda enfeksiyon yapabilen ve görece hafif seyrettiği bildirilen Tuula virüs (TUUV) ilk defa Erzurum Palandöken'den toplanan *Microtus obscurus* türü farede gösterilmiş olup ise özellikle Orta ve Doğu Anadolu bölgesindeki illerimizde yapılan taramalarda farklı rezervuarlarda çok sayıda TUUV kökeni saptanmıştır (Yayın aşamasındaki veri-TÜBİTAK proje no 118S187) bu çalışmalar kapsamında Önceden yayınlanan Sivas ilindeki pozitif kemirgenlere ek olarak, Sivas, Bingöl, Elazığ, Kars, Ardahan ve Van'da TUUV pozitiflikleri kemirgenlerde gösterilmiştir. Bu TUUV izolatlarının tüm genom dizilemeleri tamamlanmış olup halen yayın aşamasındadır.

Dünya'da ve ülkemizde farklı Hantavirüs türlerine yönelik olarak farklı aşı çalışmaları yapılmakla birlikte henüz FDA tarafından onaylanmış Hantavirüs aşısı bulunmamaktadır.

Tablo1 de halen yürürlükte olan hantavirüs aşı araştırmalarının hangi virüslere karşı olduğu, ne aşamada oldukları ve kullanıldığı klinik tablolar gösterilmiştir. Ülkemizde Karadeniz kıyılarında salgınlar yapan ve insan ölümlerine neden olan DOBV türüne karşı henüz bir aşı geliştirilmemiştir. Ülkemizde de halen dünyada ilk defa olarak DOBV'e karşı geliştirilen ve OMV teknolojisi ile çalışan aşı çalışması yürütülmekte olup halen aşı geliştirme çalışmaları yürütülmektedir. (TÜBİTAK 1004 Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu (Kortup) kapsamında [22AG076](#) nolu proje)

| Klinik Tablo | İçerik | Tip / Aşama | Yaş | Uygulanan Kişi Sayısı | Durum |
|--------------|---|------------------------|-------|-----------------------|------------------------------|
| RSKA | Hantavax | Olgu-Kontrol Çalışması | 20-22 | 129 | Tamamlandı |
| RSKA | Hantavax | Olgu-Kontrol Çalışması | 20-30 | 100 | Tamamlandı |
| RSKA | İnaktif Hantavirus Aşısı | Faz 4 | 16-60 | 143 | Tamamlandı |
| RSKA | RSKA İnaktif aşı [HNTV (tip I) ve SEOV (tip II) karışımı] | Olgu-Kontrol Çalışması | 16-60 | 100 | Tamamlandı |
| RSKA | HNTV/PUUV DNA aşısı/antikor karışımı | Faz 1 | 18-49 | 31 | Tamamlandı |
| RSKA | HNTV/PUUV DNA aşısı | Faz 2a | 18-49 | 132 | Aktif, uygulamaya başlanmadı |
| HPS | Andes virus DNA Aşısı | Faz 1 | 18-49 | 48 | Uygulanmakta |
| RSKA | HNTV aşısı PUUV aşısı HNTV/PUUV aşısı | Faz 1 | 18-49 | 72 | Henüz uygulanmaya başlanmadı |

Sonuç olarak Hantavirüsler ve bunların neden olduğu enfeksiyonlar Türkiye için zaman zaman riskli bölgelerde salgınlar yapan, endemik bölgelerde sporadik olgulara neden olan bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle gerek sahada salgın araştırmaları ve izlem çalışmaları gerekse tedavi ve korunma çalışmaları gibi kapsamlı araştırmaları gerektirmektedir.

Kaynaklar

- Sola-Riera C, Gupta S, Ljunggren H, Klingström J. Orthohantaviruses belonging to three phylogroups all inhibit apoptosis in infected target cells. Sci. Rep. 2019, 9:834.
- <https://ictv.global/taxonomy>
- Vaheri A, Strandin T, Hepojoki H, Sironen T. ve ark. Uncovering the mysteries of hantavirus infection. Nature Reviews 2013, 11:539-550
- Ertek M. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea Region of Turkey, January- May 2009. Eurosurveillance 2009, 14:1-2.
- Çelebi G, Öztoprak N, Öktem IMA, Heyman P, ve ark. Dynamics of Puumala hantavirus outbreak in Black Sea Region, Turkey. Zoonoses Public Health. 2019; 66: 783–797.
- Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA et al. Serological survey for viral pathogens in Turkish Rodents. J

Wildl Dis. 2006;42:672-6. doi: 10.7589/0090-3558-42.3.672.

7. Oktem IMA, Uyar Y, Dincer E, Gozalan A, ve ark. Dobrava-Belgrade virus in Apodemus flavicollis and A. uralensis mice, Turkey. Emerg. Infect. Dis. 2014; 20.1:121-125.
8. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S ve ark. Hantavirus ifection: two case reports from a province in the Eastern Black Sea Region, Turkey. Mikrobiyoloji Bulteni, 2010, 44(3):479-487.
9. Oncul O, Atalay Y, Onem Y et al. Hantavirus infection in Istanbul, Turkey. Emerg Infect Dis. 2011; 17: 303-304.
10. Polat C, Ergunay K, Irmak S, et al. A novel genetic lineage of Tula orthohantavirus in Altai voles (Microtus obscurus) from Turkey. 2019; 67:150-158.
11. Erdin M, Polat C, Smura T et al. [Phylogenetic Characterization of Orthohantavirus dobravaense \(Dobrava Virus\)](#). Emerg Infect Dis. 2024;30(4):779-782.
12. Bi Z, Formerty PB, Roth CE. Hantavirus Infection: a rewiev and global update. J Infect Dev Ctries. 2008;2:23.
13. Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Revl Infect Dis 1989;11(Suppl. 4):S864-76.
14. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A et al. Hantavirus infection in Europe. Lancet Infect Dis. 2003;3:653-661.
15. Heyman P, Vaheri A, Lundkvist A et al. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a majör public-health problem. Exp Rev Antiinfect Ther. 2009;7:205-217.
16. Heyman P, Ceianu CS, Christova I, et al. A five year perspective on the situation ov haemorrhagic fever with renal syndrome and status of the hantavirus reservoirs in Europe. Euro Surveill. 2011;16.
17. Antoniadis A, Stylianakis A, Papa A et al. Direct genetic detection of Dobrava virus in Greek and Albanian patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. J Infect Dis. 1996;174:407-410.
18. Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P et al. Haemorrhagic fever with renal syndrome in Dolenjska region of Slovenia 10-year survey. Clin Infect Dis. 1999;28:860-865.
19. Sibold C, Ulrich R, Labuda M, Lundkvist A, ve ark. Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in Central Europe and is carried by two different Apodemus mice species. J Med Virol 2001;63:158-67.
20. Sibold C, Meisel H, Lundkvist A, Schulz A, ve ark. Short report: simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala, and Tula hantaviruses in Slovakia. Am J Tropic Med Hygiene 1999; 61:409-11
21. Sironen T, Vaheri A, Plyusnin A. Phylogenetic evidence for the distinction of Saaremaa and Dobrava hantaviruses. Virol J 2005; 2:90.

SON M ÇİÇEĞİ SALGININDA GÜNCEL DURUM

Dr. Öğr. Üyesi Seçil DENİZ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

Monkeypox virüsü ilk olarak 1958 sonlarında Kopenhag'da Sinomolgus maymunlarında ortaya çıkan çiçek benzeri bir hastalık salgını sırasında izole edilmiştir. Bu virüsün diğer Pox virüslerle olan yakın benzerliği nedeniyle Maymun Çiçeği virüsü adı verildi. 1960-1968 yılları arasında ABD ve Hollanda'da maymun kolonilerinde birkaç maymun çiçeği salgını bildirildi.

İnsanlarda ilk maymun çiçeği vakası 1970 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde (DKC) ateş ve sonrasında sentrifugal döküntüleri olan dokuz aylık bir erkek çocukta görüldü. Daha sonraki bir yıllık süreçte altı ek vaka tespit edildi. 1970-2003 yılları arasında Orta ve Batı Afrika'nın ormanlık alanlarında sporadik vakalar ve esas olarak DKC'de küçük salgınlar şeklinde olmak üzere 11 Afrika ülkesinde görüldü. 2003 yılında ABD'de Gana'dan Teksas'a getirilen kemirgenlerle aynı tesiste barındırılan çayır köpekleriyle temas öyküsü olan ve çoğunluğunu çocukların oluşturduğu toplam 81 vaka bildirildi. Bunlar Afrika dışı olan ilk vakalardı. 2005-2007 yıllarında DKC'de doğrulanmış 760 vaka, 2018-2019 yıllarında Nijerya'da çoğunluğunu çiçek aşısı ile aşılanmayanların oluşturduğu 132'si doğrulanmış 311 vaka ve 7 ölüm bildirildi. Afrika'da bu salgınlar devam etmekte iken Eylül 2018'de Birleşik Krallık'ta ikisinde Nijerya'ya seyahat öyküsü olan ve biri de bu hastalardan birine bakım veren sağlık personeli olmak üzere üç vaka bildirildi. Aynı yıl İsrail'den Nijerye'ya seyahat öyküsü olan bir olgu bildirildi. 2021'de ABD'de Nijerya'dan ithal edilen iki olgu, 2022'de Sudan'da zoonotik kökeni bulunmayan maymun çiçeği salgını bildirildi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSO) tarafından 7 Mayıs 2022'de Birleşik Krallık'ta Nijerya'ya seyahat öyküsü olan bir vakanın bildirilmesinden sonra Birleşik Krallık, Portekiz ve İtalya'da erkeklerle seks yapan erkeklerin çoğunluğu oluşturduğu bir dizi maymun çiçeği vakasının tespit edildiği bildirildi. Vakaların hızla artması üzerine sağlık otoriteleri tarafından bu durumun yeni bir salgın başlangıcı olduğu hızla tespit edildi ve 23 Temmuz 2022'de DSÖ tarafından 'Uluslararası Düzeyde Endişe Verici Halk Sağlığı Acil Durumu' ilan edildi. Ekim 2022'ye kadar çoğunluğu daha önce Mpox vakası bildirilmeyen bölgelerden olmak üzere dünyada 110 ülkeden yaklaşık 87 bin vaka ve 112 ölüm bildirildi. Vakaların büyük çoğunluğu ABD, Brezilya ve İspanya'dan bildirildi. ECDC ve DSÖ tarafından yapılan analizlerde bu salgında vakaların %98.5'ini 31-40 yaş arası erkeklerin oluşturduğu bildirildi ve bu küresel salgın öncelikle eşcinsel, biseksüel ve erkeklerle seks yapan diğer erkekleri etkiledi ve cinsel ağlar aracılığıyla kişiden kişiye yayıldı. Sonraki süreçte vaka sayılarının azalması üzerine 11 Mayıs 2023'te 'Acil durum' sonlandırıldı.

1970'ten sonra Orta ve Doğu Afrika'da Tip I Mpox virusün (MPXV) neden olduğu vakalar, Batı Afrika'da Tip II MPXV'nin neden olduğu sporadik vakalar görüldü. 2022 salgınında Avrupa ve Amerika'da Tip II MPXV vakaları görülürken, 2022 yılında Sudan Cumhuriyeti'nde mülteci kamplarında Tip I MPXV'den kaynaklanan ve zoonotik kökeni bulunmayan salgınlar meydana geldi.

Temmuz 2024'te DKC'ne komşu olan ve daha önce Mpox bildirilmemiş dört ülkede (Brundi, Kenya, Ruanda ve Uganda) yüzden fazla laboratuvar onaylı Tip 1b vakası bildirildi. Klinik olarak uyumlu vakaların büyük çoğunluğunun tespit edilememesi nedeniyle gerçek vaka sayısının daha fazla olduğu düşünülmektedir. DSÖ, 2024 yılının ilk altı ayında Afrika'dan bildirilen 1854 doğrulanmış Mpox vakası olduğunu ve bunun dünya çapındaki vakaların %36'nı oluşturduğunu bildirdi (1854/5199). Afrika bölgesindeki bu vakaların % 95'i (1754/1854) DKC'ten bildirildi. 15 binden fazla klinik olarak uyumlu vaka ve 500'ten fazla ölüm bildirildi. Bu sayı DKC'de 2023 yılında bildirilen sayıyı aşmıştı. DKC ve Afrika'da giderek artan sayıda ülkede Mpox vakalarındaki artış gözönünde bulundurularak 13 Ağustos 2024'te Afrika CDC tarafından 'Kıtasa Güvenlik Halk Sağlığı Acil Durumu' ilan edildi. 14 Ağustos 2024'te de DSÖ

tarafından 'Uluslararası Düzeyde Endişe Verici Halk Sağlığı Acil Durumu' ilan edilerek 'Aşılarla, terepötiklere ve tanı olanaklarına eşit erişimin kolaylaştırılması konusunda uluslararası işbirliğinin güçlendirilmesi ve koordinasyonunun ve mali kaynakların seferber edilmesi gerekliliği bildirildi.

DKC'teki Mpox vakaları Tip 1 MPXV'nin iki alt tipi olan 1a ve 1b ile ilişkili salgınlardır. MPXV Tip 1a DKC'de endemik olup, hastalık öncelikle çocukları etkilemektedir ve vaka ölüm oranı %3.6 olarak hesaplanmıştır. Zoonotik giriş sonrası kişiden kişiye bulaşma da dahil olmak üzere birden fazla bulaşma yolu olasıdır. MPXV Tip 1b ise DKC'te ortaya çıkan, bulaşın cinsel temasla olduğu varsayılan ve insanlar arasında bulaşan yeni bir MPXV türüdür. Bu tür ilk olarak 2024'te karakterize edilmekle birlikte, Eylül 2023'te ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. DKC'teki Tip 1b ile ilişkili salgın öncelikle yetişkinleri etkilemekte ve hızla yayılmaktadır ve büyük ölçüde yalnız cinsel temasla yolu ile yayılmaktadır. 1 Eylül 2024 itibarıyla, 1 Ocak 2022'den bu yana, Afrika'daki 20 Üye Devletten toplam 6.303 laboratuvar onaylı vaka ve 54 ölüm DSÖ'ye bildirildi. Ocak 2022 - Ağustos 2024 arasında 120'den fazla ülke 100.000'den fazla laboratuvar onaylı vaka ve onaylanmış vakalar arasında 220'den fazla ölüm bildirildi.

Kaynaklar:

1. Laurenson-Schafer H, Sklenovská N, Hoxha A, et al. Description of the first global outbreak of mpox: an analysis of global surveillance data. *Lancet Glob Health*. 2023;11(7):e1012-e1023. doi:10.1016/S2214-109X(23)00198-5
2. von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1959;46:156-76.
3. Arita I, Henderson DA. Smallpox and monkeypox in non-human primates. *Bull World Health Organ* 1968;39:277-83.
4. Lourie B, Bingham PG, Evans HH, Foster SO, Nakano JH, Herrmann KL. Human infection with monkeypox virus: laboratory investigation of six cases in West Africa. *Bull World Health Organ* 1972;46:633-9.
5. Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med* 2004;350:342-50.
6. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200421.
7. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, et al. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Euro Surveill* 2022;27:2200422.
8. WHO Mpox <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/mpox>
9. Gessain A, Nakoune E, Yazdanpanah Y. Monkeypox. *N Engl J Med*. 2022;387(19):1783-1793. doi:10.1056/NEJMra2208860
10. ECDC Epidemiological update Week 36/2024: Mpox due to monkeypox virus clade I. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/mpox-epidemiological-update-week-36-2024-clade-i>

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

11. WHO 2022-24 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends World Health Organization Produced on 05 September 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mpox>
12. CDC Ongoing 2022 Global Outbreak Cases and Data <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/response/2022/index.html>

CİNSEL YOLLA BULAŞAN VİRAL İNFEKSİYONLARIN DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ (GENİTAL HERPES, MPOX, HPV)

Uzm. Dr. Serhat ATALAR

Ordu Devlet Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu

Mpox

Maymun çiçeği virüsü, Mpox adı verilen çiçek hastalığına benzer bir döküntü ile seyreden viral bir zoonotik enfeksiyona neden olan, Poxviridae ailesindeki Orthopoxvirus cinsinin alt ailesi Chordopoxvirinae'ye ait çift sarmallı bir DNA virüsüdür¹. Bu cinsin diğer üyeleri arasında Variola virüsü, Cowpox virüsü, Vaccinia virüsü, Camelpox virüsü, Taterapox virüsü ve Ectromelia virüsü bulunur. Maymun çiçeği virüsü, Tip I ve Tip II (IIa ve II b) olarak sınıflandırılır².

Virüs ilk olarak 1958'de, Danimarka'ya polio virüsü araştırmalarında kullanılmak için Singapur'dan getirilen maymunlardaki cilt lezyonlarından izole edildi³. Sonraki on yılda, ABD'deki laboratuvar hayvanlarında ve Hollanda'daki hayvanat bahçesi hayvanlarında salgınlar görüldü⁴.

Virüsün insanda hastalık etkeni olarak tanımlanması ilk kez 1970'de Demokrotik Kongo (Zaire) Cumhuriyeti'nde (DKC) 9 aylık bir bebekte oldu. İnsanda patojen olarak tanımlanmasının ardından, 1970-1980 yılları arasında Batı Afrika ve Orta Afrika'da 59 insan mpox vakası bildirildi⁵. Bu vakaların tümü Batı ve Orta Afrika'nın yağmur ormanlarında kemirgen, sincap, maymun gibi küçük orman hayvanlarına (örneğin kemirgenler, sincaplar ve maymunlar) temas eden bireylerde meydana geldi.

1970'ten 2003'e kadar tüm insan vakaları yalnızca Batı ve Orta Afrika'da görüldü⁶

Daha bulaşıcı olan ve ağır hastalık tablosu yapabilen Tip I başta demokratik Kongo Cumhuriyeti ve sınır komşuları olmak üzere Orta ve Doğu Afrika'da, Tip II ise Batı Afrika'da endemik olarak görülmeye devam etti.

Afrika dışında ilk kez 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika'dan getirilen hayvanların kaynak olduğu bir salgın meydana geldi⁶. Daha sonra, çoğunlukla Afrika'dan seyahatle ilişkili olarak endemik olmayan birkaç ülkede sporadik vakalar bildirildi.

2005-2007 yılları arasında Demokrotik Kongo Cumhuriyeti'de yapılan çalışmada 1980'lere kıyasla mpox insidansında 20 kat artış bildirildi⁷. Aynı dönemde; 760 laboratuvar onaylı insan mpox vakasının analizinde; çiçek aşısı geçmiş olan kişilerin aşılanmamış kişilere kıyasla mpox riskinin beş kat daha düşük olduğu belirtildi. Enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkili diğer faktörler arasında ormanlık alanlarda yaşamak, erkek cinsiyet ve <15 yaş yer aldı. En önemli bulaş yolu olarak enfekte hayvan ve salgılarına temas etmek düşünülmektedir⁷.

2017'de Nijerya'da mpox salgını (88 vaka) yaşandı. Son vakadan 40 yıl sonra bildirilen bu salgında Nijerya'ya seyahat ederek ülkesine dönen turistlerde de sporadik vakalar görüldü.

2022 Mayıs'ta Birleşik Krallık'ta seyahat ile ilişkili olmayan vaka bildirimlerinin ardından daha önce Mpox vakası bildirilmeyen birçok ülkede vaka raporlandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Temmuz 2022'de Uluslararası Endişe Verici Halk Sağlığı Sorunu ilan etti. Tip II b alt soyunun sorumlu olduğu bu salgın küresel çapta alınan önlemler ve artan farkındalık sayesinde vaka sayılarında düşüşün ardından Mayıs 2023'de acil durum ortadan kaldırıldı. Ancak Mpox vaka bildirimleri devam etti. Bu salgında önceki yılların aksine Afrika'ya seyahat öyküsü yoktu. Özellikle erkeklerle seks yapan erkekler olmak üzere cinsel ve yakın temasta tetiklendiği düşünüldü. Bir çalışmada Mpox tanısı aldıktan sonra test edilen hastaların %17- 32'sinde eş zamanlı cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gonore, klamidya ve frengi

bildirildi ^{8,9}.

2024 Ağustos'ta başta DKC olmak üzere toplam Mpox vaka sayısının giderek artması (23 Ağustos itibariyle 3564 vaka), başta DKC'e komşu ülkeler olmak üzere vaka bildiren ülke sayısının hızla çoğalması (12 ülke) üzerine DSÖ Uluslararası Halk Sağlığı Sorunu ilan etti.

Daha önce çiçek aşısı olmak, ciddi Mpox hastalığına karşı bir miktar koruma sağlar, ancak enfekte olmaktan ve başkasını enfekte etmeye karşı ömür boyu koruma sağlamaz. İspanya'da doğrulanmış 181 mpox vakası raporunda, 32'sinin (%18) çocukluklarında çiçek aşısı geçmişi vardı ⁹.

2022 yılında başlayan ve çok sayıda ülkeyi etkileyen Mpox salgını sırasında, en önemli bulaş yolunun ciltte ve mukozalardaki lezyonlarla yakın temas (cinsel ve/veya yakın temas) olduğu bildirildi ¹⁰. Ev veya hasta bakım ortamında enfekte materyalle kirlenmiş malzemeler veya fomitlerle temasın bulaşa neden olabileceği bildirilmiştir ¹¹

Hastalığın, çoğu zaman semptom gösteren kişilerden gerçekleşmesi beklense de; semptom başlangıcından 1-4 gün önce de bulaş bildirilmiştir ¹². Mpox'un solunum yoluyla ne ölçüde yayıldığı belirsizdir. ABD'de 2022 yılında yapılan araştırmada, Mpox'lu hastalara maruz kalan 313 sağlık personeli enfekte olmamıştır. Bunlara aerosol üreten prosedürler uygulayan yedi kişi (dördü N95 takmamış) dahildir ¹³.

Virüs plasentayı geçebilir ve bu da konjenital Mpox'a yol açabilir, ancak bulaşma oranı veya trimester bazında risk bilinmemektedir. DKC'de Mpox'lu dört hamile kadının sunulduğu raporda, birinin sağlıklı bebek doğurduğu, ikisinin ilk trimesterde düşük yaptığı ve birinin ölü doğum (bebeğin yaygın kutanöz makulopapüler döküntüsü mevcutmuş) yaptığı bildirilmiş ¹⁴. Başka bir raporda gebelikte her zaman bebeğe bulaşma olmadığı bildirilmiştir ¹⁵. Semende, vajinal sekresyonda ve diğer vücut sıvılarında viral DNA tesbit edilmiş olmasına karşın, bunun; Mpox yayılımına neden olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir ¹⁶.

Genital Herpes

Herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) ve herpes simpleks virüsü tip 2 (HSV-2) genital herpes neden olabilen tüm dünyada yaygın enfeksiyonlardır. Tekrarlayan genital herpes vakalarının çoğu HSV-2'den kaynaklanır ¹⁷. ABD'deki 14-49 yaş aralığındaki kişilerin %47,8'inin HSV-1 ve %11,9'unun HSV-2 ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Genital herpesin geleneksel olarak çoğunlukla HSV-2'den kaynaklandığı düşünülüyordu ancak HSV-1 genital herpes enfeksiyonlarının oranı giderek artmaktadır. Genital herpes yaşam boyu süren bir enfeksiyondur ve semptomlar kişinin yaşamı boyunca büyük ölçüde değişebilir ¹⁸

HPV

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur ve tüm dünyada sorun oluşturmaktadır. Çeşitli mukozalarda ve cilt yüzeylerinde epitel hücreleri enfekte eden bir DNA virüsü olan HPV'den kaynaklanır. HPV, belirli kanserlerin gelişimiyle ilişkisine göre yüksek riskli ve düşük riskli tiplere ayrılabilir. HPV-16 ve HPV-18 gibi yüksek riskli HPV tiplerinin onkojenik potansiyel taşıyıcı ve servikal, anal, vajinal, vulvar, penil, orofaringeal kanserler ile ilişkilidir. Bu HPV tipleri vücutta uzun süre kalabilir ve bazı durumlarda tedavi edilmezse kansere ilerleyebilen prekanseröz lezyonların oluşumuna yol açabilir. HPV-6 ve HPV-11 gibi düşük riskli HPV tipleri genellikle kanserle ilişkilendirilmez ancak genital siğiller gibi benin durumlara neden olabilir. HPV, öncelikle vajinal, anal ve oral seks dahil olmak üzere cinsel temas yoluyla bulaşır. Ayrıca, cilt teması içeren penetrasyonsuz cinsel aktiviteler yoluyla da bulaşabilir. Cinsel bulaşmaya ek olarak, doğum sırasında anneden çocuğa vertikal bulaş da mümkündür. HPV enfeksiyonunun önlenmesinde; güvenli cinsel temas ve aşılama önemlidir. HPV aşılıları, en yaygın yüksek riskli HPV tipleriyle enfeksiyonu önlemede oldukça etkilidir. Bu aşılarda genellikle ergenlere ve genç yetişkinlere cinsel olarak aktif hale gelmeden önce uygulanır. Tutarlı ve doğru prezervatif kullanımı ve cinsel partner sayısını sınırlamak gibi

güvenli cinsel uygulamalar da HPV bulaşma riskini azaltabilir. HPV özellikle de erkeklerde asemptomatik olabildiği için teşhis zorlukları vardır. Kadınlarda HPV testi, analiz için serviks hücrelerinin toplanmasını içeren serviks tarama programları aracılığıyla yapılabilir. Aşılama, düzenli tarama ve prekanseröz lezyonların erken tedavisi, HPV ile ilişkili hastalıkların ve ilişkili komplikasyonların yükünü azaltmak için temel stratejilerdir ¹⁹.

Kaynaklar

1. Alakunle E., Moens U., Nchinda G., Okeke M. I. (2020). Monkeypox virus in Nigeria: infection biology, epidemiology, and evolution. *Viruses* 12, 1–29. doi: 10.3390/v12111257
2. Happi C., Adetifa I., Mbala P., Njouom R., Nakoune E., Happi A., et al.. (2022). Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol.* 20, 1–6. doi: 10.1371/journal.pbio.3001769
3. Von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, et al. A Pox-like Disease in Cynomolgus Monkeys. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1959; 46:156.
4. Parker S, Buller RM. A review of experimental and natural infections of animals with monkeypox virus between 1958 and 2012. *Future Virol* 2013; 8:129.
5. Breman JG, Kalisa-Ruti, Steniowski MV, et al. Human monkeypox, 1970-79. *Bull World Health Organ* 1980; 58:165.
6. Parker S, Buller RM. A review of experimental and natural infections of animals with monkeypox virus between 1958 and 2012. *Future Virol* 2013; 8:129.
7. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:16262.
8. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ* 2022; 378:e072410.
9. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ* 2022; 378:e072410.
10. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ* 2022; 378:e072410.
11. Pfeiffer JA, Collingwood A, Rider LE, et al. High-Contact Object and Surface Contamination in a Household of Persons with Monkeypox Virus Infection - Utah, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:1092.
12. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *BMJ* 2022; 378:e072410.
13. Marshall KE, Barton M, Nichols J, et al. Health Care Personnel Exposures to Subsequently Laboratory-Confirmed Monkeypox Patients - Colorado, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:1216.
14. Marshall KE, Barton M, Nichols J, et al. Health Care Personnel Exposures to Subsequently Laboratory-Confirmed Monkeypox Patients - Colorado, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:1216.
15. Marshall KE, Barton M, Nichols J, et al. Health Care Personnel Exposures to Subsequently Laboratory-Confirmed Monkeypox Patients - Colorado, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:1216.

16. Marshall KE, Barton M, Nichols J, et al. Health Care Personnel Exposures to Subsequently Laboratory-Confirmed Monkeypox Patients - Colorado, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71:1216.
17. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021; 70:1.
18. Hufstetler K, Llata E, Miele K, Quilter LAS. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. J Womens Health (Larchmt). 2024 Jun;33(6):827-837. doi: 10.1089/jwh.2024.0367. Epub 2024 May 21. PMID: 38770770; PMCID: PMC11270754.
19. Wolf J, Kist LF, Pereira SB, et al. Human papillomavirus infection: epidemiology, biology, host interactions, cancer development, prevention, and therapeutics. Rev Med Virol. 2024;e2537. <https://doi.org/10.1002/rmv.2537>

POLİO, VAPP, CVDPV VE YENİLENMİŞ ORAL CANLI AŞILAR

Uzm. Dr. Taliha KARAKÖK

Poliomiyelit

Poliovirüsler, omurilik ve beyin sapındaki motor nöronları hedef alarak poliomyelite neden olan nörotropik enterovirüslerdir. Vahşi poliovirüs (WPV)1–3 olmak üzere üç serotipi vardır. 1988 yılında başlayan eradikasyon programı ile birlikte tüm dünyada vakaların azalmasına karşın WPV1 dünyanın bazı bölgelerinde hala görülmektedir. WPV-2 (1999) ve WPV-3'ün (2020) eradike edildiği bildirilmiştir. 2022 yılı itibari ile endemik vahşi tip poliovirüs tip 1 iki ülkede varlığını sürdürmektedir: Pakistan ve Afganistan (1)less frequently, by a common vehicle (e.g. contaminated water or food).

Vahşi tip poliovirüs 1 infeksiyonlarının yanı sıra nadiren de oral polio aşısı ilişkili poliomyelit vakaları görülebilmektedir. Aşılama oranı düşük popülasyonlarda, oral poliovirüs aşısında (OPV) bulunan canlı zayıflatılmış virüs mutasyona uğrayabilir ve dolaşımdaki aşı türevi poliovirüse (cVDPV) dönüşür. Bu genetik özelliği reversiyona uğramış virüs ile salgın görülebilir. Sıklığı 10 milyon doz OPV aşısında 800 vaka olarak bildirilmiştir(2). Aşı kaynaklı poliovirüs tanımları şu şekilde belirtilmiştir:

VDVP: Sorumlu OPV suşunun VP1 genomik bölgesinden > %1 farklı (tip 1 ve tip 3 için) veya > %0,6 farklı (tip 2 için) olan OPV virüs suşlarına denir.

cVDVP: Toplum içinde kişiden kişiye bulaştığına dair kanıt bulunan VDPV izolatlarına denir.

İmmün **yetmezlik ilişkili VDPV (iVDPV):** Primer immün yetmezlik (PID) kanıtı olan kişilerden izole edilen VDPV'ler.

Ambiguos VDPV (aVDPV): Dolaşımda olduğuna dair kanıtı olmayan ve bilinen immün yetmezliği olmayan bireylerden veya çevresel örneklerden elde edilen bir VDPV izolatı (2).

Aşı ilişkili Paralitik Polio (VAPP): Kesinleşmiş bir tanımı yoktur. VAPP, bir OPV virüs suşunun duyarlı bir konağın gastrointestinal sisteminde replikasyon sırasında nörovirülansa geri dönmesiyle ortaya çıkar. Sıklığı bir milyon doğumda 4.8 olarak bildirilmiştir (3).

Polio Aşılı

İnaktif **polio** aşısı (IPV): IPV, vahşi tip veya Sabin (OPV) suşu poliovirüslerin seyreltik formalin ile muamele edilerek inaktive edilmesiyle hazırlanır (4)the universal introduction of inactivated poliovirus vaccines is urgently required to reduce the risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis and polio outbreaks due to wild and vaccine-derived polioviruses. In particular, the development of inactivated poliovirus vaccines (IPVs).

Canlı attenüe oral poliovirüs aşısı (OPV): OPV'ler, vahşi tip poliovirüslerin primatlarda ve hücre kültüründe tekrar tekrar pasajlanmasıyla geliştirilmiştir.

Bivalan tip 1 ve tip 3 OPV aşısı (bOPV), dünya çapında bebek bağışıklaması için rutin olarak kullanılan tek OPV'dir.

Tip 1, 2 ve 3 için monovalan OPV aşılı (sırasıyla mOPV1, mOPV2 ve mOPV3) Küresel Çocuk Felcini Ortadan Kaldırma Girişimi tarafından stoklanmakta ve çocuk felci salgınlarına yanıt olarak seçici olarak kullanılmaktadır.

cVDPV2 salgınlarına yanıt olarak mOPV2 virüslerinin virülan bir fenotipe dönüşme riski nedeniyle genetik

olarak stabil yeni bir tip 2 OPV aşısı (nOPV2) geliştirilmiştir. Ocak 2024'te Dünya Sağlık Örgütü, cVDPV2 salgınlarının kontrolü için her yaşta nOPV2 kullanımını onaylamıştır.

Trivalent OPV (tOPV) 2016 yılından önce en sık kullanılan üç tipi de içeren aşıdır. Tip 2 virüsün eradikasyonu sonrasında 2016 yılında aşı geri çekilmiş ve yerine bivalent aşı kullanılmaya başlanmıştır.

Kaynaklar

1. Poliomyelitis (polio) [Internet]. [a.yer 07 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis>
2. GPEI-Variant Polio (cVDPV) Cases [Internet]. [a.yer 07 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <https://polioeradication.org/this-week/variant-polio-cvdpv-cases/>
3. Platt LR, Estívariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. J Infect Dis. 01 Kasım 2014;210 Suppl 1(Suppl 1):S380-389.
4. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. Vaccine. 07 Nisan 2016;34(16):1975-85.

EV-D68 VE EV-A71: GÜNCEL DURUM

Uzm. Dr. Elif AGÜLOĞLU-BALİ

İnsan enterovirusları Enterovirus genusunun Picornaviridae ailesinde yer almaktadır. Diğer Picornavirusler gibi enterovirusler de küçük, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA viruslarıdır. 2005 yılında Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi sınıflandırma şemasını değiştirerek virusleri genom organizasyonu, dizi benzerliği ve biyolojik özelliklere göre gruplandırmıştır. Bu yeni sistem altında, insan enterovirusları artık dört tür olarak sınıflandırılmaktadır: insan enterovirus A (HEV-A), HEV-B, HEV-C ve HEV-D. Bir D türü enterovirus olan Enterovirus-D68 (EV-D68) (EV-D70 ve EV-D94 ile birlikte), biyolojik olarak enteroviruslardan çok insan rhinoviruslarına benzemesi bakımından enteroviruslar arasında benzersizdir. EV-D68 diğer enterovirusların tercih ettiği 37°C'ye kıyasla 33°C'de en iyi şekilde aktifleşir ve çoğu enterovirusun aksine, hem ısıya hem de aside duyarlıdır. Bu nedenle EV-D68'in bulaşmasının, diğer enterovirusların çoğu için baskın bulaşma yöntemi olan fekal-oral yoldan ziyade, öncelikle solunum yolu ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Yayılma mekanizmaları arasında aerosollerin solunması, infekte bir kişinin salgılarıyla elle temas yoluyla doğrudan bulaşma ve kontamine yüzeylerden mukoza zarlarına otoinokülasyon yer almaktadır (1).

Non-polio enterovirus (NPEV) infeksiyonlarının çoğu soğuk algınlığı gibi hafif solunum yolu hastalıklarıyla sonuçlanırken, bazıları daha ciddi hastalıklara yol açabilir. Bunlar arasında akut flask miyelit (AFM), myokardit, el-ayak-ağız hastalığı (HFMD) ve yenidoğan sepsisi sayılabilir (2). NPEV infeksiyonları ayrıca aseptik menenjit vakalarının %50'sinden fazlasından sorumludur (3). NPEV'ler yüksek mutasyon ve rekombinasyon oranlarına sahip tek sarmallı RNA virusları olduğundan, bu durum gelecekte yeni patojenik suşların ortaya çıkma riskini arttırmaktadır.

2015 ve 2017 yılları arasında, 24 Avrupa Birliği (AB) ve Avrupa Ekonomik Alan (AEA) ülkelerinde dolaşan 66 farklı NPEV türü tespit edilmiş ve 68 ölüme, 77 felç vakasına ve %30'u paralizik olmak üzere 3000'den fazla nörolojik infeksiyona yol açmıştır(2). EV-D68, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, özellikle çocuklar arasında 1300'den fazla vakaya neden olarak beş ölüme sonuçlandığında dikkat çekmiştir. Salgın aynı zamanda birkaç çocuk felci benzeri sendrom vakasıyla da ilişkilendirilmiştir (4). O zamandan beri EV-D68, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da iki yılda bir görülen bir salgın olarak ortaya çıkmıştır (5,6). EV-D68'in klinik sunumundaki değişimin mutasyonlardan kaynaklandığı, potansiyel olarak daha geniş reseptör bağlanmasına izin verdiği ve böylece daha genç yaşta virülans, bulaşabilirlik ve infeksiyonların artmasına yol açtığı varsayılmıştır (7,8).

EV-A71 Doğu ve Güneydoğu Asya'da sıklıkla salgınlara neden olmaktadır ve bu salgınlar çocuklarda çok sayıda ölümlerle ilişkilendirilmiştir. 2011-2012'de bir EV-A71 salgını Vietnam'ın en büyük HFMD salgınında ölümlerle sonuçlanmıştır. Avrupa genelinde de EV-A71 infeksiyonlarının sporadik vakaları ve salgınları rapor edilmiştir (9).

Dolaşımdaki enterovirusların hızlı tespiti, karakterizasyonu ve kontrolü, uygun hasta kohortlarının düzenli olarak örneklenmesine ve küresel ölçekte genel sürveyansa dayanan proaktif bir sistem gerektirmektedir ve bu sistem şu anda eksiktir. Çin ve Tayland'da kullanılan EV-A71 aşılı dışında, NPEV'ler için onaylanmış bir aşı bulunmamaktadır. Şu anda EV-A71 ve EV-D68 infeksiyonu için spesifik bir antiviral tedavi mevcut değildir. Bu nedenle, etkili tedavilerin acilen geliştirilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, NPEV salgınları ve epidemileri için hazırlık yetersizdir(9).

KAYNAKLAR

- 1) Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2016. The Emergence of Enterovirus-D68. *Microbiol Spectr* 4:10.1128/microbiolspec.ei10-0018-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ei10-0018-2016>
- 2) Bubba L, Broberg EK, Jasir A, Simmonds P, Harvala H, Redlberger-Fritz M, et al. Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a retrospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:350–61. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30566-3).
- 3) Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: an update. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36:177–85. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000922>.
- 4) Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, Wallace A, Ludke J, Oberste MS, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet*. 2015;385:1662–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62457-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62457-0).
- 5) Christy A, Messacar K. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68: a review. *J Child Neurol*. 2019;34:511–6. <https://doi.org/10.1177/0883073819838376>.]
- 6) Fall A, Han L, Abdullah O, Norton JM, Eldesouki RE, Forman M, et al. An increase in enterovirus D68 circulation and viral evolution during a period of increased influenza like illness, The Johns Hopkins Health System, USA, 2022. *J Clin Virol*. 2023;160:105379. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105379>.
- 7) Pons-Salort M, Grassly NC. Serotype-specific immunity explains the incidence of diseases caused by human enteroviruses. *Science*. 2018;361:800–3. <https://doi.org/10.1126/science.aat6777>.
- 8) Pons-Salort M, Lambert B, Kamau E, Pebody R, Harvala H, Simmonds P, et al. Changes in transmission of Enterovirus D68 (EV-D68) in England inferred from seroprevalence data. *Elife*. 2023;12:e76609. <https://doi.org/10.7554/eLife.76609>.]
- 9) Jartti, M., Flodström-Tullberg, M. & Hankaniemi, M.M. Enteroviruses: epidemic potential, challenges and opportunities with vaccines. *J Biomed Sci* **31**, 73 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01058-x>

EL-AYAK-AĞIZ HASTALIĞI

Dr. Gizem KARAHAN

Koç Üniversitesi Hastanesi, İstanbul

El-ayak-ağız hastalığı genellikle beş yaş altı çocukları etkileyen ve toplumda tüm dünya genelinde yaygın görülen bir enfeksiyondur. Enfeksiyona özellikle Coxsackievirus A16 ve Enterovirus 71 neden olur. Hastalık karakteristik bir döküntü ve ateş ile kendini gösterir.

Hastalık dünya genelinde görülür. Bölgelere ve mevsimlere göre değişkenlik gösterir. Genellikle yaz ve sonbahar aylarında özellikle ılıman iklimlerde daha sık görülür. Hastalık salgınları genellikle Asya'da, özellikle Çin ve Tayvan'da, hastalığın endemik olduğu bölgelerde görülmektedir (Weng et al., 2014). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans daha düşüktür (CDC, 2021). Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans Asya'ya göre daha düşüktür, ancak lokalize salgınlar görülebilmektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), belirli bölgelerde birkaç lokalize salgın rapor etmiştir (CDC, 2021). Hastalığın küresel yükü oldukça büyüktür. Her yıl özellikle yoğun nüfuslu ve sağlık hizmetlerinin sınırlı olduğu bölgelerde milyonlarca vaka rapor edilmektedir.

Hastalık ateş, döküntü ve ağız mukozasında lezyonlar ile giden klasik triadla karakterizedir. Klinik prezentasyon genellikle subfebril ateşle başlar, ardından karakteristik döküntü ve ağız ülserleri gelişir. Döküntü genellikle ellerde avuç içlerinde, ayak tabanlarında küçük, maküler lezyonlar olarak görünür ve veziküler lezyonlara dönüşebilir. Ağız yaraları genellikle ağrılıdır. Beslenme ve yutmayı önemli ölçüde etkileyebilir (Wang et al., 2013). Hastalık şiddeti değişkenlik gösterebilir. Çoğu vaka hafif ve kendi kendini sınırlayıcıdır. Ancak bazen daha şiddetli seyir gösterebilir ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle Enterovirus 71, viral meningoensefalit ve akut flask paralizi gibi sonlanım noktaları ile ilişkilidir (Chang et al., 2014). Bu şiddetli formlar genellikle küçük çocuklarda görülür ve sekele yol açabilir.

Hastalığın etkeni, Coxsackievirus A16 ve Enterovirus 71 gibi çeşitli enterovirüslerdir. Bu virüsler, fekal-oral yol ve solunum damlacıkları aracılığıyla bulaşır (Hsu et al., 2016). Virüsler oral yolla alındığında, gastrointestinal sistemde replike olur ve vücudun diğer bölgelerine, özellikle cilt ve mukozalara yayılabilirler. Hastalığın patofizyolojik mekanizmaları virüs replikasyonu ve buna karşı gelişen bağışıklık yanıtı ile ilişkilidir. Semptomlar, virüs enfeksiyonuna karşı vücudun geliştirdiği bağışıklık yanıtından kaynaklanır; inflamasyon ve sitotoksosite ile sonuçlanır. Döküntüler ve ağız yaraları, bu inflamatuvar sürecin bir sonucudur (Liu et al., 2012).

Hastalığın tanısı öncelikle klinik belirtilere dayanır; karakteristik semptomlar ve döküntülerin görünümü bu tanıyı destekler. Atipik prezentasyonlar veya şiddetli semptomlar olması durumunda, laboratuvar tanı testleri kullanılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), nazofaringeal sürüntüler veya dışkı örneklerinde viral RNA'yı tespit etmek için kullanılır. Serolojik testler de belirli enterovirüs enfeksiyonlarını tanımlamak için kullanılabilir (Zhang et al., 2017).

Hastalık için virüse spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Hastalığın yönetimi çoğunlukla destekleyici tedavi ile sınırlıdır. Yeterli hidrasyonun sağlanması, ateşin düşürülmesi ve oral mukoza ağrısını hafifletmek için topikal tedavilerin kullanılması gibi müdahaleleri içerir (Cheng et al., 2017). Şiddetli vakalarda, destekleyici bakım ve komplikasyonların yönetimi için hastaneye yatış gerekebilir.

Hastalığın önlenmesi bireysel hijyen ve ortam sanitasyonu uygulamalarına bağlıdır. El hijyeni, kontamine yüzeylerin

uygun şekilde dezenfekte edilmesi ve enfekte bireylerle yakın temastan kaçınmak bulaşı azaltmak için en etkili önlemlerdir (CDC, 2021). Enterovirus 71 ciddi hastalık vakaları ile ilişkili olup, bağışıklama stratejileri araştırılmaktadır. Aşı geliştirme araştırmaları devam etmekte olup, şu anda klinik denemelerde umut verici adaylar bulunmaktadır (Yuan et al., 2021). Hastalığın epidemiyolojisini, klinik özelliklerini ve patofizyolojisini anlamak, etkili hasta yönetimi ve korunma için oldukça önemlidir. Aşılar ve tedavi seçenekleri üzerine devam eden araştırmalar, gelecekte bu hastalığın yükünü azaltma konusunda umut vaat etmektedir.

References

1. Chang, L. Y., Huang, Y. C., & Lin, T. Y. (2014). Enterovirus 71 in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113(4), 241-247.
2. Cheng, Y., Li, J., & Chen, X. (2017). Supportive care in hand, foot, and mouth disease: A review. *Journal of Pediatric Nursing*, 36, 56-61.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2021). Hand, Foot, and Mouth Disease. Retrieved from [CDC website](#)
4. Hsu, K. C., Wang, S. M., & Chen, W. H. (2016). Transmission routes and control measures for hand, foot, and mouth disease: A review. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(6), 659-665.
5. Liu, Y., Li, Y., & Wang, J. (2012). Pathogenesis of hand, foot, and mouth disease: A review. *Virology Journal*, 9, 90.
6. Wang, Y., Yu, X., & Zhang, Q. (2013). Clinical manifestations and management of hand, foot, and mouth disease. *Journal of Pediatric Health Care*, 27(3), 209-215.
7. Weng, T. I., Chen, S. C., & Tseng, H. H. (2014). Epidemiology of hand, foot, and mouth disease in Taiwan: A comprehensive review. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 47(5), 340-347.
8. Yuan, X., Liang, Z., & Zhang, H. (2021). Advances in the development of vaccines against Enterovirus 71. *Frontiers in Immunology*, 12, 710556.
9. Zhang, Y., Li, H., & Wang, X. (2017). Laboratory diagnosis of hand, foot, and mouth disease: A review. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(3), 717-728.

HPV AŞILAMASINDA DÜNYA'DAKİ VE TÜRKİYE'DEKİ DURUM

Doç. Dr. Fethiye AKGÜL

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batman

Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesinin Papillomavirüs cinsini oluşturan çift sarmallı DNA virüsleridir. Bu virüsler türe özgüdür; insan papillomavirüsleri (HPV) yalnızca insanları enfekte eder. Doku tropizmine göre kutanöz veya mukozal kategorilere ayrılabilen 200'den fazla HPV türü vardır. HPV bir epitel yüzeyinden diğerine bulaşabilir. Çoğu enfeksiyon genellikle 12 ay içinde düzelir. Bununla birlikte, yüksek riskli HPV tipleriyle kalıcı enfeksiyon, kanser öncesi veya kanserli lezyon riskini artırabilir. HPV tip 1 ve 2 ile kutanöz enfeksiyon, plantar veya yaygın el siğilleriyle ilişkilidir. HPV tip 6, 11, 16 ve 18 ile mukokutanöz enfeksiyon, genital siğiller, serviks, vulva, vajina, penis, anüs ve orofarinkteki kanser öncesi ve kanserli lezyonlarla ilişkilidir. HPV 16, invaziv rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık % 50'sini ve HPV 18 ise % 20'sini oluşturur.

Küresel olarak anogenital HPV, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur. Dünya genelinde HPV'nin; rahim ağzı kanseri vakalarının %99'u ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında anal kanserlerin, %90'ı ile, vajinal kanserlerin, %74'ünde HPV DNA pozitif saptanmıştır. Vulvar kanserlerin dokusunda ise HPV prevalansı %34 olarak tespit edilmiştir. 2020 yılı verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 604.127 yeni rahim ağzı kanseri teşhis edilmiştir ve dünyada kadın kanserlerinin 4. önde gelen nedeni olarak sıralanmaktadır. Rahim ağzı kanseri dünyada 15 ila 44 yaş arasındaki kadınlarda en sık görülen 2. kadın kanseridir. Türkiye'de ise her yıl yaklaşık 2.532 yeni rahim ağzı kanseri vakası teşhis edilmektedir ve 1245 ölüm olmaktadır. Rahim ağzı kanseri, Türkiye'de kadınlarda görülen kanserlerin 12. önde gelen nedenidir ve 15 ila 44 yaş arasındaki kadınlarda en sık görülen 5. kadın kanseridir.

Cinsel yolla bulaşan tüm enfeksiyonlar gibi, HPV enfeksiyonunun da en yüksek prevalansı tipik olarak cinsel ilişkiden sonraki ilk on yılda, çoğu batı ülkesinde tipik olarak 15-25 yaşları arasındadır. Cinsel açıdan aktif bireylerin en az %80'inin hayatlarında bir kez HPV'ye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Birçok ülkede ergenler ve genç yetişkinler için rutin HPV aşısı önerilmektedir. Birçok çalışma, HPV aşısının kullanıma sunulmasının ardından HPV enfeksiyonunun yanı sıra HPV ile ilişkili hastalıkların prevalansının ve insidansının azaldığını bildirmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi'ne (ACIP) uygun olarak, tüm kadın ve erkekler için 11-12 yaşlarında rutin HPV aşılmasını önerilmektedir ve 9 yaşından itibaren de uygulanabilmektedir. Daha önce aşılanmamış veya aşı serisini tamamlamamış 13-26 yaş aralığındaki ergenler ve yetişkinler için de telafi aşısı önerilmektedir. 27 yaş ve üzeri yetişkinler için, telafi aşılması rutin olarak önerilmemekle beraber; ACIP, bu yaş grubundaki kişilerin aşılanması kararının bireysel bazda verilmesi gerektiğini belirtmektedir. Daha önce HPV'ye maruz kalma olasılığı düşük olan (örneğin önceden cinsel deneyimi olmayan veya sınırlı sayıda önceden cinsel partneri olan) ancak gelecekte HPV'ye maruz kalma riski olan (örneğin yeni cinsel partnerleri olan) 27 -45 yaşları arasındaki, daha önce aşılanmamış yetişkinlerde de HPV aşısı önerilir. HPV aşısı için en uygun zaman kişinin cinsel ilişkiye girmesinden önceki dönemdir. 15 yaş altı herhangi bir HPV aşı serisine başlayan bağışıklık sistemi yeterli bireyler için, üç doz yerine iki doz aşı serisinin uygulanmasını önerilmektedir. Bu bireylerde en az altı ay arayla iki doz uygulanır. 15 yaş ve üzerinde herhangi bir HPV aşı serisine başlayan kişilere HPV aşısı 0, 1-2 ay ve 6 ay olmak üzere üç doz halinde uygulanır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara, yaşlarına bakılmaksızın üç dozluk bir seri uygulanır. 17 Kasım 2020 yılında 194 ülke rahim ağzı kanserini ortadan kaldırmayı taahhüt etti. Bu amaçla 2030 yılına kadar; 15 yaşına kadar olan kız çocuklarının %90'ını aşılama, kadınların %70'inin taranmasını sağlamak ve rahim ağzı pre-kanseröz lezyonu veya kanseri tanısı konmuş kadınların %90'ının tedavi edilmesi planlanmıştır.

17 Mart 2022 tarihi itibarı ile DSÖ'ne bağlı olan ve olmayan toplam 149 ülkede HPV aşısı ulusal bağışıklama programında yer almaktadır. 52 ülke ve 4 bölgede ise hem kızlar hem erkekler için HPV aşısı bağışıklama programında bulunmaktadır. Türkiye'de ise henüz HPV aşısı ulusal aşı programında yer almamaktadır. Bireylerin kendi temini ile uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Immunizing against HPV. <https://www.who.int/activities/immunizing-against-hpv>. SET: 23.08.2024.
2. WHO. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV),and HPV vaccines. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69873/WHO_RHR_08.14_eng.pdf. SET: 23.08.2024..
3. Alemany, L., et al. "Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples." *European journal of cancer* 50.16 (2014): 2846-2854.
4. Zhang, Jianxin, Yang Zhang, and Zhenyu Zhang. "Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis." *PLoS One* 13.9 (2018): e0204162.
5. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=hpv%20epidemiology&topicRef=8031&source=see_link (Son erişim 23.08.24)
6. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer. https://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer?search=hpv%20epidemiology&topicRef=8314&source=see_link (Son erişim 23.08.24)
7. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453.
8. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366:991.
9. Screening for cervical cancer in resource-rich settings. https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-resource-rich-settings?search=hpv%20screen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Son erişim 23.08.24)
10. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing. https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-tests-techniques-for-cervical-cytology-and-human-papillomavirus-testing?search=hpv%20screen&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5 (Son erişim 23.08.24)
11. Human papilloma virus vaccination. https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=hpv%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (Son erişim 23.08.24)
12. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2014; 63:1.

13.Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015; 64:300.

14.Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68:698.

15.Murthy N, Wodi AP, McNally VV, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024; 73:11.

16.Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. Ann Intern Med 2020; 172:22.

17. Human Papillomavirus vaccines: World Health Organization position paper, December 2022. [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-\(hvp\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-(hvp)) (Accessed on January 10, 2024).

18.Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020; 383:1340.

19.Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet 2021; 398:2084.

HPV AŞILAMASI- AŞILAMA BAŞARILI MI?

Dr. Öğr. Üyesi Hatun ÖZTÜRK-ÇERİK

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu

Papillomaviridae ailesinden bir DNA virüsü olan insan papilloma virüsü (HPV), cinsel yolla bulaşan en yaygın etkenlerden biridir. HPV, penis derisi, vulva, vajina, serviks, anüs ve rektum dahil olmak üzere erkek ve kadınların genital bölgelerini, ayrıca ağız ve boğazı da enfekte edebilir. Bununla birlikte, toplam 15 HPV genotipi serviks kanserinin gelişimi ile ilişkilidir.¹ HPV ayrıca vulva, vajina, penis ve anüs kanserlerine ve belirli baş ve boyun kanserlerine (özellikle orofarenks) neden olabilir¹. 200'den fazla türü olmasına rağmen, anogenital HPV'ler genel olarak düşük riskli ve yüksek riskli türler olarak sınıflandırılır. Düşük riskli HPV'ler (ör. tip 6 ve 11) ağırlıklı olarak kutanöz ve anogenital siğillerden sorumludur ve yüksek riskli tipler (ör. tip 16 ve 18) serviks kanserinden, diğer anogenital kanserlerden (anal, vajinal, vulvar ve penis kanserleri dahil) ve orofaringeal kanserlerden sorumludur. Çoklu HPV genotip enfeksiyonları, özellikle HIV ile yaşayan kadınlarda yaygındır. Yüksek gelirli bölgelerden edilen veriler, kadınların yaklaşık %50-79'unun yaşamları boyunca genital HPV enfeksiyonu edindiğini ve kadınların %40'ının cinsel ilişkiye girdikten sonraki ilk iki yıl içinde enfekte olduğunu göstermektedir.² Önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen serviks kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir ve kanserle ilişkili ölümlerin en yaygın nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Her 90 saniyede bir kadın servikal kanserden ölmektedir. Servikal kanser ölümlerinin %90'ından fazlası servikal kanser önleme ve yönetim önlemlerine eşitsiz erişim nedeniyle düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Serviks kanserini önleme stratejilerinden en önemlisi HPV aşılmasıdır.

İlk HPV aşısı 2006 yılında lisanslanmıştır. Günümüzde lisans almış olan 3 farklı profilaktik HPV aşısı bulunmaktadır. Bu aşılar; HPV tip 16 ve 18'e karşı koruma sağlayan iki değerlikli aşı olan bivalent (Cervarix, GSK, Rixensart, Belçika), HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruma sağlayan dördümlü aşı olan quadrivalent aşı (Merck, Sharp & Dome (Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, ABD)) ve HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruma sağlayan dokuz değerlikli nonavalent aşıdır. (Merck, Sharp & Dome (Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, ABD)). Mevcut profilaktik aşılardan bazılarının diğer aşı dışı HPV tiplerinin edinilmesine karşı sınırlı çapraz koruma sağladığına dair kanıtlar olmasına rağmen, aşılardan önce var olan HPV enfeksiyonu veya servikal lezyonlar üzerinde terapötik bir etkisi yoktur.³

Mevcut HPV aşısı önerileri, 9 yaş ve üzeri ile 26 yaş arasındaki ve yeni HPV enfeksiyonu riski altında olabilecek ve aşıdan fayda görebilecek 27-45 yaş arası yetişkinler için geçerlidir. DSÖ, profilaktik HPV aşılarının erken ergenlikte kullanılmasını önermektedir; HPV aşısının birincil hedef kitlesi, cinsel olarak aktif hale gelmeden önce 9-14 yaş arasındaki kızların iki dozluk bir şemaya, 15 yaş ve üzeri kızların ise üç dozluk bir şemaya tabi tutulması önerilmiştir. Aşı kapsamının yüksek olması durumlarda yalnızca kız çocuklarının aşılması serviks kanserine karşı doğrudan koruma sağlamanın yanı sıra erkeklere sürü koruması sağlayabilir böylelikle her iki cinsiyeti de aşılaktan daha uygun maliyetli olabilir. Ancak bazı bölgelerde hem erkek hem de kız çocuklarının aşılması yapılmaktadır. Ayrıca, 2022'de, tek doz HPV aşılmasının kalıcı HPV enfeksiyonuna karşı önemli koruma sağladığına dair kanıtlara dayanarak, DSÖ ülkelerin artık 9-14 yaşındaki kızlar ve 15-20 yaşlarındaki kadınlar için bir veya iki dozluk bir program seçebilecekleri yönünde tavsiyede bulunmuştur.² Profilaktik HPV aşılmasıyla erken kızlarda yüksek kapsama ulaşan ülkelerde, HPV yaygınlığında, serviks prekanserlerinde ve invaziv serviks kanserlerinde çarpıcı düşüşler gözlemlenmiştir.⁴ HPV aşıları için güvenlik verileri, güvenli olduklarını göstermiştir. En sık görülen yan etki, lokal semptomlardır. HPV aşıları oldukça immünojeniktir. Aşıların etkinliği ve etkililiği, aşılamadan önce HPV seronegatif olan genç kadınlar arasında dikkat çekici derecede yüksek olmuştur. Her üç aşıyla bağışıklamanın ardından mükemmel antikor yanıtları bildirilmiştir ve

serokonversiyon oranları kadınlarda %93 ila %100 ve erkeklerde %99 ila %100'dür.⁵⁻⁷ Ortaya çıkan titreler genellikle genç bireylerde yaşlı bireylerden daha yüksektir. Bivalent, quadrivalan ve nonavalan aşuların HPV 16/18'e karşı etkinlikleri karşılaştırıldığında, benzer olduklarını gösterilmiştir. Ancak nonavalan aşı, HPV 31/33/45/52/58'e karşı ek koruma sağlayabilir. Gerçek dünya verileri, aşılanmış kadınlarda HPV'nin 6/11/16/18 aşılammış kadınlara göre belirgin şekilde azalması, aşının oldukça etkili olduğunu göstermektedir. Dahası, bivalent ve quadrivalent aşuların çapraz koruması ile nonvalent aşının doğrudan etkisi HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58'in azalmasına neden olur. HPV aşısının sürü bağışıklığı sağladığı da gösterilmiştir. HPV aşuları başlangıçta önerilen üç dozluk bir programla lisanslanmıştır. Kosta Rika Aşı deneme grubu, bivalent HPV aşısının üç dozundan azını alan kadınlarda da HPV-16/HPV-18 enfeksiyonuna karşı benzer bir aşı etkinliğine sahip olduğunu buldular; bu koruma on yıla kadar sürdüğünü göstermişlerdir.⁸ Tek doz aşı uygulanan grupta ise daha düşük, ancak stabil bir antikor yanıtı fark edilmiştir.

Servikal hastalıklardaki düşüş, daha erken yaşta aşılanan kadınlar arasında ve rutin aşılama kapsamının yüksek olduğu ülkelerde en fazla olmuştur. Bununla birlikte, aşı alımının yetersiz olduğu yerlerde de servikal hastalıklarda azalmalar gözlemlenmiştir. Örneğin, aşı alımının %17 ila %40 arasında değiştiği Amerika Birleşik Devletleri'ndeki New Mexico'dan bir çalışmada, 15 ila 19 yaşlarındaki kadınlar arasında CIN insidansı 2007 ve 2014 yılları arasında sürekli olarak azalmıştır (sırasıyla CIN2 ve CIN3 için yıllık %10 ve %40 azalma).⁹ İsveç, 2020 yılında aşı uygulamasının ardından serviks kanseri sonuçlarını raporlayan ilk ülkelerden biri olmuştur. 10 ila 30 yaşlarındaki 1,6 milyondan fazla kadını kapsayan İsveç ulusal verilerine göre, 17 yaşından önce aşılammış kadınlarda serviks kanseri insidansında %88'lik ve 17 ile 30 yaşları arasında aşılammış kadınlarda serviks kanseri insidansında %53'lük kayda değer bir azalma olduğunu, görülmüştür.¹⁰

Koruma süresi; HPV aşuları, incelendikleri zaman dilimleri boyunca mükemmel bir koruma süresi göstermiştir. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi veya kondilomlara karşı sürekli koruma, hem kadın hem de erkek deneme katılımcıları arasında aşılamadan sonra en az 10 yıl boyunca gözlemlenmiştir¹¹

Terapötik HPV Aşuları; Terapötik HPV aşuları şu anda erken klinik geliştirme aşamasındadır. Profilaktik HPV aşuları ilk enfeksiyonunu önlemek için humoral bir yanıt oluşturur ancak güvenilir bir terapötik etkisi yoktur. Terapötik aşular, mevcut HPV enfeksiyonlarına ve lezyonlarına karşı hücrele bağışıklığı uyararak çalışır. Birincil olarak yüksek dereceli servikal prekanserlerin gerilemesine neden olan terapötik HPV aşuları, mevcut tedavilere alternatif veya yardımcı olarak kullanılabilir. Bu aşuların çoğu, premalign ve invaziv lezyonlarda sürekli olarak ifade edilen ve hücre döngüsü durması ve malignitenin başlangıcı ve ilerlemesi için gerekli olan E6 ve E7 onkoproteinlerini hedef alır. Lisanslı terapötik aşular henüz yoktur, ancak birkaçı CIN ve rahim ağzı kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere faz 2 ve 3 klinik çalışmalarından geçmiştir. VGX-3100 aşısının faz 2 klinik çalışmasının sonuçları, altı ayda katılımcıların %49'unda CIN2/3'ten CIN 1'e histopatolojik gerileme olduğunu göstermiştir.¹² Altı ayda gerileyen katılımcıların hiçbirinde aşılamadan on sekiz ay sonra yüksek dereceli sitoloji görülmemiş ve %91'inde tespit edilebilir HPV-16/18 enfeksiyonu saptanmamıştır.¹³ Laktobasil bazlı IGMKK16E7 ve Listeria bazlı ADXS11-001 gibi bakteriyel vektör terapötik aşuları, daha erken faz denemelerinde ümit verici sonuçlar göstermiş olmaları nedeniyle geç klinik deneme fazlarındadır. ADXS11-001 aşısı, ileri serviks kanserinin tedavisinde kullanıldığında %38'lik 12 aylık sağ kalım sağlamıştır.

Sonuçlar olarak, ilk profilaktik HPV aşısının ruhsatlandırılmasının üzerinden 16 yıl geçmiş olup aşının etkinliği, etkililiği ve güvenliğini kanıtlanmıştır. Aşının etkisini sınırlayan ana etken yetersiz nüfus kapsamıdır. Pediatrik aşılama programlarının tarihi başarısı göz önüne alındığında, HPV aşısının rutin aşı programlarına eklenmesi HPV enfeksiyonu ve anogenital kanserlerinin (özellikle serviks kanseri) önlenmesinde en önemli adım olacaktır. Son derece etkili olan profilaktik aşı, mevcut servikal tarama tedbirleri ve geliştirilmekte olan terapötik aşular ile birlikte serviks kanserinin ortadan kaldırılması mümkün görünmektedir. HPV aşısının küresel olarak kapsamını ve kullanımını arttırmaya odaklanmak, bu hedefe ulaşmayı kesinlikle hızlandıracaktır.

Kaynaklar

1. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. *Vaccines*. 2021;9(12):1413.
2. Organization WH. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem: World Health Organization; 2020.
3. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(10):781-9.
4. Organization WH. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:241.
5. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health*. 2009;44(1):33-40.
6. Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009;374(9706):1975-85.
7. Vesikari T, Brodski N, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):992-8.
8. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *The lancet oncology*. 2015;16(7):775-86.
9. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, et al. Population-Based Incidence Rates of Cervical Intraepithelial Neoplasia in the Human Papillomavirus Vaccine Era. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):833-7.
10. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
11. Restrepo J, Herrera T, Samakoses R, et al. Ten-Year Follow-up of 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Immunogenicity, Effectiveness, and Safety. *Pediatrics*. 2023;152(4).
12. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
13. Bhuyan PK, Dallas M, Kraynyak K, et al. Durability of response to VGX-3100 treatment of HPV16/18 positive cervical HSIL. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;17(5):1288-93.

SÖZEL BİLDİRİ ÖZETLERİ

SS-01

HIV/AIDS ilişkili Kaposi Sarkomu Tanısı Alan Olguların Demografik Özellikleri ve Klinik Seyri

Esra Ensaroğlu, Samiha Akkaya, Esra Canbolat Ünlü, Kadriye Kart Yaşar

Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

Amaç

Kaposi sarkomu (KS), HHV-8'in neden olduğu, heterojen histopatoloji ve klinik davranışa sahip bir endotel hücre kanseridir. KS oranları, genel nüfusla karşılaştırıldığında HIV ile yaşayan kişilerde 500 kat yüksektir ve HIV salgınının başlangıcından itibaren, AIDS'i tanımlayan bir tümör olarak kabul edilmiştir. Kombine antiretroviral tedavinin (cART) kullanılmasıyla, AIDS ile ilişkili KS insidansı önemli ölçüde azalmıştır ancak normal CD4 T hücre sayısına sahip HIV ile yaşayan bireylerde KS gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu çalışmamızda, HIV ile yaşayan bireylerde tespit edilen Kaposi Sarkomu vakalarının klinik özellikleri irdelenmiştir.

Yöntem

Tek merkezli, retrospektif olarak yürütülen bu çalışmaya 2015-2024 yılları arasında kliniğimizde takip edilen histopatolojik olarak doğrulanmış KS tanısı olan 18 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan bireyler dâhil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar parametreleri ve klinik sonuçları değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın %95'i erkek, ortanca yaş 34,5 (IQR=24-69) idi. Hastaların %65'inde (n=13) KS ile HIV tanısı beraber konulmuştu. cART altında KS gelişen 7 olgunun sadece 1'i tedavisini düzenli kullanıyordu. Hastaların ortanca HIV-RNA değeri 553.396 kopya/mL (IQR=21-4. 380.000 kopya/mL), ortanca CD4+T lenfosit sayısı 75 hücre/mm³ (IQR=3-824 hücre/mm³) idi. Olguların %45'inde (n=9) CD4+ T lenfosit sayısı<50 hücre/mm³, %35'inde (n=7) CD4+ T lenfosit sayısı>200 hücre/mm³ idi. On dokuz (%95) olguda cilt tutulumu vardı ve bunların 11'inde (%55) yaygın cilt lezyonu (>25 lezyon) mevcuttu. En sık saptanan cilt lezyonları plak (%50) ve nodül'dü (%40). On beş (%75) olguda ise visseral tutulum mevcuttu. Olguların %25'inde (n=5) gastrointestinal tutulum, %20'sinde (n=4) akciğer tutulumu, %20'sinde (n=4) oral kavite tutulumu ve %10'unda (n=2) lenf nodu tutulumu saptandı. Olguların %45'inde ise eşlik eden bir fırsatçı enfeksiyon vardı. En sık görülen fırsatçı enfeksiyon orofarengal kandidiyazisti (n=5, %20). Takiplerinde 3 (%15) hastada kaposi ilişkili İRİS gelişti. On (%50) olguya sadece cART, 10 olguya ise cART ve kemoterapi beraber uygulanmıştı. Olguların 11'i (%55) remisyonda, 2'sinin (%10) ise tedavisi devam etmekteydi. Ölüm saptanan 7 (%35) olgunun ise 5'i (%25) sadece cART, 2'si (%10) cART ve kemoterapi almaktaydı.

Sonuç

HIV ile enfekte kişilerde KS'nin yönetimi, antiretroviral tedavi ile bağışıklık sistemini desteklemeyi ve KS'ye yönelik uygun onkolojik tedavi yöntemlerini içerir. Klinik takip ve multidisipliner yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın ilerlemesini yönetmek için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: HIV, HHV-8, Kaposi Sarkomu

HIV ile Enfekte Kaposi Sarkomu Tanılı Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları

| Hasta No | Yaş | Cinsiyet | HIV Tanı Tarihi | HIV RNA (kopya/mL) | CD+4 Sayısı (hücre/mm ³) | Bulaş Yolu | Lezyon Sayısı | Viseral Tutulum Varlığı | Onkolojik Tedavi | Fırsatçı Koenfeksiyon | IRIS gelişmesi | Klinik Seyir |
|----------|-----|----------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|------------|---------------|-----------------------------|--------------------------|---|----------------|-----------------|
| 1 | 33 | E | 1 sene önce | 528.793 | 38 %5 | HS | YAYGIN >25 | + Oral kavite | + Lipozomal Doksorubisin | Pneumocystis Pnömonisi, Kandida özofajiti | - | Remisyonda |
| 2 | 53 | E | 5 sene önce | 80.161 | 20 %3 | MSM | 2 | + Oral kavite | - | - | - | Ex |
| 3 | 47 | E | Kaposi Sarkomu ile | 278.687 | 20 %3 | HS | YAYGIN >25 | + Akciğer, Gastrointestinal | + Lipozomal Doksorubisin | Orofarengeal Kandidiyazis | + | Ex |
| 4 | 47 | E | Kaposi Sarkomu ile | 3.170.000 | 9 %2 | MSM | YAYGIN >25 | + Gastrointestinal | - | Orofarengeal Kandidiyazis | + | Ex |
| 5 | 39 | E | Kaposi Sarkomu ile | 3.420.000 | 34 %7 | MSM | YAYGIN >25 | + Akciğer | - | - | - | Ex |
| 6 | 54 | E | 10 sene önce | 314.000 | 354 %10 | MSM | YAYGIN >25 | + Gastrointestinal | + Lipozomal Doksorubisin | Salmonella Bakteriyemisi | - | Ex |
| 7 | 35 | E | Kaposi Sarkomu ile | 684.000 | 258 %15 | HS | 3 | + Akciğer | + Paklitaksel | - | - | Remisyonda |
| 8 | 46 | E | Kaposi Sarkomu ile | 4.380.000 | 34 %2 | MSM | 10 | + Lenf nodu | + Paklitaksel | - | - | Remisyonda |
| 9 | 34 | K | 6 sene önce | 2.830.000 | 61 %8 | HS | YAYGIN >25 | - | - | Miliyer TB | - | Ex |
| 10 | 34 | E | 4 sene önce | 578.000 | 824 %16 | MSM | YAYGIN >25 | + Oral kavite | - | Kandida Özofajiti, TB Menenjit | - | Ex |
| 11 | 29 | E | Kaposi Sarkomu ile | 289.000 | 24 %9 | MSM | YAYGIN >25 | + Oral kavite | + Paklitaksel | - | - | Remisyonda |
| 12 | 27 | E | Kaposi Sarkomu ile | 514.000 | 165 %15 | MSM | 8 | + Gastarointestinal | + Lipozomal Doksorubisin | - | + | Remisyonda |
| 13 | 33 | E | Kaposi Sarkomu ile | 348.000 | 411 %12 | BS | YAYGIN >25 | - | + Lipozomal Doksorubisin | - | - | KT devam ediyor |
| 14 | 29 | E | Kaposi Sarkomu ile | 1.460.000 | 250 %10 | MSM | YAYGIN >25 | + Gastarointestinal | + Paklitaksel | Orofarengeal Kandidiyazis | - | KT devam ediyor |
| 15 | 33 | E | Kaposi Sarkomu ile | 621.000 | 268 %5 | MSM | YAYGIN >25 | + Akciğer | + Paklitaksel | TB Menenjit | - | Remisyonda |
| 16 | 69 | E | Kaposi Sarkomu ile | 1.320.819 | 192 %11 | HS | 0 | + Lenf nodu | - | - | - | Remisyonda |
| 17 | 24 | E | Kaposi Sarkomu ile | 399.000 | 89 %20 | MSM | 6 | - | - | - | - | Remisyonda |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---|--------------------|---------|---------|-----|---|---|---|---|---|------------|
| 18 | 29 | E | 2 sene önce | 21 | 23 %2 | MSM | 2 | - | - | - | - | Remisyonda |
| 19 | 55 | E | 7 sene önce | 154 | 326 %22 | HS | 1 | - | - | - | - | Remisyonda |
| 20 | 37 | E | Kaposi Sarkomu ile | 672.990 | 3 %0,5 | BS | 4 | - | - | Pneumocystis Pnömonisi, Orofarengeal Kandidiyazis | - | Remisyonda |

SS-02

Türkiye’de Aşı Karşıtlığı Sosyal Medya Üzerinden Nasıl Yayılıyor?: Netnografi Yöntemi ile Aşı Karşıtlığı Ölçeği Geliştirilmesi

Canan Şeker¹, Fatma Kantaş Yılmaz², Haydar Sur³

¹*İstanbul Nişantaşı Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, İşletme Yönetimi Programı, İstanbul*

²*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Ana Bilim Dalı, İstanbul*

³*Üsküdar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İstanbul*

Amaç

Bu çalışmanın amacı sosyal medyanın aşı karşıtı düşünce üzerindeki etkisini analiz ederek aşı karşıtlığının boyutlarını tanımlamak; toplumdaki aşı karşıtlığı seviyesini belirlemek için bir ölçme aracı geliştirmektir.

Yöntem

Nitel ve nicel araştırma yöntemlerinin bir arada kullanıldığı çalışmanın ilk aşamasında instagram üzerinden aşı karşıtı paylaşımlar yapan ve en fazla takipçisi olan üç hesap netnografi yöntemi ile analiz edilmiş, ardından iki farklı grupta mülakat yapılmıştır. Nitel araştırma sonucu ortaya çıkarılan aşı karşıtlığının boyutları ve literatürdeki benzer çalışmalarda yer alan ifadeler dikkate alınarak bir ifade havuzu oluşturulmuştur. Beş boyut ve toplamda 52 sorudan oluşan anket pilot çalışma için 260 kişi tarafından cevaplanmış, analiz sonucu madde sayısı 35’e düşmüştür. 5 boyut ve 35 ifadeden oluşan yeni anket formu ana çalışma için toplamda 509 kişi tarafından cevaplanmış ve analiz edilmiştir. Güvenirlik ve geçerliği test edilen veriler açıklayıcı faktör analizine tabi tutulmuştur. Açıklanan faktör yapısının doğrulanması için ana çalışma sonuçları LISREL 8.7 ile analiz edilmiş ve doğrulayıcı faktör analizine tabi tutulan verilerin faktör yükü belirlenmiştir. Son olarak geliştirilen ölçeğin boyutlarına ait güvenirlik ve geçerlik analizi yapılmıştır.

Bulgular

Araştırma için seçilen 3 instagram hesabı netnografi yöntemi ile incelenmiş ve 8 tema ortaya çıkmıştır: Çarpıtılmış Bilimsellik, Alternatif Tıp, Komplo Teorisi, Seçim Özgürlüğü, Hakikati Görenler, Yol Gösterici, Dini, Tüme Varımcılık. Çalışmanın ilk aşamasında gerçekleştirilen nitel analiz neticesinde aşı karşıtlığının boyutları ortaya çıkarılmıştır: Aşının Koruyucu Değeri, Aşı Hakkında Bilinenler (Çarpıtılmış Bilimsellik), Aşı Yerine Geçenler, Aşı Karşıtlığı (Yalandan Korkmam Aşıdan Korktuğum Kadar), Aşı Tereddüdü/Reddi. Tanımlanan boyutlar üzerinden 5 faktör altında yer alan 35 ifadeli bir aşı karşıtlığı ölçeği oluşturulmuştur. Karma desende oluşturulan araştırmanın nitel kısmında geçerlik ve güvenirlik için uzman incelemesi, katılımcıların detaylı anlatımı, başka bir araştırmacının süreci ve çıktıları kontrol etmesi ve değerlendiriciler arası uyuma bakılmıştır. İki araştırmacı arasındaki yüzdellik uyumu ifade eden Cohen’in Alfa katsayıları hesaplanmış; bütün temalar için iyi düzeyde uyum ya da daha fazlasına ulaşılmıştır. Aşı karşıtlığı ölçeğine ilişkin madde istatistikleri hesaplanmış ve Cronbach’s Alpha 0,985 olarak bulunmuştur.

Sonuç

Geliştirilen ölçek sayesinde aşı tereddüdü/reddi ile aşı karşıtlığı faktörleri birbirinden ayrılmış; toplumdaki aşı karşıtlığı seviyesini ölçmek mümkün hale gelmiştir. Bu yönü ile bu çalışma Türkiye’de yapılan ilk aşı karşıtlığı ölçeği geliştirme çalışmasıdır. Toplumdaki aşı karşıtlığı seviyesinin belirlenmesi, aşı tereddüdü sorunu ile mücadele için hazırlanacak eylem planlarına katkı sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aşı Karşıtlığı Ölçeği, Aşı Reddi, Aşı Tereddüdü, Netnografi, Türkiye

Şekil 1: Aşı karşıtlığı ölçeğine ilişkin madde istatistikleri

| Madde No | Madde Silme Ölçek Ortalaması | Madde Silme Ölçek Varianı | Madde-Ölçek İlişkisi | Madde Silme Güvenirlik Değeri |
|----------|------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Madde 1 | 150,354 | 2047,372 | ,793 | ,952 |
| Madde 2 | 150,454 | 2055,662 | ,731 | ,952 |
| Madde 3 | 149,969 | 2050,308 | ,768 | ,952 |
| Madde 4 | 150,396 | 2059,591 | ,769 | ,952 |
| Madde 5 | 150,231 | 2045,367 | ,709 | ,952 |
| Madde 6 | 149,923 | 2044,488 | ,730 | ,952 |
| Madde 7 | 150,258 | 2046,022 | ,751 | ,952 |
| Madde 8 | 150,050 | 2040,171 | ,771 | ,952 |
| Madde 9 | 149,292 | 2150,092 | -,018 | ,955 |
| Madde 10 | 150,012 | 2042,521 | ,759 | ,952 |
| Madde 11 | 150,488 | 2027,571 | ,820 | ,951 |
| Madde 12 | 150,254 | 2037,256 | ,773 | ,952 |
| Madde 13 | 149,904 | 2028,605 | ,768 | ,951 |
| Madde 14 | 149,762 | 2045,093 | ,729 | ,952 |
| Madde 15 | 150,038 | 2045,304 | ,710 | ,952 |
| Madde 16 | 149,319 | 2147,793 | -,003 | ,955 |
| Madde 17 | 149,431 | 2134,130 | ,083 | ,955 |
| Madde 18 | 150,023 | 2043,528 | ,717 | ,952 |
| Madde 19 | 149,292 | 2150,740 | -,021 | ,955 |
| Madde 20 | 149,581 | 2049,781 | ,678 | ,952 |
| Madde 21 | 150,465 | 2037,547 | ,815 | ,951 |
| Madde 22 | 150,015 | 2022,170 | ,776 | ,951 |
| Madde 23 | 149,204 | 2144,866 | ,018 | ,955 |
| Madde 24 | 149,423 | 2142,670 | ,031 | ,955 |
| Madde 25 | 149,427 | 2138,732 | ,051 | ,955 |
| Madde 26 | 150,162 | 2034,422 | ,791 | ,951 |
| Madde 27 | 150,681 | 2043,732 | ,743 | ,952 |
| Madde 28 | 150,119 | 2036,260 | ,804 | ,951 |
| Madde 29 | 150,638 | 2036,803 | ,774 | ,952 |
| Madde 30 | 150,419 | 2038,538 | ,797 | ,951 |
| Madde 31 | 150,115 | 2027,276 | ,884 | ,951 |
| Madde 32 | 150,185 | 2030,329 | ,890 | ,951 |
| Madde 33 | 150,023 | 2018,594 | ,866 | ,951 |
| Madde 34 | 150,400 | 2017,646 | ,863 | ,951 |
| Madde 35 | 149,235 | 2139,246 | ,049 | ,955 |
| Madde 36 | 149,892 | 2017,139 | ,862 | ,951 |
| Madde 37 | 149,088 | 2133,224 | ,090 | ,955 |
| Madde 38 | 149,385 | 2164,562 | -,109 | ,956 |
| Madde 39 | 149,362 | 2149,266 | -,011 | ,955 |
| Madde 40 | 149,438 | 2141,676 | ,038 | ,955 |
| Madde 41 | 149,150 | 2137,024 | ,068 | ,955 |
| Madde 42 | 149,881 | 2022,561 | ,826 | ,951 |
| Madde 43 | 149,223 | 2145,301 | ,011 | ,955 |
| Madde 44 | 150,473 | 2017,910 | ,863 | ,951 |
| Madde 45 | 149,992 | 2018,409 | ,836 | ,951 |
| Madde 46 | 149,335 | 2160,501 | -,084 | ,956 |
| Madde 47 | 149,915 | 2017,329 | ,829 | ,951 |
| Madde 48 | 149,823 | 2011,127 | ,836 | ,951 |
| Madde 49 | 149,858 | 2005,265 | ,864 | ,951 |
| Madde 50 | 149,258 | 2145,991 | ,008 | ,955 |
| Madde 51 | 149,215 | 2157,004 | -,061 | ,955 |
| Madde 52 | 149,969 | 2011,250 | ,849 | ,951 |

Cronbach's Alpha:0,954

İlk olarak ölçeğe ilişkin madde analizi yapılmış, analiz sonuçları Şekil 1'de verilmiştir. Ölçekteki her maddenin kendisi dışındaki maddelerle olan korelasyonun 0,30'un altında bir değer almaması beklenmektedir. Şekil 1 incelendiğinde, bir maddenin diğer maddelerle olan ilişkisi 0,30'un altında olan toplam on yedi madde olduğu görülmüş; 9, 16, 17, 19, 23, 24, 25, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 46, 50 ve 51 numaralı maddeler ölçekten çıkarılmıştır. Ölçekten madde çıkarımı yapıldığı için yeniden madde analizi tekrar yapılmış ve yeni istatistik değerleri hesaplanmıştır. Madde çıkarımı sonrası ölçekte 35 madde kalmıştır. Kalan maddelerin ölçekteki diğer maddelerle olan ilişkisine bakıldığında madde ölçek ilişkisi 0,30'un altında olan madde olmadığı görülmüştür. Ölçeğin iç tutarlılığını belirlemek için Cronbach's Alpha güvenirlik analizi yapılmış ve ölçeğin güvenirlik düzeyinin madde çıkarımı sonrasında 0,954'ten 0,985'e yükseldiği belirlenmiştir. Bu değer beklenenden yüksek düzeyde olduğu görülmüştür.

Şekil 2: Aşı karşıtlığı ölçeğinin öz değerleri ve açıkladıkları varyans düzeyleri

| Faktörler | Başlangıç Öz değerleri | | | Varimax (Döndürme) Sonrası | | |
|-----------|------------------------|----------|-------------|----------------------------|-----------|-------------|
| | | | | Yüklerin Kareler Toplamı | | |
| | Toplam | Varyans% | Kümülatif % | Toplam | Varyans % | Kümülatif % |
| 1 | 23,374 | 66,784 | 66,784 | 9,653 | 27,58 | 27,58 |
| 2 | 1,956 | 5,589 | 72,373 | 7,279 | 20,798 | 48,378 |
| 3 | 1,886 | 5,388 | 77,761 | 6,186 | 17,674 | 66,052 |
| 4 | 1,707 | 4,876 | 82,637 | 4,279 | 12,227 | 78,279 |
| 5 | 0,847 | 2,42 | 85,057 | 2,372 | 6,778 | 85,057 |

Elde edilen verilerin geçerliğini test etmek için verilere açıklayıcı faktör analizi yapılmıştır. Açıklayıcı faktör analizinin ön koşulu olan değişkenler arasındaki ilişkinin varlığı ve veri yapısının faktör analizi yapılabilmesi için yeterliliğine karar vermek amacıyla Kaiser-Meyer-Olkin Testi (KMO) ve Bartlett Küresellik testleri yapılmıştır. Analiz sonucu KMO değerinin 0,60'tan büyük ve Bartlett Küresellik testi sonucunun istatistiksel olarak %99 güven düzeyinde anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,01$). Araştırma sonucu elde edilen örneklem sayısının faktör analizine uygunluğunun yeterli olduğu ve verilerin istatistiki olarak çok değişkenli normal dağılımdan geldiği görülmektedir. Bu sonuçlar verilerimizin açıklayıcı faktör analizi için uygunluğunu göstermekte olup; ölçeğe ait açıklayıcı faktör analizi sonucu Şekil 2'de verilmiştir. Ölçek çok faktörlü bir yapı sergilediğinden ölçek maddelerinin hangi faktör altında olacağına doğru karar verilmesi önem taşımaktadır. Bunun için döndürme tekniklerinden varimax dik döndürme tekniğine başvurulmuştur. Şekil 2 incelendiğinde geliştirilen ölçeğin döndürme sonrasında öz değerleri 1'in üzerinde beş faktörlü bir yapıda olduğu görülmüştür. Bu 5 faktörün tamamı ölçeğin %85,057'sini açıklamaktadır. Açıklanan varyansın değerinin %40-%60 arasında olması yeterli görülmektedir. Bu nedenle aşı karşıtlığı ölçeğinin açıkladığı varyans düzeyi yeterli kabul edilmektedir.

Şekil 3: Aşı karşıtlığı ölçeği maddelerine ait faktör yük değerleri

| Maddeler | Faktörler | | | | | Güvenilirlik |
|----------|-----------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Madde 34 | 0,700 | | | | | |
| Madde 44 | 0,707 | | | | | |
| Madde 52 | 0,716 | | | | | |
| Madde 33 | 0,753 | | | | | |
| Madde 36 | 0,769 | | | | | |
| Madde 45 | 0,772 | | | | | 0,987 |
| Madde 42 | 0,796 | | | | | |
| Madde 31 | 0,798 | | | | | |
| Madde 52 | 0,806 | | | | | |
| Madde 47 | 0,813 | | | | | |
| Madde 49 | 0,817 | | | | | |
| Madde 48 | 0,824 | | | | | |
| Madde 11 | | 0,620 | | | | |
| Madde 12 | | 0,687 | | | | |
| Madde 4 | | 0,730 | | | | |
| Madde 8 | | 0,738 | | | | |
| Madde 7 | | 0,744 | | | | 0,961 |
| Madde 6 | | 0,753 | | | | |
| Madde 10 | | 0,753 | | | | |
| Madde 13 | | 0,754 | | | | |
| Madde 5 | | 0,820 | | | | |
| Madde 28 | | | 0,657 | | | |
| Madde 30 | | | 0,682 | | | |
| Madde 26 | | | 0,698 | | | |
| Madde 22 | | | 0,743 | | | 0,964 |
| Madde 29 | | | 0,778 | | | |
| Madde 21 | | | 0,796 | | | |
| Madde 27 | | | 0,808 | | | |
| Madde 20 | | | | 0,308 | | |
| Madde 15 | | | | 0,827 | | 0,968 |
| Madde 14 | | | | 0,835 | | |
| Madde 18 | | | | 0,840 | | |
| Madde 3 | | | | | 0,638 | |
| Madde 1 | | | | | 0,688 | 0,941 |
| Madde 2 | | | | | 0,748 | |

Yapılan değerlendirmeler doğrultusunda aşı karşıtlığı ölçeğinin maddelerine ait faktör yük değerlerine Şekil 3’de yer verilmiştir. Ölçekten bir maddenin çıkarılmasına karar vermek için faktör yükünün 0,45’in altında bir değer olması gerekmektedir. Faktör yük değerlerinin tüm faktörlerde 0,45’in üzerinde olduğu görülmüş ve bu nedenle ölçekten herhangi madde çıkarılmamıştır. Maddenin kararsız kalma durumunu incelenmiş, maddelerin faktörler arasındaki uzaklığının 0,10’dan büyük olduğu görülmüştür. Bu nedenle maddelerde herhangi bir kararsızlık durumu olmadığı belirlenmiştir. Şekil 3’de yer alan faktörlere sırasıyla, “Aşı tereddüdü/reddi”, “Çarpıtılmış bilimsellik”, “Aşı karşıtlığı” “Aşı yerine geçenler” ve “Aşının koruyucu değeri” adları verilmiş olup; her faktörün kendi içindeki iç tutarlık düzeylerinin 0,70’ten büyük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle her faktörün güvenilirlik düzeyinin yüksek seviyede olduğu görülmüştür (Cronbach’s Alpha >0,70).

Şekil 4: Geliştirilen ölçeğin boyutlarına ait güvenirlik, AVE ve CR değerleri

| Faktörler | Cronbach's Alpha | CR | AVE |
|---------------------------|---------------------|------|------|
| Aşının Koruyucu Değeri | 0,931 | 0,93 | 0,82 |
| Çarpıtılmış Bilimsellik | 0,954 | 0,96 | 0,70 |
| Aşı Yerine Geçenler | 0,968 | 0,97 | 0,89 |
| Aşı Karşıtlığı | 0,955 | 0,96 | 0,76 |
| Aşı Tereddütü/Reddi | 0,984 | 0,98 | 0,84 |
| Genel | 0,981 | | |

Ölçüm modelinin güvenirliği, ortalama açıklanan varyans (AVE) ve birleşik güvenirlik (CR) değerlerine bakılarak sınanmıştır. Şekil 4'teki CR değeri eşik değer olan 0,70 değerinin üzerinde ve AVE değeri eşik değer olan 0,50 değerinin üzerinde olduğundan ölçüm modelinin güvenirliği ve yakınsama geçerliğinin sağlandığı belirlenmiştir. Ana çalışma sonucunda ölçeğin tüm boyutlarının ve genel güvenirlik düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. (Cronbach's alpha > 0,70). Çalışma için gerçekleştirilen analizler neticesinde ölçek son halini almıştır.

Tablo 1: İçerik analizi sonucu elde edilen temalar

| Tema | Özellik | Örnek Cümle |
|---------------------------|---|---|
| 1.Çarpıtılmış Bilimsellik | Bu tema kaynak verilmeden bilimsel bilgi paylaşımı yapılan ifadelerin kapsayıcısı olarak belirlenmiştir. | ...Tüm aşılarda etki artırıcı ve koruyucu olarak kullanılan maddeler bellidir ve hemen hemen aynıdır. Çoğunun özellikleri araştırılmamıştır ve etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu maddelerin deride kabarcıklar, beyin zarı iltihabı, kan yapısında bozulma, sinir iltihabı gibi rahatsızlıklara sebep olduğu tespit edilmiştir... |
| 2.Alternatif Tıp | Aşı ve ilaç kullanımı yerine uygulanan ve önerilen yöntemleri tanımlayan bu tema, 'aşı detoksu' olarak ifade edilen pek çok alternatif tıbbi uygulamayı da kapsamaktadır. | ...Pek çok hastalıkta hacamatın büyük şifa olması bir yana, en iyi aşı detoksu da hacamattır. Aşı detoksu yapılırken tarama hacamati, özellikle kuyruk sokumu hacamati yapılmalıdır...45 günlük bebeğe dahi hacamat uygulanabilir.. |
| 3.Komple Teorisi | Kötücül varsayımsal düşünceleri tanımlayan tema, üç alt başlıktan oluşmaktadır. | ...Bu şarlatan planları yapanlar seninle topla tüfekte savaşmıyor. Çocuğunun aşısından, mamasından, bezinden başlıyor ve dahi soluduğu havayı, toprağı gıdayı kirletiyor. Neslimizi hasta ve idrak edemez hale getiriyor.. |

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| a.Aşı Üreticilerinin Oyunu | Bu tema tek amacı daha fazla kar elde etmek olan aşı üreticilerinin bu amaç için her türlü kötülüğü yapabileceği inancına dayanmaktadır. | ...Doktorlar Big Pharma/ ilaç şirketleri tarafından eğitilmişlerdir. CDC bile 1950'lerde sigara içilmesini tavsiye ediyordu! ...CDC, her yıl 4 milyar dolarlık aşı satan bir şirkettir!... |
| b.Türkiye Düşmanları | Hem müslümanlara hem de Türkiye vatandaşlarına yönelik nefretin aşı ile vücut bulduğu inancını ifade eder. | ...Rockerfeller ailesi nüfus planlaması için aşı üretiyor kardeşlerim..Hani şu daha çok yaşamak için Ortadoğuda Müslümanların kanına doymayan aile!... |
| c.Çip | Aşılar da çip olduğu inancını ifade eder. Çip ile insanlık kontrol edilecek ve iradesi dışında eylemler yapmaya zorlanacak iddiası hakimdir. | ..."PEKİ, YA BİZDE BİR ALICI VARSA?!" İşte bu teknoloji çağında, bizlere alıcı yükleyecek en büyük icatlardan biri; nanoteknolojidir. Nanoteknoloji ile vücuda giren nano parçacıklar, vücutta alıcı vazifesi yapar. Ve insanoğlu; zamanı geldiğinde bu alıcıyı, yönlendirecek vericiye karşı koyamaz. Tıpkı fare gibi! |
| 4.Seçim Özgürlüğü (İsteğe Bağlı Aşı) | Aşı yaptırma konusunda serbest olma düşüncesine dayanan bu tema, zorunlu aşıya karşı olma durumunu ifade etmektedir. | ...Aşı herkesin kendi inisiyatifindedir...Aşı konusundaki bütün kararlar Ailenin kendi kararıdır..her birey kendi çocuğunun geleceği için hareket ederken, Aşı konusunu Araştırmadan Sürüye uyup herkes yaptırıyor mantığı Aşılmalıdır... |
| 5.Hakikati Görenler (Aydınlananlar) | Aşı ile hedeflenen gizli ve kötü şeylerin farkına varan azınlığın sürekli bir savaş verdiği inanca durumunu ifade eder. | ...Bill Gates konferanslarında sürekli; "Nüfus artışını engellemenin aşı ile sağlanacağını" dile getiriyor. Açıkçası "Bu adam aptal mı bunu niye açık açık söylesin.." diyor ve başlarda inanmıyordum. Hem "Aşılarla hayat kurtarıyoruz." diyor, hem de "Nüfus azalacak." diyor. Peki ikisi aynı anda nasıl sağlanabilir ki? Bu gerçeği anladığımda kanım dondu... Dan Brown'un "Cehennem" adlı kitabında; Bir bilim adamı ve onun sevgilisi "Nüfus bu hızla artmaya devam ederse doğal kaynaklar bitecek ve dünyanın sonu gelecek. Eğer biz içme sularına karıştıracağımız kısırlaştırıcı virüsle nüfus planlaması yaparsa insanlığa hizmet etmiş, dünyayı kurtarmış olacağız... Yani düşüncelerine göre zaten insanlığın hepsi bu gidişle ölecek, bari biz alt sınıfı öldürelim ki kendi adamlarımız sağ kalsın..Nasıl da Avrupa'nın zihniyeti değil mi?... |
| 6.Yol Gösterici | Hesap sahiplerinin genelde kullanıcılardan gelen sorular üzerine verdikleri tavsiyeler ve tarifleri içeren temadır. | ...Sağlam bir bağışıklık için sirke, yoğurt, kefir, tereyağ vs. elbette önemli ama aslında en sağlam bağışıklık sistemi tedaviyi kendi kendine yapabilen vücuttur...Yarım çay bardağı zeytinyağı içine 3 diş sarımsak dövüp, 5 dakika kısık ateşte çevirdikten sonra buzdolabında bekletip soğuk şekilde ayak altlarına sürebilirsiniz... |

| | | |
|-------------------|--|---|
| 7.Dini | Aşının dini açıdan da zararlı olduğunu anlatmaya çalışan tüme varımcı yaklaşımı içerir. | ...Aşı karşıtlığı birkesimin hoşuna gitmese de İslamde bir meseledir; İslam dini müslümanların zararlı ilaç ve madde kullanımını yasaklar. Şüpheli bir durum veya şaibe olması durumunda bile İslam, maddenin tümüyle bırakılmasını emreder. Bu kural aşılar için de geçerlidir. Müslüman hekimler bunca haram ve zararlı kimyasal içeren bir tıbbi müdahale yöntemini benimsemiş olması aldığı eğitim sistemi ile bağlantılıdır... |
| 8.Tüme Varımcılık | Hastalıklar ve tedavi yöntemlerine dair yapılan çıkarımları ve mantıksal dizilimi anlatır. | ...Tetanoz bakterisi oksijen olan yerde yaşayamaz, pas oksijen olmadan oluşmaz, dolayısıyla pas varsa tetanoz bakterisi söz konusu olamaz. Yani aslında en çok kedi ve köpeğin tırnaklarından tetanoz bulaşma riski var, doğumda paslı makas kullanılırsa diye vurulmasında kısmen manidar. Şöyle ki tetanoz bakterisi hayvan dışkısında var, eğer dışkı toprak ile temas ettiyse kedi ve köpekte tırnaklarını bu toprak ile temas ettiyse risk olabilir... |

Hesap sahiplerine ait paylaşımlar netnografi tekniği ile incelenmiş; aşı hakkındaki olumsuz ifadeler 8 farklı temada toplanmıştır. Bu temalar Tablo 1'de verilmiştir.

SS-03

Median Arkuat Ligament Sendromu (MALS) tanısı olan İnsan İmmun Yetmezlik Virus (HIV) İnfeksiyonu Olgusu

Bahar Örmen¹, Büşra Akmaz¹, Nesrin Türker¹, Habibe Sevil¹, Haldun Kar², Banu Karaca¹, Alper Şener¹, Figen Kaptan¹

¹İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

²İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Amaç

Median Arkuat Ligament Sendromu (MALS) Çölyak arterin median arkuat ligament tarafından basısı sonucu gelişen iskemiye bağlı karın ağrısı, bulantı, kusma, kilo kaybı gibi bulgularla seyreden, nadir bir patolojidir. HIV enfeksiyonunda kullanılan paranteral antiretroviral tedavi (ART) ajanları sınırlı olup ülkemizde bu grup ilaçların temini zordur. Bu yazıda MALS nedeniyle operasyon planlandığı sırada HIV enfeksiyonu saptanan olgunun tedavi sürecini paylaşmayı amaçladık.

Olgu

2 aydır yemeklerden sonra başlayan karın ağrısı, kusma, 20 kg kilo kaybı ile genel cerrahi polikliniğine başvuran ve MALS tanısı alan 35 yaşında erkek olgu, operasyon öncesi anti-HIV pozitif saptanması üzerine İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğine (İHK) yatırıldı. Ateş yüksekliği, yeşil renkli balgamı vardı. Halsiz, kaşektik olup epigastrik bölgede ve batında palpasyonda yaygın hassasiyet dışında patolojik bulgu yoktu. Toraks BT de her iki akciğerde solda daha belirgin dağınık yerleşimli buzlu cam alanları *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ile uyumlu bulundu. IGRA negatif, CD4: 36 hücre/mm³ idi. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'da ARB görülmedi. BAL kültüründe *Candida albicans* ve *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Meropenem, flukonazol ve trimetoprim-sülfometaksozol tedavisi başlandı. Serumda kriptokok antijen negatif saptandı. HIV RNA: 105780 kopya/mL ve HIV doğrulama test sonucu pozitif sonuçlandı. Hastaya ART olarak bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide başlandı. Gastrit için kullandığı sukralfat ve proton pompa inhibitörü ile ART ilaç etkileşimini önlemek için ilaçların doz aralıkları düzenlendi. Antibiyotik tedavisi tamamlanan olgunun GİS bulguları düzelmediği için total paranteral nutrisyon (TPN) başlandı. TPN'nin 4. gününde sepsis gelişen olgu yoğun bakım ünitesine nakil alındı. Kan kültürlerinde GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üredi. Meropenem ve amikasin tedavisi ile sepsis kliniği düzelen olgu tekrar İHK nakil alındı. Bu süreçte oral ART alımında sorun yaşayan olguya paranteral cabotegravir-rilpivirine (CAB/RPV) temini için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na endikasyon dışı ilaç talep başvurusu başlatıldı. Hastaneye yatışından 50 gün sonra olguya açık abdominal cerrahi uygulanarak median arkuat ligament serbestleştirildi. Operasyon sonrası genel durumu ve oral alımı düzeldi. ART' nin 46.gününde HIV viral yük negatif saptandı. Taburcu edildiğinde halen endikasyon dışı ilaç kullanım süreci devam etmekteydi.

Sonuç

HIV ile yaşayan bireylerde komorbid durumların yönetimi zordur ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. ART rejimlerinin çoğunun oral yol ile alınması olgumuzdaki gibi beslenme zorluğu ve GİS emilim problemi olan grupta tedavi uyumunu ve başarısını zorlaştırmaktadır. Ülkemizde yakın zamanda ruhsat alan, ancak henüz geri ödeme kapsamına alınmayan enjektabl CAB/RPV bu olgularda iyi bir alternatif tedavi seçeneği olacaktır.

Anahtar Kelimeler: HIV, Median arkuat ligament sendromu, enjektabl antiretroviral tedavi

SS-04

Ensefalit Tanısında Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi İle HHV-6 Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

Alper Gündüz¹, Nuran Karabulut², Özge Kaba³, Burak Kendir¹, Sema Alaçam², Canan Caymaz³, **Eda Alp**¹, Meliha Meriç Koç¹, Özlem Altuntaş Aydın¹

¹SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

²SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Viroloji Kliniği, İstanbul

³SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Amaç

HHV-6, diğer Herpes virüslere benzer şekilde, primer enfeksiyondan sonra konakta ömür boyu latent kalıp immünsüpresyon durumunda reaktif olabilir. Reaktivasyon, pnömoni, hepatit veya ensefalit tablosu ile ortaya çıkabilir. Sağlıklı kişilerin %1'inde genomlarına entegre HHV-6 DNA dizileri bulunur, bu da HHV-6 PCR testinin yorumlanmasında sorun oluşturur. Çalışmamızda, beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde HHV-6 saptanmasının ensefalit açısından klinik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem-Gereçler

Şubat 2021-Temmuz 2024 tarihleri arasında hastanemizde BOS örneğinde multipleks PCR (Bio-Speedy Meningitis/Encephalitis RT-qPCR MX-17 kiti, Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ile HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, Enterovirus, Parechovirus, H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis, S. agalactiae, L. monocytogenes, E. coli K1 ve C. neoformans/gatti varlığı araştırılan hastalar retrospektif olarak incelendi. HHV-6 pozitifliği olan olguların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

Bulgular

İncelenen 1034 olgunun BOS örneğinin 42'sinde (%4) HHV-6 saptandı. Olguların 22'si erkek, yaş ortalaması 18,8 yıl (0-72) olup, olguların 15'i 0-1 yaş, 15'i 1-18 yaş, 12'si erişkin yaş grubunda idi. Bu 42 kişinin 0, 6 ve 65 yaşında olan üçünde HHV-6+Enterovirus, 24 yaşında olan birinde HHV-6+HSV-1 saptandı. Olguların 10'unda nörolojik hastalık öyküsü, 4'ünde malignensi ve kemoterapi, birinde HIV enfeksiyonu, birinde Crohn hastalığı nedeniyle infliximab kullanımı mevcuttu. Kraniyal manyetik rezonans inceleme yapılan 18 olgudan sadece HHV-6+HSV-1 olanda ensefalit lehine bulgu saptandı. Olguların 21'inde (%50) BOS hücre sayısı normal (<10/mm³), 14'ünde <500/mm³, 7'sinde >500 mm³ idi. Hastaların 31'inde HHV-6 ensefaliti haricinde olası tanı mevcuttu. Kalan 11 olgunun klinik, laboratuvar özellikleri meningoensefalit ile uyumluydu, bunların 10'u 0-1 yaş aralığındaydı ve birinde makulopapüler döküntü mevcuttu, hiçbirinde bilinen immünsüpresyon yoktu. Olguların 14'ünün tedavi planında antiviral mevcuttu. HHV-6 meningoensefaliti harici tanısı olan beş olguya 2-24 gün aralıklarla yapılan BOS incelemesinde HHV-6 pozitifliğinin devam ettiği görüldü.

Sonuçlar

İncelenen 42 hastanın sadece 11'inde HHV-6'nın olası ensefalit etkeni olduğu düşünülmüştür. Literatürde immünokompetan kişilerde HHV-6 ensefaliti olguları bildirilmekle birlikte, BOS'da HHV-6 saptanmasının ensefalitten ziyade klinik olarak önemsiz reaktivasyon, kendiliğinden sınırlanan enfeksiyon veya kromozomal entegrasyonu yansıtma olasılığı daha yüksektir. İmmünokompetan kişilerde HHV-6'nın artan tespiti ve test sonuçlarının yorumlanmasında fikir birliğinin olmaması, yanlış tanı konulmasına ve uygunsuz antiviral tedaviye neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HHV-6, ensefalit, multipleks PCR

SS-05

Son 1 Yılda 3. Basamak Bir Sağlık Kuruluşunda Herpes Zoster Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının İrdelenmesi

Selin Özdemir, Zehra Ceyda Yücel, Alpay Arı

Bozyaka Eğitim ve Arş. Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç

Herpes Zoster yalnızca insanlarda patojen olup endemisine göstermeden tüm dünyada yaygın olarak görülen, morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalık etkenidir. Primer klinik prezentasyonu su çiçeği hastalığı olup nörotropik bir virüs olduğundan nöral hücrelerde latent kalarak reaktivasyon ile zonaya neden olur. Reaktivasyonun nedeni ileri yaş, immün baskılanma yapan ek hastalıklar ve ilaçlar, emosyonel stress olabilir. Çalışmamızda son 1 yıl içinde hastanemizde zona tanısı alan hastaların risk faktörleri, klinik bulguları, verilen tedaviler ve komplikasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem-Gereçler

Hastane veri kayıtsistemi üzerinden Herper zoster tanısı girilen 314 hastanın anamnezleri, ektanıları, reçeteleri, mükerrer muayene girişleri ve laboratuvar sonuçları incelendi. Microcoft Excel programına veriler kaydedildi ve istatistik hesaplamaları yapıldı.

Bulgular

Herpes Zoster tanısı almış 314 hastanın 172'sinin çalışma için gerekli verilerine ulaşıldı. Hastaların %54'ü kadın, %46'sı erkekti. Yaş ortalaması 53,2'ydi. Hastaların %45'inde ek hastalık saptanırken %55'inde kolaylaştırıcı faktör olarak ek hastalık bulunmamaktaydı. Diyabetis Mellitus birinci sırada (%23) yer alırken otoimmün hastalıklar (%19) 2. sırada gelmekteydi. Tutulum şiddeti değerlendirildiğinde %81,7 oranında lokal tutulum, %18,2 oranında yaygın tutulum (2 ve üzeri dermatom) izlendi. Tutulum bölgesi olarak en sık torakal (%45,8) ikinci sırada lumbo-sakral (%30,5) bölge tutulmuştu. Başlanan tedavinin yalnızca %22,6 sı ilk 72 saatte başlanmış olup, tedavi seçenekleri arasında en çok tercih edilen ajan valasiklovir (%33,9) di. Gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde en sık post-herpetik nevralsi (%24,1) izlenirken, göz (%6,2), nörolojik (%3,4) komplikasyonlar ve Ramsay-Hunt sendromu (%2,7) tespit edildi.

Sonuç

Çalışmamızda bir yıl içinde yüksek sayıda poliklinik başvurusu mevcut olduğu saptamış olduğumuz Herpes -Zoster hastalığının özellikle antiviral tedaviye ilk 72 saatte ulaşamadığını saptadık. Komplikasyonları nedeniyle hastalık sonrası da sık hastane başvurusu yapıldığı izlenmiştir. Hastaların yaş ortalamasının 60 yaş altında kaldığı ve immün baskılanma yapacak ek hastalık ve medikasyon olmadan da zonanın karşımıza çıkabileceği dikkat çekmiştir. Zona hastalığı gerek klinik bulguları gerekse hastalık sonrası devam eden komplikasyonları nedeniyle toplumsal bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Günümüzde aktif kullanılabilen recombinant aşı ile bağışıklama olanağı olan bu hastalığın özellikle postherpetik nevralsi gibi yıllar sürebilen komplikasyonlarının ve beraberinde getirdiği sağlık sistemine olan yükün önlenabilir olduğunu çalışmamızla vurgulamış olduk.

Anahtar Kelimeler: Herpes Zoster, Zona, Bağışıklama

Tablo-1 DEMOGRAFİK VERİLER

| | |
|-------------------------------------|----------------------------|
| BAŞVURULAN POLİKLİNİK | |
| Dermatoloji Polikliniği | %41(n:72) |
| Acil Polikliniği | %26(n:46) |
| Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği | %12(n:21) |
| Nöroloji Polikliniği | %8(n:15) |
| Göz Hastalıkları Polikliniği | %2(n:4) |
| YAŞ | 53±17,7 |
| CİNSİYET | E:%46(n:78) K:%54(n:94) |
| EK HASTALIKLAR | |
| DM | %23(n:41) |
| Otoimmün ve Romatizmal Hastalıklar | %19(n:33) |
| KOAH | %4(n:7) |
| Onkolojik Hastalıklar | %6,3(n:11) |
| KBY | %1,7(n:3) |
| IMMUNSUPRESİF İLAÇ KULLANIMI | |
| VAR: | %18(n:31) |
| YOK: | %81(n:140) |
| TUTULUM YERLERİ | |
| Torakal | %45,8(n:78) |
| Lumbo-sakral | %30,5(n:52) |
| Yüz | %12,9(n:22) |
| Ekstremiteler | %12,9(n:22) |
| Göz | %11,1(n:19) |
| Diğer | %4,1(n:7) |
| TEDAVİ | |
| Asiklovir | %23,8(n:41) |
| Valasiklovir | %33,9(n:67) |
| Brivudin | %24,4(n:42) |
| KOMPLİKASYONLAR | %35,8(n:52) |
| Postherpetik Nevralji | %24,1(n:35) |
| Göz | %6,2(n:9) |
| Ramsay-Hunt Sendromu | %2,7(n:4) |
| Nörolojik | %3,4(n:5) |

bulgulardan sonra

Tablo-2 Laboratuvar Bulguları

| LABORATUVAR BULGULARI | ORTALAMA | STANDART SAPMA |
|------------------------------|----------|----------------|
| WBC (mm ³) | 6932 | 2171 |
| LENFOSİT (mm ³) | 1995 | 843 |
| NEUTROFİL (mm ³) | 4075 | 1613 |
| TROMBOSİT (mm ³) | 229 272 | 83 187 |
| CRP (mg/L) | 12,8 | 17,4 |
| BUN (mg/dL) | 33,7 | 17,9 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,84 | 0,29 |
| AST (U/L) | 20 | 7,5 |
| ALT (U/L) | 20,1 | 9,8 |

demografik veriler tablosundan sonra

SS-06

Viral Solunum Yolu Paneli Kullanımının Antimikrobiyal Yönetişime Etkisi

Çağla Keskin Sarıtaş¹, Murat Yaman², Arzu İlki², Lütfiye Mülazimoğlu Durmuşoğlu¹

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Amaç

Solunum yolu infeksiyonlarında hastaneye yatış ve ampirik antibiyotik tedavilerin başlanması sık görülmektedir. Yüksek oranda viral etiyojiye rağmen, antibiyotik reçete oranının %60'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Sık görülen solunum yolu viruslarını içeren testlerin, antimikrobiyal yönetim için yararlı bir araç olduğu savunulmuştur. Bu hastalarda uygunsuz antibiyotik kullanımının hangi hasta gruplarında sık olduğunu ve viral solunum yolu panellerinin (VSP) bu kullanımına etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem

Merkezimizde 1 Ocak-1 Ağustos 2024 tarihleri arasındaki Bio-Speedy® Solunum Yolu RT-qPCR MX-24 Panel testinde en az bir virus için pozitiflik saptanan, >18 yaş hastalar çalışmaya alındı. Hastaların verilerine retrospektif olarak ulaşıldı. Kültürlerinde bakteriyel etken olmamasına ve BT'sinde bakteriyel infeksiyon lehine infiltrasyon saptanmamasına rağmen antibiyotik alan hastalar, uygunsuz antibiyotik kullanan gruba alındı. Solunum sıkıntısı, SpO2 oda havasında <%93 olması, bazalinde oksijen alan hastanın oksijen ihtiyacının artması veya solunum sayısının >24/dakika olarak tanımlandı. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları, radyologlar tarafından değerlendirildi. Virus dağılımı, uygunsuz antibiyotik kullanım oranları ve bu hastaların özellikleri, VSP sonucundan sonraki antibiyotik kullanım oranları incelendi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 50,7±19,9 olan, 88 (%49,7)'i kadın, 89 (%50,3)'u erkek olmak üzere toplam 177 hasta alındı. En sık saptanan ilk iki viral etken; influenza A (%25,4) ve rhinovirus/enterovirus (%24,8) olmak üzere diğerlerinin dağılımı ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bakteriyel koinfeksiyon 26 (%14,7) hastada saptandı, kalan 151 hastanın 73'ünde (%48,3) uygunsuz antibiyotik kullanımı mevcuttu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanların %87,8'inde, toraks BT viral pnömoni bulguları olanların %97,1'inde, solunum sıkıntısı olanların %88,9'unda ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış gerekliliği olanların %100'ünde uygunsuz antibiyotik kullanımı mevcuttu. Uygunsuz antibiyotik kullanan hastaların %90,4'ünün prokalsitonin düzeyi <0,25 ng/ml'ydi. VSP sonucundan önce ortalama antibiyotik alma süresi 2,47±1 gündü. VSP sonucundan sonra hastaların yalnızca 9'una (%5,9) antibiyotik devam edilmişti, bu hastalardaysa ortalama antibiyotik alma süresi 3±1 gündü.

Sonuç:

KOAH, malignite tanıları, solunum sıkıntısı, BT'sinde viral pnömoni bulgusu ve YBÜ ihtiyacı olan hastalarda başlangıçta uygunsuz antibiyotik kullanımının daha yaygın olduğu görüldü. Bu hastalarda dahi, VSP sonucuyla antibiyotik kullanımında belirgin azalma görüldü. Bu hastaların büyük bir kısmında özellikle tanıda yardımcı olabileceği düşünülen prokalsitonin düzeylerinin <0,25 ng/ml olması, antibiyotik kullanımını belirgin engelleyememiştir. Bulgularımız, ayaktan hastalardan ziyade, özellikle hasta gruplarında VSP kullanılmasının uygun antibiyotik kullanımına faydalı olduğuna dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: viral solunum yolu paneli, uygunsuz antibiyotik kullanımı, prokalsitonin

Tablo 1. Viral etkenlerin dağılımı ve klinik özellikleri

| | Toplam | Yatan | KOAH | İmmünosupresyon | Solunum sıkıntısı | YBÜ ihtiyacı | BT'de viral pnömoni | Mortalite |
|------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------------|-------------------|--------------|---------------------|-----------|
| Influenza A | 45 (%25,4) | 27 (%60) | 8 (%17,7) | 12 (%26,7) | 16 (%35,5) | 5 (%11,1) | 15 (%33,3) | 2 (%4,4) |
| Influenza B | 21 (%11,9) | 7 (%33) | 7 (%9,5) | 4 (%19) | 1 (%4,7) | 0 | 1 (%4,8) | 0 |
| Rhinovirus/enterovirus | 44 (%24,8) | 23 (%52,3) | 8 (%18,2) | 19 (%43,1) | 8 (%18,1) | 3 (%6,8) | 7 (%15,9) | 3 (%6,8) |
| Respiratuvar sinsityal virus A/B | 14 (7,9) | 12 (%86) | 8 (%57,1) | 3 (%21,4) | 9 (%64,2) | 4 (28,6) | 8 (%57,1) | 0 |
| Human Coronavirus 229E | 12 (6,8) | 4 (%25) | 2 (%16,7) | 3 (%25) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Human Coronavirus OC43 | 12 (%6,8) | 7 (%58) | 4 (%33,3) | 2 (%16,7) | 1 (%8,3) | 1 (%8,3) | 1 (%8,3) | 1 (%8,3) |
| Human Coronavirus NL63 | 4 (%2,2) | 3 (%75) | 1 (%25) | 2 (%50) | 3 (%75) | 0 | 2 (%50) | 0 |
| Parainfluenza Virus 3 | 7 (%3,9) | 5 (%71,4) | 3 (%42,9) | 2 (%28,6) | 3 (%42,9) | 2 (%28,6) | 2 (%28,6) | 0 |
| Parainfluenza Virus 4 | 1 (%0,6) | 1 (%100) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Adenovirus | 11 (%6,2) | 5 (%45,4) | 2 (%18,2) | 3 (%27,2) | 3 (%27,2) | 0 | 4 (%36,3) | 0 |
| Metapneumovirus | 1 (%0,6) | 1 (%100) | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) | 0 |
| Human Coronavirus OC43+ Rhinovirus | 3 (%1,7) | 2 (%66,6) | 1 (%100) | 1 (%33,3) | 3 (%100) | 3 (%100) | 3 (%100) | 1 (%33,3) |
| İnfluenza+Parainfluenza 4 | 1 (%0,6) | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Parainfluenza 3+Adenovirus | 1 (%0,6) | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tablo 2. Viral solunum yolu paneli öncesi ve sonrasındaki antibiyotik kullanımı oranları

| | | |
|------------|---|--|
| | VSP öncesinde uygunsuz antibiyotik kullanma oranı | VSP sonrasında uygunsuz antibiyotik kullanım oranı |
| % | 73/151 (% 48,3) | 9/151 (%5,9) |
| | VSP öncesindeki ortalama antibiyotik süresi | VSP sonrasındaki ortalama antibiyotik süresi |
| Gün sayısı | 2,47±1 | 3±1 |

Tablo 3.Uygunsuz antibiyotik kullanımı olan hastaların klinik özellikleri

| Hasta grupları | VSP sonucundan önce uygunsuz antibiyotik kullanımı | VSP sonucundan sonra uygunsuz antibiyotik kullanımı |
|------------------------------|--|---|
| Ayaktan (n=78) | 15 (%19,2) | 0 |
| Yatan (n=75) | 58 (%77,3) | 9 (%12) |
| KOAH (n=33) | 29 (%87,8) | 5 (%15,1) |
| Hematolojik malignite (n=17) | 13 (%76,4) | 2 (%11,7) |
| Solid malignite (n=7) | 5 (%71,4) | 0 |
| HKHN/renal transplant (n=5) | 1 (%20) | 0 |
| İmmünosupresyon (n=38) | 22 (%57,9) | 3 (%7,9) |
| BTde viral pnömoni (n=35) | 34 (%97,1) | 8 (%22,8) |
| Solunum sıkıntısı (n=36) | 32 (88,9) | 8 (%25) |
| YBÜ gerekliliği (n=11) | 11 (%100) | 7 (%63,6) |
| İnflamatuvar belirteçler | | |
| Prokalsitonin<0,25 ng/ml | 66 (%90,4) | 7 (%77,8) |
| Prokalsitonin 0,25-0,5 ng/ml | 4 (%5,5) | 2 (%22,2) |
| Prokalsitonin >0,5 ng/ml | 3 (%4,1) | 0 |
| CRP<50 mg/dl | 35 (%47,9) | 2 (%22,2) |
| CRP>100 mg/dl | 15 (%20,5) | 5 (%55,5) |

Hasta gruplarında bakteriyel koinfeksiyonu olanlar çıkarılarak uygunsuz antibiyotik kullanımı için her grubun kendi içindeki yüzdesi belirlenmiştir. HKHN:Hematopoietik kök hücre nakli

SS-07

Kliniğimizde Takip Edilen Hastaların Solunum Yolu Hızlı Moleküler Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serenay Aytaç¹, Nazife Duygu Demirbaş¹, Leyla Genç², Banu Bayraktar², Dilek Yıldız Sevgi¹

¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Giriş ve Amaç

Solunum yolu enfeksiyonları, tüm dünyada morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli enfeksiyonlardan biridir. Solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inin viral etkenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Uygun tedaviye başlamak, gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak için sorumlu etkeni erken saptamak, bakteriyel ve viral etkenlerin ayrımını yapmak önemlidir. Multipleks PCR (mPCR) tabanlı paneller, aynı örnekte birden fazla hedef DNA dizisinin amplifiye edilmesi prensibine dayanan, hızlı sonuç veren testlerdir. En sık kullanıldığı alanlardan biri solunum yolu enfeksiyon etkenlerini saptamak olsa da kullanıldığı alanlar ve kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmamızda solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan hastalardan alınan solunum yolu örneklerinde mPCR tabanlı test ile saptanan etkenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda 1 Ağustos 2023-31 Temmuz 2024 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğindeki solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla yatan 150 hastadan alınan solunum yolu mPCR testi değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, solunum yolu mPCR sonuçları ve alındığı mevsim retrospektif olarak incelendi. Örnekler nazofarengeal sürüntü yöntemiyle alınıp hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,3'ü (n=77) kadın, yaş ortalaması 65,19 (min:20-max:102) idi. Hastaların %45,3'ünde (n=68) solunum yolu mPCR testinde etken saptandı. Etken saptanan hastaların %50'si (n=34) kadın, yaş ortalaması 67,41 idi. Pozitif sonuçlanan örneklerin %76,5'inde (n=52) tek etken saptanırken, %23,5'inde (n=16) birden fazla etken saptandı. Pozitif sonuçlanan örneklerin %67,6'sında (n=46) viral etken saptanırken %45,6'sında (n=31) bakteriyel etken, %13,2'sinde (n=9) hem viral hem bakteriyel etken saptandı. En sık saptanan virüsler Human Rhino virüs (n=15) ve Influenza A H1 2009 (n=10), en sık saptanan bakteriyel etkenler Haemophilus influenzae (n=20) ve Streptococcus pneumoniae (n=11) olarak bulundu. Pozitif sonuçlanan örneklerin %41,2'si (n=28) kış mevsiminde alınmıştı.

Tartışma

Solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında mPCR tabanlı panellerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bizim çalışmamızda incelenen örneklerde viral etkenlerin saptanma oranı %67,6 olarak bulunmuştur. Solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan viral etkenlerin, duyarlılığı yüksek, kısa sürede sonuçlanan mPCR testi ile saptanması hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesini ve etkene yönelik uygun izolasyon önlemlerinin alınmasını sağlamıştır. Ancak maliyetli oluşu, deneyimli personel gerektirmesi sebebiyle mPCR testi istenecek uygun hastaların seçilmesi, hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: solunum yolu enfeksiyonu, multipleks pcr, moleküler test

Solunum yolu mPCR testinde saptanan etkenler ve sayıları

| | |
|--------------------------|----|
| Haemophilus influenzae | 20 |
| Human Rhinovirus | 15 |
| Streptococcus pneumoniae | 11 |
| Influenza A H1 2009 | 10 |
| Human Enterovirus | 9 |
| Coronavirus OC43 | 8 |
| Influenza A H3 | 4 |
| Adenovirus | 4 |
| RSV | 3 |
| Mycoplasma pneumoniae | 3 |
| Coronavirus NL63 | 3 |
| SARS CoV-2 | 2 |
| Coronavirus 229E | 1 |
| Parainfluenza virus 3 | 1 |
| Parainfluenza virus 4 | 1 |
| Streptococcus pyogenes | 1 |

SS-08

2023 Yılındaki Kızamık Olgularının İrdelenmesi: Bir Eğitim-Araştırma Hastanesi Deneyimi

Esra Canbolat Ünlü¹, Fatma Bayrak Erdem¹, Yusuf Emre Özdemir¹, Esra Salim Doğdaş¹, Deniz Borcak¹, Nevin Hatipoğlu², Kadriye Kart Yaşar¹

¹SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.H İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

²SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk E.A.H Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Giriş

Kızamık, ateş ve makülopapüler döküntü ile seyreden, aşı ile önlenabilir bulaşıcı bir hastalıktır. Kızamık aşısının uygulanmasıyla beraber hastalığın görülme sıklığı ve ölüm oranları azalmıştır. Ancak son yıllarda aşı uygulamasındaki düzensizlikler, aşı karışıklığı ve düzensiz göçlerle birlikte ülkemizde vaka sayıları artmıştır. Çalışmamızda 2023 yılında hastanemizde doğrulanmış erişkin ve çocuk kızamık vakalarının irdelenmesi amaçlanmıştır

Yöntem

Tek merkezli, retrospektif yürütülen bu çalışmaya Ocak 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında klinik bulguları uyumlu olup, kızamık Ig M ve/veya kızamık polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitif saptanan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik verilerine, klinik bulgularına ve laboratuvar sonuçlarına hastane veri kayıt sistemi üzerinden ulaşılmıştır. Hastalar; yenidoğan (0-2 yaş), çocuk (2-12 yaş), adolesan (12-18 yaş) ve erişkin (>18 yaş) olarak 4 gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 235 hastanın % 54 (n=127)'ü erkek, ortalama yaş $9,9 \pm 12,0$ yıl idi. Hastaların %30,2 (n=71)'si yabancı uyruklu idi. 137 (% 58,3) hasta aşısız; 51 (% 21,7) hastanın ise aşı durumu bilinmiyordu. 76 (%32,3) hastanın indeks olgu ile temas öyküsü mevcuttu. Olguların %99,6'sında (n=234) kızamık PZR pozitifliği, %63,4'ünde (n=149) kızamık Ig M pozitifliği saptandı. 88 (%37,4) hasta kızamık nedeniyle hastaneye yatırılmışken, bu hastaların 4'ünde (%1,7) ölüm izlendi. Hastalarda en sık saptanan bulgular sırasıyla döküntü (%96,2, n=227), ateş (%74,9, n=176) ve öksürük (%70,2, n=165) idi. En sık görülen komplikasyonlar sırasıyla pnömoni (%31,5, n=74), konjonktivit (%24,3, n=57) ve otit (%3,4, n=8) idi. Yaş grupları arasında döküntü dağılımı (p<0,001), ateş (p=0,001), boğaz ağrısı (p<0,001), burun akıntısı (p<0,001), eklem ağrısı (p<0,001), ishal (p<0,001), koplik lekesi (p=0,027) ve lenfadenopati (p=0,047) gibi semptomlar arasında anlamlı fark mevcuttu. Pnömoni (%59,1 vs. %13,4, p<0,001) ve hastane yatış oranı (%69,9 vs. %16,1, p<0,001) da yenidoğanlarda diğer gruplara göre belirgin şekilde fazla idi. Ölen 4 hastanın 3'ü yenidoğan, 1'i ise çocuk yaş grubundaydı (Tablo 1). Laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç

Düzenli aşılama çalışmalarıyla her ne kadar kızamık vakalarında yıllar içerisinde önemli düşüşler görülse de, düzensiz göçlerin ve aşı karışıklığı görüşlerin yayılmasıyla kızamık olgu sayılarında ciddi artışlar tespit edilmiştir. Hafif seyirli bir hastalık olarak kabul edilen kızamığın, özellikle yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ölümlere yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu açıdan toplumun bilgilendirilmesi, özellikle göçmen popülasyonda uygun tarama ve aşılama çalışmalarının uygulanması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kızamık, Kızamık Ig M, Kızamık PZR

Demografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması

| Parametreler | Total (n=235) | 0-2 yaş (n=93) | 2-12 yaş (n=66) | 12-18 yaş (n=26) | >18 yaş (n=50) | p |
|-----------------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|--------|
| Cinsiyet, n (%) | | | | | | |
| Erkek | 127 (54) | 127 (54) | 44 (66,7) | 12 (46,2) | 17 (34) | 0,004 |
| Kadın | 108 (46) | 108 (46) | 22 (33,3) | 14 (53,8) | 33 (66) | |
| Uyruk, n (%) | | | | | | |
| Türk | 164 (69,8) | 62 (66,7) | 32 (48,5) | 20 (76,9) | 50 (100) | 0,004 |
| Yabancı | 71 (30,2) | 31 (33,3) | 34 (51,5) | 6 (23,1) | 0 (0) | |
| Aşı durumu, n (%) | | | | | | |
| Var | 47 (20,0) | 14 (15,1) | 18 (27,3) | 6 (23,1) | 9 (18) | <0,001 |
| Yok | 137 (58,3) | 76 (81,7) | 44 (66,7) | 10 (38,5) | 7 (14) | |
| Bilinmiyor | 51 (21,7) | 3 (3,2) | 4 (6,1) | 10 (38,5) | 34 (68) | |
| Temas öyküsü, n (%) | | | | | | |
| Var | 76 (32,3) | 44 (47,3) | 18 (27,3) | 5 (19,2) | 9 (18) | <0,001 |
| Yok | 159 (67,7) | 49 (52,7) | 48 (72,7) | 21 (80,8) | 41 (82) | |
| Seyahat öyküsü, n (%) | | | | | | |
| Var | 7 (3) | 1 (1,1) | 4 (6,1) | 2 (7,7) | 0 (0) | 0,076 |
| Yok | 228 (97) | 92 (98,9) | 62 (93,9) | 24 (92,3) | 50 (100) | |
| Ateş, n (%) | | | | | | |
| Var | 176 (74,9) | 57 (61,3) | 55 (83,3) | 21 (80,8) | 43 (86,0) | 0,001 |
| Yok | 59 (25,1) | 36 (38,7) | 11 (16,7) | 5 (19,2) | 7 (14,0) | |
| Öksürük, n (%) | | | | | | |
| Var | 165 (70,2) | 65 (69,9) | 50 (75,8) | 21 (80,8) | 29 (58,0) | 0,115 |
| Yok | 70 (29,8) | 28 (30,1) | 16 (24,2) | 5 (19,2) | 21 (42,0) | |
| Boğaz ağrısı, n (%) | | | | | | |
| Var | 23 (9,8) | 3 (3,2) | 7 (10,6) | 7 (26,9) | 17 (34,0) | <0,001 |
| Yok | 201 (90,2) | 90 (96,8) | 59 (89,4) | 19 (73,1) | 33 (66,0) | |
| Burun akıntısı, n (%) | | | | | | |
| Var | 74 (31,5) | 39 (41,9) | 18 (27,3) | 13 (50,0) | 4 (8,0) | <0,001 |
| Yok | 161 (68,5) | 54 (58,1) | 48 (72,7) | 13 (50,0) | 46 (92,0) | |
| Eklem ağrısı, n (%) | | | | | | |
| Var | 14 (6,0) | 0 (0,0) | 2 (3,0) | 4 (15,4) | 8 (16,0) | <0,001 |
| Yok | 221 (94,0) | 93 (100,0) | 64 (97,0) | 22 (84,6) | 42 (84,0) | |
| İshal, n (%) | | | | | | |
| Var | 23 (18,8) | 5 (5,4) | 4 (6,1) | 1 (3,8) | 13 (26) | <0,001 |
| Yok | 212 (90,2) | 88 (94,6) | 62 (93,9) | 25 (96,2) | 37 (74) | |
| Koplik lekesi, n (%) | | | | | | |
| Var | 13 (5,5) | 2 (2,2) | 3 (4,5) | 1 (3,8) | 7 (14,0) | 0,027 |
| Yok | 222 (94,5) | 91 (97,8) | 63 (95,5) | 25 (96,2) | 43 (86,0) | |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

| | | | | | | |
|------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|
| Döküntü, n (%) | | | | | | |
| Var | 21 (8,9) | 5 (5,4) | 9 (13,6) | 4 (15,4) | 3 (6,0) | |
| Kulak arkası | 113 (48,1) | 33 (35,5) | 31 (47,0) | 10 (38,5) | 39 (78,0) | |
| Yüz | 3 (1,3) | 1 (1,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (4,0) | <0,001 |
| Ense | 86 (36,6) | 48 (51,6) | 25 (37,9) | 11 (42,3) | 6 (12,0) | |
| Gövde | 8 (3,4) | 6 (6,5) | 1 (1,5) | 1 (3,8) | 0 (0,0) | |
| Yok | | | | | | |
| Lenfadenopati, n (%) | | | | | | |
| Var | 11 (4,7) | 3 (3,2) | 1 (1,5) | 1 (3,8) | 6 (12,0) | 0,047 |
| Yok | 224 (95,3) | 90 (96,8) | 65 (98,5) | 25 (96,2) | 44 (88,0) | |
| Pnömoni, n (%) | | | | | | |
| Var | 74 (31,5) | 55 (59,1) | 13 (19,7) | 2 (7,7) | 4 (8,0) | <0,001 |
| Yok | 161 (68,5) | 38 (40,9) | 53 (80,3) | 24 (92,3) | 46 (92,0) | |
| Otit, n (%) | | | | | | |
| Var | 8 (3,4) | 5 (5,4) | 1 (1,5) | 1 (3,8) | 1 (2,0) | 0,546 |
| Yok | 227 (96,6) | 88 (94,6) | 65 (98,5) | 25 (96,2) | 49 (98,0) | |
| Konjonktivit, n (%) | | | | | | |
| Var | 57 (24,3) | 21 (22,6) | 17 (25,8) | 10 (38,5) | 9 (18) | 0,246 |
| Yok | 178 (75,7) | 72 (77,4) | 49 (74,2) | 16 (61,5) | 41 (82) | |
| Ensefalit, n (%) | | | | | | |
| Var | 2 (0,9) | 0 (0) | 1 (1,5) | 1 (1,5) | 0 (0) | 0,227 |
| Yok | 233 (99,1) | 93 (100) | 65 (98,5) | 65 (98,5) | 50 (100) | |
| Artrit, n (%) | | | | | | |
| Var | 2 (0,9) | 0 (0) | 1 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0,542 |
| Yok | 231 (99,1) | 93 (100) | 65 (98,5) | 26 (100) | 50 (100) | |
| Hastaneye yatış, n (%) | | | | | | |
| Var | 88 (37,4) | 65 (69,9) | 13 (19,7) | 3 (11,5) | 7 (14) | <0,001 |
| Yok | 147 (62,6) | 28 (30,1) | 53 (80,3) | 23 (88,5) | 43 (86) | |
| Ölüm, n (%) | | | | | | |
| Var | 4 (1,7) | 3 (3,2) | 1 (1,5) | 0 (0) | 0 (0) | 0,454 |
| Yok | 231 (98,3) | 90 (96,8) | 65 (98,5) | 26 (100) | 50 (100) | |

Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

| Parametreler | Total (n=235) | 0-2 yaş (n=93) | 2-12 yaş (n=66) | 12-18 yaş (n=26) | >18 yaş (n=50) | p |
|-----------------|---------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|--------|
| Lökosit sayısı | 7266 ± 3963 | 9786±4133 | 5822 ± 3403 | 5513 ± 2094 | 5084 ± 1732 | <0,005 |
| Nötrofil sayısı | 3882 ± 2344 | 4196 ± 2698 | 3630 ± 2393 | 4021 ± 1827 | 3541 ± 1644 | 0,415 |
| Lenfosit sayısı | 2772 ± 2440 | 4736 ± 2534 | 1703 ± 1221 | 1158 ± 886 | 1112 ± 593 | <0,005 |
| NLR | 2,64 ± 2,48 | 1,27 ± 1,44 | 2,75 ± 1,96 | 4,73 ± 2,79 | 4,16 ± 2,91 | <0,005 |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

| | | | | | | |
|-------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| Trombosit sayısı | 290995 ±147187 | 396611 ± 156905 | 254305 ± 92238 | 176523 ± 51789 | 191895 ± 60250 | <0,005 |
| PLR | 166 ± 118 | 111 ± 84 | 203 ± 136 | 196 ± 83 | 213 ± 121 | <0,005 |
| Üre | 20 ± 9 | 16 ± 9 | 20 ± 7 | 24 ± 7 | 25 ± 11 | <0,005 |
| Kreatinin | 0,46 ± 0,23 | 0,26 ± 0,09 | 0,43 ± 0,10 | 0,79 ± 0,13 | 0,74 ± 0,14 | <0,005 |
| AST | 64 ± 76 | 51 ± 24 | 54 ± 47 | 61 ± 54 | 102 ± 141 | 0,566 |
| ALT | 50 ± 86 | 29 ± 20 | 24 ± 26 | 51 ± 58 | 120 ± 159 | <0,005 |
| CRP | 27 ± 46 | 11 ± 17 | 36 ± 65 | 34 ± 39 | 27 ± 46 | <0,005 |
| Kızamık IgM n (%) | 149 (63,4) | 56 (60,2) | 54 (81,8) | 13 (50,0) | 26 (52,0) | 0,007 |
| Kızamık IgG n (%) | 22 (23,7) | 22 (23,7) | 19 (28,8) | 9 (34,6) | 38 (76,0) | <0,001 |
| Kızamık PZR n (%) | 234 (99,6) | 93 (100,0) | 66 (100,0) | 26 (100,0) | 49 (98,0) | 0,294 |

SS-09

Batı Nil Virüsü kaynaklı Nöroinvaziv hastalık tablosu gelişen olguların değerlendirilmesi

Meryem Şahin Özdemir, Esra Fersan, Ali Okay Elibol, **Burak Kendir**, Berna Karaismailoğlu, Ramazan Korkusuz, Meliha Meriç Koç, Özlem Altuntaş Aydın

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Amaç

Batı Nil virusu (BNV), Flaviviridae ailesinin bir üyesi olup, Arbovirus ensefalitlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. BNV infeksiyonlarının yaklaşık %80'inin asemptomatik olduğu, %1'inden azının ise nöroinvaziv hastalık oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu araştırmada, serolojik olarak ve/veya BNV Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile doğrulanmış nöroinvaziv BNV olgularının demografik özelliklerinin, laboratuvar parametrelerinin ve klinik sonuçlarının sunulması amaçlandı.

Gereç-Yöntem

Merkezimizde 2024 Temmuz-Ağustos aylarında klinik bulguları meningoensefalit ile uyumlu olan ve BNV serolojik ve/veya PZR pozitifliği ile tanısı doğrulanmış 18 yaş ve üzeri olgular dahil edilmiştir. Hastalara ait epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 5 hastanın %60'ı (n=3) kadın, ortanca yaş 60 yıl idi. Üç hastada eşlik eden komorbidite mevcut değilken iki hastada diyabet saptandı. Hastaların 2'si Küçükçekmece, 2'si Avcılar ve 1'i Başakşehir'de olmak üzere tamamı İstanbul'da ikamet etmekteydi. En sık saptanan bulgular sırasıyla; bilinç değişikliği (%100, n=5/5), baş ağrısı (%80, n=4/5), ense sertliği (%60, n=3/5), ateş (%60, n=3/5), kusma (%40, n=2/5) ve karın ağrısı (%40, n=2/5). Hiçbir olguda döküntü saptanmadı. Olguların sadece 1'inde manyetik rezonans görüntüleme ensefalit bulgusu mevcuttu. Median BOS (Beyin omurilik sıvısı) glukozu 65 mg/dl, BOS proteini 1346 mg/L, BOS/Kan glukozu 0.54, lökosit sayısı 86 / μ l, nötrofil yüzdesi 12.5, lenfosit yüzdesi 87.5 idi. Tüm olgularda kan da Batı Nil IFA (İndirek Floresan Antikor) IgM/IgG pozitif iken, BNV PZR negatif idi. Bir olguda BOS' da BNV PZR gönderildi ve pozitif olarak sonuçlandı. İdrarda BNV PZR gönderilen üç olgunun biri pozitif saptandı. Hastaların laboratuvar parametreleri Tablo 1'de sunulmuştur. Takiplerinde 2 olguda yoğun bakım ihtiyacı gelişti. Dört hasta şifa ile taburcu edilirken 1 hastanın yoğun bakım ünitesinde tedavisine devam etmektedir.

Sonuç

Küresel iklim değişiklikleri nedeniyle birçok infeksiyöz patojenin yaşam döngüsünden yer alan hayvanların yaşam bölgelerindeki değişiklikler bazı infeksiyöz hastalıkların endemik olmayan bölgelerde de görülmesine yol açmaktadır. BNV'nin ana konağı olan yabancıl kuşlarının göç yolları arasında ülkemizde bulunması ve culex cinsi sivrisineklerin de ülkemizde yer edinmeye başlamasıyla birlikte BNV yaşam döngüsü tamamlanmış ve insan olguları bildirilmeye başlanmıştır. Bu nedenle, özellikle yaz aylarında rutin tanısal testler ile tanı konulamayan meningoensefalit olgularında endemik maruziyet bulunmasa dahi mutlaka BNV için ileri tetkik yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Batı Nil Virüsü, ensefalit, menenjit

Nöroinvasiv BNV olgularının demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri

| | Hasta 1 | Hasta 2 | Hasta 3 | Hasta 4 | Hasta 5 |
|-------------------------------|--|---|---|---|-------------------------------------|
| Yaş | 34 | 60 | 82 | 43 | 87 |
| Cinsiyet | Erkek | Kadın | Erkek | Kadın | Kadın |
| Komorbidite | - | DM | - | - | DM / HT |
| İkamet yeri | Avcılar | Küçükçekmece | Küçükçekmece | Avcılar | Başakşehir |
| Semptom ve Bulgular | başağrısı bilinç değişikliği ateş ense sertliği konjunktivit | başağrısı bilinç değişikliği ateş ense sertliği karın ağrısı kusma | başağrısı bilinç değişikliği karın ağrısı | başağrısı bilinç değişikliği ateş nöbet kusma | bilinç değişikliği ense sertliği |
| GKS | 14 | 12 | 14 | 13 | 8 |
| BOS Protein (mg/L) | 2519 | 1196 | 1346 | 340 | 1641 |
| BOS Glukoz (mg/dL) | 51 | 59 | 65 | 80 | 65 |
| BOS WBC (/µl) | 160 | 226 | 86 | 72 | 33 |
| BOS PMN % | 12.5 | 12 | 11.7 | 27.8 | 21.2 |
| BOS MN % | 87.5 | 88 | 88.3 | 72.2 | 78.8 |
| BOS Glukoz/Kan Glukoz | 0.49 | 0.54 | 0.55 | 0.72 | 0.62 |
| BOS BNV PZR | - | - | - | - | pozitif |
| Kan BNV PZR | negatif | negatif | negatif | negatif | negatif |
| İdrar BNV PZR | - | - | negatif | negatif | pozitif |
| Serum IFA IgM/IgG | pozitif/pozitif | pozitif/pozitif | pozitif/pozitif | pozitif/pozitif | pozitif/pozitif |
| Lökosit (10 ⁶ /L) | 15130 | 18500 | 8600 | 9770 | 12830 |
| Nötrofil (10 ⁶ /L) | 9740 | 15100 | 6370 | 8100 | 11230 |
| Lenfosit (10 ⁶ /L) | 3800 | 1860 | 1330 | 1370 | 820 |
| CRP (mg/L) | 15 | 156 | 13 | 68 | 26 |
| Prokalsitonin (ng/mL) | 0.06 | 0.04 | 0.24 | 0.17 | 0.25 |
| ALT/AST (U/L) | 14/17 | 11/15 | 20/36 | 13/16 | 41/32 |
| LDH (U/L) | 229 | 282 | 269 | 284 | 213 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.93 | 0.61 | 0.73 | 0.5 | 1.08 |
| MR'da ensefalit bulgusu | yok | var | yok | yok | - |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

| | | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| GKS- Klinik yatışının kaçınıcı günü düzeldi | 1 | 3 | 2 | 2 | 18 |
| YBÜ takip ihtiyacı | olmadı | olmadı | olmadı | oldu | oldu |
| Toplam hastane yatış günü | 12 | 20 | 17 | 12 | 27 (devam ediyor) |
| Sonlanım | şifa ile taburcu | şifa ile taburcu | şifa ile taburcu | şifa ile taburcu | takip devam ediyor |

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

POSTER BİLDİRİ ÖZETLERİ

P-01

Geriatrik Bir Hastada Zona ve Varisella Zoster Ensefaliti Birlikteliği: Olgu Sunumu

Hanife Miraç Mavi, Ahmet Furkan Şentürk, Zülal Nur Turan Ersöz, Emincan Erkan, Özge Özgen Top

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Zona olarak da bilinen herpes zoster, suçiçeği sırasında duyuş ganglionlara yerleşerek latent kalan varisella zoster virüsün (VZV) reaktivasyonundan kaynaklanır. Zona gelişme riski hücresel bağışıklığın azalmasına bağlı 50 yaş üzeri ve immüsupresif hastalarda önemli ölçüde artar. Ensefalit ise zonanın nadir görülen fakat ciddi seyirli bir santral sinir sistemi komplikasyonudur. Bu bildiri de zona ve varisella zoster ensefalitinin birlikte görüldüğü geriatrik bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Bilinen demans ve diyabetes mellitusu olan 84 yaşındaki erkek hasta sırtında 3 gündür olan yanma, batma, ağrı ile seyreden döküntüler ile dermatoloji polikliniğine başvurmuş. Torakal dermatomal yerleşimli veziküler lezyonları nedeni ile zona düşünülerek valasiklovir 3x1 gram oral tedavi başlanmış. Tedavinin ilk gününde dengeşizlik, yataktan düşme, anlamsız konuşma, çevreyle iletişimde azalma nedeniyle acil servise getirilmiş. Ateş, baş ağrısı, kusma olmamış. Beyin bilgisayarlı tomografide akut patoloji saptanmamış. Acil serviste tarafımızca değerlendirilen hastanın bilinci açık fakat oryantasyon kooperasyonu kısıtlıydı. Fizik muayenede meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Sağ pektoral bölgeden skapular bölgeye yayılan eritemli veziküler lezyonları mevcuttu. Zona ve yeni gelişen bilinç değişikliği nedeniyle tarafımızca herpes zoster ensefaliti düşünülerek lomber ponksiyon (LP) yapılması sonrasında intravenöz (iv) asiklovir 3x10 mg/kg başlanması önerildi. Yapılan LP'de beyin omurilik sıvısı (BOS) glukozu 95 mg/dL, eş zamanlı kan glukozu 155 mg/dL, BOS proteini 60 mg/dL, BOS laktatı 4 mMol/L, hücre sayımında 162 mononükleer hücre/uL (%85) 27 polimorfonükleer hücre/uL (%15) eritrosit 321 hücre/mm³ saptandı. BOS gram boyamada bakteri lökosit görülmedi. Beyin MR'da patolojik kontrast tutulumu izlenmedi. EEG'de orta derecede diffüz serebral disfonksiyon izlendi. Hasta viral ensefalit ön tanısı ile enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Acil serviste gönderilen BOS meningoensefalit hızlı test panelinde VZV PCR pozitif saptandı. BOS kültüründe üreme olmadı. Döküntüler için fusidik asitli krem ve yaş pansuman uygulandı. Ağrıları nedeniyle gabapentin başlandı. Takipte mental durumu tamamen normale dönen hastanın asiklovir tedavisi 12. gününde kesilerek taburcu edildi.

Sonuç

VZV ensefalitinde hastalar ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet ve bilinç değişikliği gibi bulgularla başvurabilmektedir. Hastamızda zona düşündüren döküntüler nedeni ile VZV ensefalitinden şüphelenilmiştir. Ensefalit genellikle döküntüden sonraki günler içinde deliryumla ortaya çıkmakla birlikte, döküntüden önce de görülebilmektedir. %5-20 arasında değişen mortalite oranlarına ve hayatta kalanların %15'inden fazlasında nörolojik sekele yol açabilmektedir. Bu nedenle ileri yaşta mental durum değişikliği ile başvuran ve dermatomal döküntüsü olan hastalarda VZV ensefaliti gibi santral sinir sistemi komplikasyonları akılda bulundurularak tanı ve tedavide hızlı davranmak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ensefalit, geriatri, varisella zoster, zona

Şekil-1



Torakal dermatomda yerleşen veziküler lezyonlar

Şekil-2



Torakal dermatomda yerleşen veziküler lezyonlar

P-02

Temozolomid Tedavisi Sonrasında Sitomegalovirüs Enfeksiyonu Gelişen İki Olgu

Fatma Betül Altın, Mehmet Yıldız, Fulya Şen, Özge Özgen Top, Yeşim Yıldız, Pınar Aysert Yıldız, Murat Dizbay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Temozolomid, uzun süreli myelotoksik etkileri olan alkilleyici kemoterapötik ajandır. Bu yan etki sebebiyle fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Literatürde, bu tedaviyi alan az sayıda hastada sitomegalovirüs(CMV) enfeksiyonu enfeksiyonu gelişmiştir. Bu nedenle risk faktörleri yeterli düzeyde değerlendirilememiş, rutin profilaksi önerisi yapılmamıştır. Temozolomid alan hastalarda lenfosit sayısı ve CMV antijenemi takibinin önemi vurgulansa da takip şeması oluşturulmamıştır. Temozolomid ilişkili CMV enfeksiyonuyla takip ettiğimiz iki olguyu literatüre katkı amacıyla sunuyoruz.

40 yaşında kadın hasta, diffüz astrositom nedeniyle temozolomid kullanmaktaymış. Hastanın temozolomid tedavisinin 4. Haftasında ağız içinde beyaz plaklar ve yutma güçlüğü yakınması gelişmiş. Endoskopi yapılamayan hastaya, ampirik candida özofajiti ve herpes özofajitine yönelik tedavi verilmiş. Bu tedavilere yanıt alınamayan ve kanda CMV DNA yüksek kopya saptanan hastaya, CMV özofajiti tanısı konulmuş. Hastada 35 günlük gansiklovir tedavisi ile kür sağlanmış. Tedavi bitiminden 2 hafta sonra, CMV viremisi saptanmış. Hastaya 6 hafta valgansiklovir tedavisi verilmiş. Tedavi sonlanımına kanda CMV DNA ölçümüne göre karar verilmiş. Sonraki 6 aylık süreçte, Enfeksiyon Hastalıklarına başvurusu olmamış. Bu olgumuz temozolomid ile ilişkilendirilen CMV özofajitinin, literatürdeki ilk örneğidir.

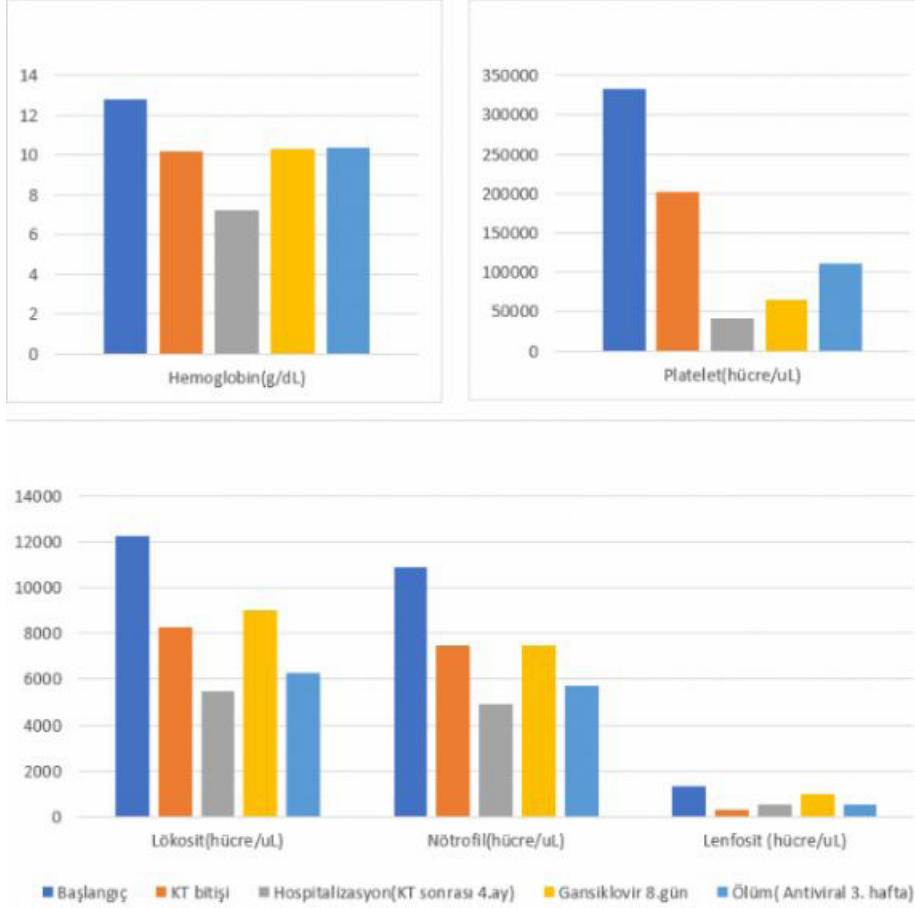
60 yaşında kadın hasta, glioblastoma multiforme(GBM) nedeniyle temozolomid tedavisi almış. Tedavi bitiminden 4 ay sonra, bilinç durumunda kötüleşme nedeni ile hospitalize edilmiş. Geçirdiği kitle eksizyon cerrahisinin insizyon hattında BOS akıntısı saptanmış. Hastaya bakteriyel menenjite yönelik tedavi başlanmış. Kanda CMV DNA yüksek kopya saptanması ve BOS'tan çalışılan PCR temelli viral panelde CMV pozitif olması üzerine CMV ensefaliti kabul edilmiş. Hastaya 8 gün gansiklovir, 15 gün valgansiklovir verilmiş. Valgansiklovir aldığı sürede araya giren sağlık bakım ilişkili enfeksiyon nedeniyle hospitalize takip edilmiş. Yeterli süre alması nedeniyle antiviral tedavisi kesilmesi planlanan hastada, CMV dışı nedenlerle ilişkili ölüm gözlenmiş. Bu olgumuz temozolomid ile ilişkilendirilen CMV ensefalitinin, literatürdeki ilk örneğidir.

CMV enfeksiyonun sonuçlar üzerine olumsuz etkisi düşünüldüğünde, temozolomid kullanan hastalarda klinik değerlendirme önemlidir.

Anahtar Kelimeler: lenfopeni, sitomegalovirüs enfeksiyonu, steroid, temozolomid

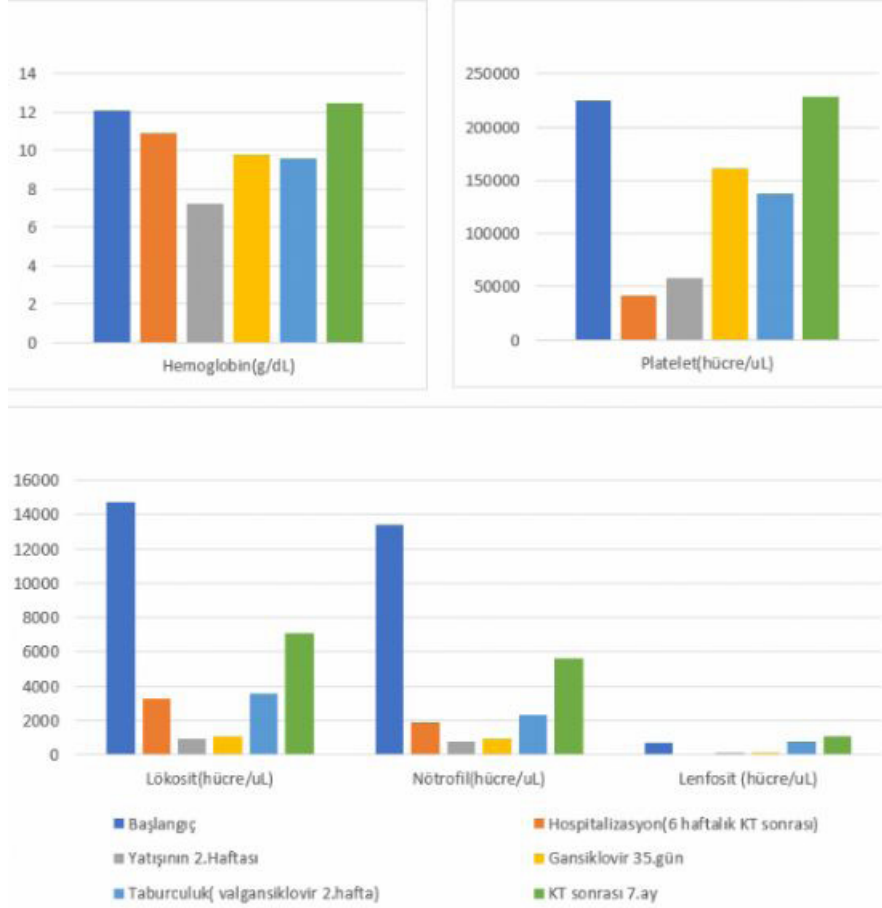
CMV ensefaliti gelişen hastada tam kan sayımı sonuçları

TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI(OLGU2)



CMV özofajiti gelişen hastada tam kan sayımı sonuçları

TAM KAN SAYIMI SONUÇLARI(OLGUY)



P-03

Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği, Hepatit A ve B Virüslerinin Sağlık Çalışanlarında Seroepidemiolojisi: Türkiye'den Kesitsel Çalışma

Nilgün Altın, Tülay Ünver Ulusoy, Yunus Gürbüz, Gülnur Kul, Fatma Şanlı, Eda Çolak, Hilal Akman, Gönül Çiçek Şentürk, Emin Ediz Tütüncü

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kl mikrobiyoloji, Ankara

Amaç

Sağlık çalışanları aşıyla önlenabilir hastalıklar için risk altında olan kişilerdir. Çalışmamızın amacı; bu kişilerde hepatit A ve B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği virüslerine karşı bağışıklama durumlarının seroprevalansını belirlemek, yaş ve cinsiyete göre değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Kasım 2023- Mayıs 2024 tarihleri arasında Ankara Etlik Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği'ne, aşıyla önlenilen bulaşıcı hastalıkların taranması amacıyla başvuran, semptom tariflemeyen, 18 yaş üstü, 2409 sağlık çalışanı dahil edilmiştir.

Bulgular

Anti HBs %74,17, anti HAV %31,48, kızamık IgG %64,36, kızamıkçık IgG %95,9, kabakulakIgG %72,22, su çiçeği IgG %86,28 pozitif bulunmuştur. HBsAg, anti-HAV, kabakulak Ig G ve kızamık Ig G pozitif olanların yaş ortancası daha yüksek saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.025$, $p<0.001$). Kadınlarda anti-HBs ve kabakulak Ig G pozitifliği daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Sonuç

Düşük seropozitiflik oranlarını ağırlıklı olarak genç yaş grubu çalışanlarda tespit ettiğimiz anti HAV ve kızamık IgG için aşılama oldukça önemlidir. Bölgesel süveyans verileri gözönüne alınarak aşılama programları oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aşıyla önlenilen hastalıklar, bağışıklama, sağlık çalışanları, seroprevalans

P-04

Kronik Hepatit C Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkez Deneyimi

Banu Çiçek Aktaş, Özlem Gül

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

Amaç

Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, tedavi edilmediği takdirde karaciğer kanseri ve sirozu gibi komplikasyonlara yol açabildiğinden önemini korumaktadır. Tedavide direkt etkili antivirallerin (DEA) kullanılmaya başlaması ile yüksek kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları bildirilmesi umut vericidir. Bu çalışmada merkezimizde yeni nesil DEA'lar ile tedavi edilen kronik HCV enfeksiyonu tanılı hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 01.01.2018-13.06.2024 tarihleri arasında kronik HCV enfeksiyonu tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastalar dahil edildi. Bu zaman aralığında Glekaprevir/Pibrentasvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir tedavileri başlanan hastalar belirlendi. Tedavi süresini tamamlamayan, ilaç uyumu olmayan hastalar ve sosyal güvencesi olmaması sebebiyle yurt dışından ilaç temin eden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tedavi öyküleri, koinfeksiyon varlığı, HCV genotipleri, kullanılan tedaviler ve tedavi süreleri, tedavi öncesi, tedavinin dördüncü haftası ve tedavi sonundaki alanin aminotransferaz (ALT) aspartat aminotransferaz (AST), platelet (PLT) değerleri ve HCV RNA sonuçları değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 14'ü kadın, 19'u erkek toplamda 33 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 56.7, yaş aralığı 23-90 idi. İki hastada daha önce tedavi alma öyküsü mevcuttu, diğer hastalar tedavi naiv idi. Siroz bulgusu olan hasta yoktu. Bir hastada HIV koinfeksiyonu, bir hastada da HBV koinfeksiyonu saptandı. Hastaların üçü genotip 3, beşi genotip 1a, 18'i genotip 1b şeklinde idi, yedi hastaya genotip bakılmadı. Hastaların 28'i Glekaprevir/Pibrentasvir sekiz hafta süre ile, üçü Ledipasvir/Sofosbuvir 24 hafta süre ile, ikisi Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir sekiz hafta süre kullanmış idi. Hastaların takibi süresince bir hastada bulantı, iki hastada halsizlik istenmeyen etki olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi 23 hastada ALT değeri normal sınırın üzerinde iken, tedavinin dördüncü haftasında sadece üç hastada ALT normal sınırın üzerinde idi. Tedavi süresi sonunda ise hastaların tümünde ALT'nin normal aralığa gerilediği görüldü. Bir hastada tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA 70/kopya idi. 32 hastada tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA negatifliği saptanmıştı ve tedavi süresi sonunda tüm hastalarda HCV RNA negatifliğinin saptandığı görüldü. Tedavi sonrası 24. hafta verilerine ulaşılabilen 13 hastada kalıcı viroloji yanıt oranı (KVY 24) %100 idi.

Sonuç

DEA ilaçlar kullanımı kolay, yan etkisi düşük ve etkinliği yüksek ilaçlardır. Tedavi sonrası hastaların tümünde biyokimyasal parametrelerde düzelme izlenmiş olup literatür ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da DEA ile tedavi sonrası virolojik yanıt oranları yüksek saptanmıştır. 24. Haftalık tedavi süresini tamamlayan hastalarda KVY oranı %100 olarak saptanmış olup, uzun vadedeki KVY sonuçlarını görmek için çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: direkt etkili antiviraller, kalıcı viroloji yanıt, kronik hepatit C

P-05

Bir Üniversite Hastanesinde Göreve Başlayacak İntörn Hekimlerin Bulaşıcı Hastalık Ve Serolojik Bağışıklık Profiline İncelenmesi

Tuba Sena Karaçesme, Esra Tanyel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

Amaç

Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesinde intörn hekim olarak göreve başlayacak tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin Hepatit B, Hepatit C, HIV, Kızamık, Rubella, Kabakulak ve Varicella Zoster Virüsü (VZV) serolojik durumlarının işe giriş muayenelerinden elde edilen verilerle değerlendirilmesidir.

Yöntem

Temmuz 2024 - Temmuz 2025 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesinde göreve başlayacak intörn hekimlerin işe giriş muayeneleri kapsamında yapılan viral hastalık serolojisi verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya toplam 310 öğrenci dahil edildi. Serum örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, anti-Kabakulak IgG, anti-Rubella IgG, anti-Kızamık IgG ve anti-VZV IgG testleri yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 310 öğrencinin yaş ortalaması 23,8 yıldır. Öğrencilerin 166'sı (%53,5) kadın, 33'ü (%10,6) yabancı uyruklu idi. Bir öğrencide HBsAg pozitif bulundu. Anti-HBs negatif olan öğrenci sayısı 94 (%30,7) idi. Bunlardan 6'sı (%6,3) HBV aşısı rutin aşı programına alınmadan önce doğan kişilerdi. Hiçbir öğrencide anti-HCV veya anti-HIV pozitifliği saptanmadı. Anti-Kızamık IgG negatif olanların sayısı 138 (%53,2) idi ve bunların %5,1'i yabancı uyruklu idi. Anti-Kabakulak IgG negatif olanların sayısı 37 (%25,8) idi ve bunların %5,5'i yabancı uyruklu idi. Anti-VZV IgG verisi mevcut olan 133 öğrenciden test sonucu pozitif olanların sayısı 126 (%94,7) idi. Anti-Rubella IgG sonucu negatif olanların sayısı 6'ydı (%2) ve bunların %10'u yabancı uyruklu idi.

Sonuç

Sağlık çalışanları, kesici delici alet yaralanmaları ve enfekte vücut sıvıları ile temas açısından yüksek riskli gruptur. Çalışma hayatına başlamadan önce yapılacak taramalar sayesinde, aşı ile önlenilebilir hastalıklar bakımından seronegatif olan bireylerin aşılama sağlanabilir. Solunum yolu ile bulaşan kızamık virüsüne karşı bağışıklık oranlarının düşük olması, buna karşılık KKK (Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık) aşısının diğer iki bileşeni olan Kabakulak ve Rubella'ya karşı bağışıklık oranlarının belirgin şekilde yüksek olması, taramaların Anti-Kızamık IgG ile yapılması ve negatif olanların aşılama oranlarının daha maliyet etkin bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Öğrencilerin tamamının HCV ve HIV açısından seronegatif olması sevindiricidir. Anti-HBs negatifliğinin %30,7 olması, ve negatiflerin çoğunluğunu yabancı uyruklu olmayan kişilerin oluşturması, toplumumuzda HBV seroprevalansının (%4,57) dünya ortalamasına göre daha yüksek olduğu (%3,5) göz önünde bulundurulduğunda, bulaş açısından yüksek riskli gruplardan biri olan sağlık çalışanlarının taramasının ve aşılama oranlarının önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: HBV bağışıklama, özel hasta gruplarında aşılama, sağlık çalışanlarında aşılama

Tablo 1. Tetkik sayıları ve sonuçları

Tablo 1. Tetkik sayıları ve sonuçları

| | <u>Pozitif</u> | <u>Negatif</u> | <u>Toplam</u> |
|---------------------------|----------------|----------------|---------------|
| <u>HBsAg</u> | 1 | 307 | 308 |
| <u>Anti-HBs</u> | 212 | 94 | 306 |
| <u>Anti-HCV</u> | 0 | 307 | 307 |
| <u>Anti-HIV</u> | 0 | 309 | 309 |
| <u>Anti-VZV IgG</u> | 126 | 7 | 133 |
| <u>Anti-Kızamık IgG</u> | 121 | 138 | 259 |
| <u>Anti-Rubella IgG</u> | 301 | 6 | 307 |
| <u>Anti-Kabakulak IgG</u> | 106 | 37 | 143 |

P-06

HBV İnfeksiyonunda Tedavi Başlarken HBVDNA Değeri Bir Kriter Olmalı Mı? On Dört Olgunun Değerlendirilmesi

Barış Manavlı, Petek Konya, Neşe Demirtürk

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, önemli morbidite ve mortalite oranları ile küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik hepatit B tedavisinin birincil amacı; hastaların yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini artırmak ve hepatoselüler karsinom ya da karaciğer yetmezliği gelişimi gibi komplikasyonları engellemektir. Kronik Hepatit B li hastalarda tedavi kararı verirken viral yük ve karaciğer histolojisi en önemli iki kriterdir. Güncel rehberlerde HBeAg negatif ve HBV DNA değerleri 2000 İÜ/ml sınırının üzerinde olan hastalarda, karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi tedaviye başlanmasında ana kriterlerden biridir. Yaşı 40'ın üzerinde olan, aile öyküsü olan, takiplerinde ALT değeri üst sınırın iki katından fazla yüksek seyreden hastalarda HBVDNA eşik değerinin altında bile olsa karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi önerilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde Kronik Hepatit B enfeksiyonu tanısı ile takip edilen, HBVDNA düzeyi <2000 IU/ml olmasına rağmen karaciğer histolojisini değerlendirmek için endikasyonu olan 14 hasta değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

Hastaların 9'u kadın, 5 tanesi erkekti. Hastaların tamamında HBsAg (+), AntiHBs (-), HBeAg (-), AntiHBe (+), AntiHBcIgG (+), AntiHCV(-), AntiHDV(-) saptandı. Hastaların ortalama yaşı 50,14±13,5 (32-72) olarak saptandı. Hastalara düşük HBVDNA düzeylerine rağmen biyopsi ile histolojik değerlendirme yapma nedenleri incelendiğinde, 5 tanesinin 40 yaşın üzerine olduğu ve aile öyküsü olduğu, 3 tanesinde ALT düzeylerinin 2 kat ve daha yüksek olduğu ve tamamında HBVDNA'nın dalgalı seyir gösterdiği görüldü. Hastaların %50'si (n=7) 10 yıldan uzun zamandır Hepatit B enfeksiyonu nedeniyle takipliyken, %14,3'ü (n=2) 3 yıl ve daha üzeri, %35.7'si (n=5) ise 1 yıldan az zamandır takip edilmekteydi. Hastaların biyopsi sonuçları incelendiğinde, 3 (%27,2) hastanın İSHAK skorunun 6 ve üzerinde olduğu ve orta inflamasyon gösterdiği, diğer hastaların İSHAK skoruna göre hafif inflamasyon gösterdiği görüldü. Fibrozis değerlendirmesinde 5 (%35.7) hastanın fibrozis evre 3/6, 9 (%64,2) hastanın ise fibrozis evre 2/6 olduğu tespit edildi ve hastaların tümüne antiviral tedavi başlandı.

SONUÇ

Çalışmamızda viral yükü düşük olmasına rağmen biyopsi yapılan hastalarımızın tamamında fibrozis düzeyleri 2 ve üstünde bulunmuştur. Düşük viral yüke sahip de olsa HBVDNA'sı negatif olmayan hastaların takiplerinde sirotik seyredebileceği bilinmektedir. Dolayısıyla HBVDNA'sı saptanabilir düzeyde olan, 40 yaş üzerinde olan, ALT yüksekliği ve aile öyküsü olan hastalara histopatolojik değerlendirme yapılması erken tanı ve tedavi için önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fibrozis, HBV DNA, Kronik Hepatit B

P-07

KKK Aşısı Sonrası Gelişen Kabakulak Olguları

Sevgi Akdağ Sezgin, İrem Akdemir, Ezgi Gülten, Güle Çınar, Elif Sarıcaoğlu, Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Ankara

GİRİŞ

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (KKK) ağır sekillere ve ölüme yol açabilen, aşı ile önlenabilir bulaşıcı hastalıklardır. Bu hastalıkların önlenmesinde kullanılan KKK aşıları, canlı-atenüe aşılar olup ülkemizde çocukluk aşı takviminde iki doz aşı uygulaması yer almaktadır. Erişkin hastalarda da özellikle de sağlık çalışanları gibi temas riski yüksek kişiler de gereklilik durumunda aşılanmaktadır.

KKK aşı uygulaması ile bazı yan etkiler gelişebilmektedir. Aşı yerinde lokal reaksiyonlar, ateş, artrit, artralji, lenfadenopati ve de döküntüler bu yan etkilerin başlıcalarıdır. Daha nadir olarak; parotit, orşit, aseptik menenjit, trombositopeni ve ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Bu olgu sunumunda sağlık çalışanlarına uygulanan aşılar (Tresivac®, "Serum Institute of India", Hindistan) sonrası gelişen iki parotit olgusu değerlendirilmiştir.

OLGU-1

25 yaşında kadın hekim hasta, araştırma görevlisi olarak işe başladığında başlayışta bakılan Kızamık Ig G negatif olup aşılama programına alınmış olup ilk KKK aşı uygulamasından 14. gün sonra yutkunma, yemek yeme ile parotis bezinde ağrı ve ateş şikayeti olması üzerine başvurdu. Hastanın bu dönemde bakılan Anti-kabakulak Ig M pozitif olarak saptandı. Hastaya parotis bezine yönelik olarak yapılan USG sonucu da parotit lehine sonuçlandı ve Kabakulak tanısı konuldu.

OLGU-2

25 yaşında kadın hasta, hekim, idiopatik üveit olup adalimumab kullanmakta araştırma görevlisi olarak işe başladığı dönemde bakılan Kızamık Ig G negatif olup aşılama programına alındı ilk aşı dozundan 15 gün sonra hastada kulak ağrısı başlamış ve sonrasında yutkunma, yemek yeme ile parotis bezinde ağrı ve ateş şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hasta Anti-kabakulak Ig M pozitifliği ile kabakulak tanısı aldı.

Sonuç

Aşı uygulamaları sonrası gelişen bu kabakulak enfeksiyonu tablolarında hastalık için spesifik bir tedavi önerisi olmadığı için olgular olası komplikasyonlar açısından yakın takip ile izlenmiş ve de izole edilmişlerdir. Ek komplikasyon gelişmeyen olgulardan kaynaklı bir sekonder bulaş da yaşanmamıştır. Benzer tablolar ile ilgili literatür incelendiğinde hem ülkemizde hem de dünya genelinde benzer olgu sunumları bulunmaktadır. Aşı sonrası enfeksiyon gelişme olasılığı aşının özelliklerine ve içindeki suşlara bağlı olarak da değişebilmektedir. Bu nedenle özellikle erişkin hasta grubunda uygulanan aşılarla ve de kitlesel aşı uygulamalarında ideal aşı ile bağışıklama sağlanması çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: aşılama, bağışıklama, kabakulak, virüs

P-08

Tedaviye Yanıt Alınamayan Ülseratif Kolit Hastasında Sitomegalovirüs Kolutu

İbrahim Keskin¹, Şaban İncecik¹, Beyza Nur Aydın Keskin², Yasin Esmer¹, Fatih Dilce¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Van

²SBÜ. Van Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Van

Amaç

Herpesviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsü olan Sitomegalovirüs (CMV), genel popülasyonda yaygın görülen bir viral enfeksiyondur. İmmünitesi sağlam olan kişilerde CMV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik izlenmektedir. Ülseratif kolit (ÜK) tanılı hastaların tedavisinde olan immünoşüpresifler nedeniyle CMV enfeksiyonu açısından risk taşımaktadırlar. Biz de ÜK tanılı kombine immünoşüpresif kullanımı sonrası gelişen CMV koliti vakamızı anlatmayı amaçladık.

Olgu

Bilinen 8 yıldır ÜK tanılı 44 yaşında erkek hasta mesalazin ve azatioprin tedavileri almakta iken, son 2 yıldır artan, günde 11-12 defa olan, kanlı sulu ishali nedeni ile tanısız amaçlı yapılan endoskopide multipl polip satanması üzerine polipektomi işlemi yapılmış. Tedaviye infliximab eklenmiş. Biyopsi sonucu eksülse inflamaturar psödopolip fragmanları, CMV multipl odakta pozitif saptandı şeklinde raporlanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastanın polipektomi sonrası kanlı dışkılaması kesildiği ve günde 3 defa gaita çıkışı olduğu klinik olarak rahatladığı öğrenildi. Gönderilen CMV İGG pozitif, CMV İGM negatif, CMV PCR(3 defa bakıldı) sonucu negatif sonuçlandı. Patolojik tanı üzerine yatışı yapılarak 2x5mg/kg İV gansiklovir tedavisi başlandı. İnfliximab kullanan hastaya ppd yapıldı 0 mm ölçüldü. Gastroenteroloji görüşü alınarak azotioprin stoplandı. Oral tedavi için endikasyon dışı ilaç başvurusunda bulunuldu ancak temin edilemedi. Mevcut tedavi iv olarak 21 güne tamamlandı. Poliklinik kontrolü önerilerek hasta taburcu edildi. 6 aylık takibinde yeni bir atak gelişmedi.

Sonuç

Ülseratif kolit (ÜK) tedavisinde sık kullanılan kortikosteroidler, tek başlarına CMV reaktivasyonuna neden olmaz; ancak azatioprin, siklosporin ve takrolimus gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturarak CMV replikasyonunu artırabilirler. ÜK vakalarında tedaviye yanıtız ishali ataklar durumunda CMV koliti ayırıcı tandı ilk akla gelmesi durumlardan biri olmalıdır. Viremi saptanan olgularda tedavide haftalık olarak test edilmelidir. Son kılavuzlar ve veriler, tedavinin iki haftalık aktif viral replikasyon analizi (yani CMV viral yükü veya CMV pp65 antijenemisi) negatif olana kadar, yani "tedaviden negatife paradigmayı" yansıtan kadar veya minimum 2 hafta boyunca sürdürülmesini önermektedir; Daha sonra tedavi tamamen durdurulabilir veya profilaksi dozajına geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif Kolit, CMV, İmmünoşüpresyon

P-09

Yoğun Bakımda Pansitopeni ile İzlenen Mülteci Hastada Yeni Tanı HIV Enfeksiyonu ve Miliyer Tüberküloz Birlikteliği

Faden Yurt¹, Hamdi Şengün¹, Pınar Korkmaz¹, Cemile Uyar¹, Duru Mıstanoğlu Özatağ¹, Feride Marım³, Duygu Perçin Renders², Aynur Gülcan², Gökhan Yaman⁴, Öznur Ak¹

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

⁴Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki HIV ile enfekte hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar sık görülmektedir. Bu hastalıkların başında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni tüberkülozdur. Tüberküloz, hastalığın endemik olmadığı ülkelerde primer, endemik olduğu ülkelerde reaktivasyon şeklinde görülmektedir. Biz de olgumuzda HIV ve tüberkülozun endemik olduğu bir ülkeden mülteci olarak gelen hastada yeni tanı HIV enfeksiyonu ve tüberküloz birlikteliğini irdeledik.

Olgu

Yirmi sekiz yaş kadın hasta, ateş ve pansitopeni nedeniyle dahiliye yoğun bakımda izlenirken değerlendirildi. Hasta Afrika'dan (Senegal) ülkemize göçmen olarak gelmiş, acilde pnömosepsis düşünülerek yoğun bakıma yatırılmış. Hastaya pip-tazobaktam ve moksifloksasin iv tedavisi başlanmış. Fizik muayenede genel durum orta-kötü, kaşektik, oral alımı az, bilinç açık, koopere, oryante, ateş 38.C, TA: 90/60, nabız 110, ss 22/dk, solunum sesleri bilateral azalmış, diğer sistem incelemeleri normaldi. Tam kan sayımında beyaz küre:1930, absolü nötrofil sayısı: 1030, Hb: 6.9, trombosit:128, CRP 90 mg/L idi.Hematoloji tarafından incelenen periferik yaymasında blast görülmemiş. Hastanın kültürlerinde üreme saptanmadı. CMV IgM, Toksoplazma IgM, EBV VCA IgM, CMV PCR ve Brusella tüp agglütinasyonu negatifdi. Anti-HIV testi şüpheli sonuçlandı. Doğrulama testi pozitif gelen hasta servise devir alındı. Hastanın HIV RNA'sı 13629602 IU/ml CD4 237, CD8 474 saptandı. Hastaya 2 kez ppd yapıldı, uyumsuz olması üzerine değerlendirilemedi. Hastaya toraks BT çekildi; plevral ve perikardiyal efüzyon ve en büyüğü sağ paratrakeal 14*23 mm boyutunda çok sayıda LAP saptandı. Tüberküloz için balgam ve plevral sıvıdan ARB ve kültür gönderildi. Hasta göğüs hastalıklarına danışıldı, ayırıcı tanıda ek olarak malignite düşünülmesi üzerine PET-CT çekildi. PET-CT'de her 2 supraklavikuler bölgede solda daha belirgin olmak üzere çok sayıda multipl lenf nodu, mediasteni dolduran en büyüğü 16x21 mm boyutlu yer yer konglomere multipl lenf nodu, parankimde multipl nodüller, sol hiler kitle -lenf nodu ayırımı yapılamayan patolojik tutulum, karaciğerde süperiofrenik, portal ve portokaval multipl lenf nodu saptanması üzerine lenfoproliferatif malignite ayırıcı tanısı için hastanın sol supraklaviküler lenf nodundan biyopsi alındı. Biyopsi sonucunda malignite saptanmadı, ARB negatif geldi. Hastanın 3 balgam ARB'si ve plevral sıvı ARB negatif saptandı, ancak balgam mikobakteri kültüründe üreme oldu. Bunun üzerine hastaya 4'lü anti-tüberküloz (isoniasid, ethambutol, rifampisin, pirazinamid) başlandı. Tedavinin 2 haftası tamamlandıktan sonra hastaya TDF-FTC 1x1 tb ve dolutegravir 2x1 tb başlandı. Takipte hastanın pansitopenisi düzeldi, oral alımı düzeldi, kilo alımı kaydedildi, ek sorun olmayan hasta mevcut tedavisinin devamı ile taburcu edildi.

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ
KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL

Sonuç

Hastamızda olduğu gibi pansitopeni ayırıcı tanısında HIV enfeksiyonu mutlaka düşünölmeli, HIV tanısı aldığında fırsatçı enfeksiyon olarak tüberküloz birlikteliği araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pansitopeni, HIV enfeksiyonu, miliyer tüberküloz

P-10

BK Virusa Bağlı Hemorajik Sistit Gelişen Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Siprofloksain Tedavisinin Değerlendirilmesi

Güle Çınar¹, Eren Öztürk¹, Selami Koçak Toprak², Meltem Yüksel², Alpay Azap¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş-Amaç

BK virus (BKV) enfeksiyonu hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İmmünsüpresyonun azaltılması aktif BK enfeksiyonu için tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Florokinolon antibiyotiklerin in vitro antiviral özelliklere sahip olduğu bilinmektedir, ancak BK viremi olan hastalarda kullanımlarına ilişkin kanıtlar yetersizdir. Çalışmamızda sipfloksasinin BK virüse bağlı hemorajik sistit tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda gelişen BK virusa bağlı hemorajik sistit olgularının verileri hem enfeksiyon hastalıkları günlük hasta takip formları hem de hastane kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular

HKHN sonrası 36 hemorajik sistit olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 24'ü erkek (66.7%) ve 12'si kadın (33.3%) olup ortalama yaşları 57 (23-72) olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda immünsüpresyon kurumdaki standart klinik uygulamalara göre ayarlanmıştır. Hastaların 23'ü (63.8%) sadece sipfloksasinle, 13'ü (36.2%) ise sipfloksasine yanıt alınamaması nedeniyle sipfloksasin sonrası sidofovir ile tedavi edilmiştir. 23 hastanın 18'inde (78.2%) 2. haftada tam klinik yanıt gözlenmiş ayrıca hem idrar hem de kandaki viral yük azalmıştır. Siprofloksasine başladıktan 1 hafta sonra idrar ve kandaki BK virus yükündeki azalma X1 log olmuştur. Üç haftalık tedavi sonrası 23 hastanın hepsinde hemorajik sistit kliniği düzelmiş olup 3 hastada idrardaki BK virus yükünde istenen düşüş gözlemlenmemiştir. Ancak klinik düzeldiği için tedavi değişikliğine gidilmemiştir. Siprofloksasinle ilişkili herhangi bir yan etki gözlemlenmemiştir. Sidofovir ile devam edilen hastaların tümünde 2. haftada tam klinik iyileşme ve laboratuvar yanıt saptanmıştır. 2 hastada sidofovir ile ilişkili nefrotoksisite gözlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, hemorajik sistitli HKHN hastalarında sipfloksasin kullanımı klinik yanıt ve BK virüsü ve viremi yükünde önemli bir azalma ile ilişkilidir. Siprofloksasin hemorajik sistitin iyileşmesine katkıda bulunabilir, ancak bu süreçteki diğer faktörlerin rolü, örneğin immünosüpresyonun türü ve derecesi, alıcı ve donör BKV'ye özgü bağışıklık düzeyi, tedavinin zamanlaması gibi faktörlerle ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: BK virus, hemorajik sistit, sipfloksasin

P-11

HIV ile İnfekte Bireylerin İntihar Olasılıkları ile Depresyon, Travmatik Stres ve Damgalanma Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Mehmet Pekgüzel¹, Gözde Sayın Karakaş², Nurefşan Aydeniz Yılmaz¹, Selda Sayın Kutlu¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi /Psikoloji Bölümü/ Klinik Psikoloji Ana Bilim Dalı, Aydın

Giriş ve Amaç

HIV ile yaşayan bireylerde hastalık süreci ailevi, sosyal ve ekonomik hayatı etkilemesi nedeniyle psikolojik sıkıntıları ve intihar riskini artırabilmektedir (1,2,3). Bu çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde intihar olasılığı ile algılanan damgalanma düzeyi, depresif belirtiler ve depresyon arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran HIV ile yaşayan bireylere Beck Depresyon Ölçeği, Berger Stigma Ölçeği, Travmatik Stres Belirtileri Ölçeği ve İntihar Olasılığı Ölçeği oluşan anketler uygulandı. Hastaların demografik verileri ve anket sonuçları SPSS programıyla analiz edildi. Araştırmada incelenen değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. İntihar olasılığını etkileyen değişkenler çoklu regresyon analizi ile test edildi.

Bulgular

Katılımcıların %95,7 (90/94)'si erkekti. Cinsel yönelimleri ile ilgili soruya katılımcıların 35 (%37,2)'i heteroseksüel, 27 (%28,7)'si aynı cins ile cinsel ilişki, 13 (%13,8)'ü biseksüel ilişki yaşadığını belirtmiştir. Geri kalan 16 (%17) katılımcı herhangi bir cinsel yönelim belirtmemiştir. 33 (%35,1) katılımcı HIV tanısı sonrası sosyal destek aldığını bildirmiştir. Bunların 15 (%16)'i ailesinden, 10 (%10,6)'u arkadaşlarından ve 8 (%8,5)'i HIV ile ilişkili sosyal destek sağlayan derneklerden destek aldığını belirtmiştir. Korelasyon analizinde, HIV ile yaşayan bireylerin intihar olasılıklarının travma belirtileriyle pozitif yönde ve yüksek düzeyde ($r = .75$, $p < .001$), depresif belirtilerle ($r = .62$, $p < .001$) ve algılanan stigma düzeyiyle ($r = .55$, $p < .001$) pozitif yönde ve orta düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. HIV ile yaşayan bireylerin intihar olasılığını etkileyen etmenlerin incelenmesi amacıyla hiyerarşik çoklu regresyon analizi yapılmıştır. Buna göre, katılımcılarının intihar olasılığını analizin son basamağında sadece travmatik stres belirtilerinin ($F(3, 91) = 39.91$, $b = .58$, $SH = .12$, $p < 0.001$) pozitif yönde etkilediği bulunmuştur. Analizin ilk iki basamağında anlamlı olan algılanan stigma ve depresyon değişkenlerinin travma belirtileri analize dahil olduğunda anlamsız hale geldiği görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç

HIV ile yaşayan bireylerde damgalanma ve ruhsal hastalıklar daha yaygındır ve bu durum intiharla ilişkilendirilmiştir (4,5,6). Özellikle heteroseksüel dışı cinsel yönelime sahip HIV ile yaşayan bireylerde riskli cinsel davranışlara eğilim, intihar girişimi ve depresyon daha sık görülmüştür (7). Sonuçlar incelendiğinde, literatürle benzer olarak HIV ile yaşayan bireylerde travmatik stres belirtilerinin intihar olasılığıyla pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur (8,9,10). İntihar düşüncesine neden olan faktörlerin bilinmesi ve bunlara yönelik psikososyal müdahalelerin sağlanmasıyla HIV ile yaşayan bireylerin hem fiziksel hem ruhsal sağaltımları desteklenebilir ve tedavi uyumları artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: HIV, Damgalanma, Depresyon, İntihar

P-12

Erişkin Bir Hastada El Ayak Ağız Hastalığı

Zeynep Burçin Yılmaz

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi

Giriş

El-ayak-ağız hastalığı (HFMD) bazen büyük salgınlar halinde, sıklıkla Picornaviridae ailesindeki küçük RNA virüsleri olan non-polio Enterovirüslerden Coxsackievirus A16'nın etken olduğu döküntülü hastalıklardandır. Enterovirus 71; Coxsackie A virüsleri 5,7,9 ve 10; Coxsackie B virüsleri 2 ve 5 ve bazı Echovirus türleri de etken olabilir. Uzun yıllar boyunca, Enterovirus 71 ve Coxsackievirus A16 dünya çapında HFMD salgınlarının en yaygın nedenleri idi (1). Ancak yakın zamanda Coxsackie A6 ve Coxsackie A10, HFMD ile ilişkili ana patojenler olarak Enterovirus 71 ve Coxsackievirus A16'nın yerini kısmen almıştır (2). Genelde beş yaş altı çocuklar bu hastalığa karşı duyarlı iken, erişkinlerde oldukça nadir hastalık tablosu oluşturur. Hastalığın klinik tanısının konulmasında semptomlar ve fizik muayene önemli rol almaktadır. Herhangi bir spesifik antiviral tedavisi yoktur. Döküntüler genellikle 7-10 gün içinde kendiliğinden iyileşmektedir. Döküntüler başladıktan sonra 1 hafta süresince bulaştırıcılık oranı çok yüksektir. Virüs hastanın tükürük, mukus ve feçesiyle direk temasla ya da fekal oral yolla bulaşabilmektedir. İklim değişiklikleri, ülkeler arası seyahatlerin artması, virüsün genetik materyalindeki süregen değişiklikler nedeniyle ilerleyen yıllarda erişkinlerde el, ayak ve ağız hastalığı oranlarının artması beklenmektedir (3).

Olgu

Yirmi üç yaşında erkek hasta beş gündür olan ateşlenme, halsizlik, boğaz ağrısı ve 4 gündür ortaya çıkan kaşıntılı döküntü şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Konuşmayı engelleyecek derecede ağız mukozasında yaygın tutulum mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde, 36.5°C ateş, oral enanem, her iki elde bileğe kadar ve ayaklarda bileklere kadar eritematöz maküler kaşıntılı döküntüsü mevcuttu. Başka herhangi bir vücut bölgesinde döküntü yoktu. Laboratuvar sonuçlarına göre beyaz küre hücre sayısı 4970 olup lenfosit hakimiyeti vardı (% 47 lenfosit, %1.2 bazofil, %45 nötrofil). Biyokimya değerleri normaldi. VDRL-RPR, HBsAg, Anti HCV negatif ve Anti HBs pozitif. Hastaya klinik olarak el, ayak ve ağız hastalığı tanısı konuldu. Tedavide semptomatik olarak analjezik ve antihistaminik ilaçlar verildi. Evde ateş takibi yapması ve ateşi 38 °C'nin üzerinde ölçüldüğünde hastaya parasetamol verilerek ateşinin düşürülmesi önerildi. Hasta gebelerle yakın temastan kaçınması konusunda uyarıldı. Hem hastanın, hem de çevresindekilerin el hijyenine dikkat etmesinin bulaştırıcılığı önleme konusundaki önemi vurgulandı.

Sonuç

Enterovirüsler, HFMD, herpangina ve akut lenfonoduler faranjit gibi klinik durumlardan sorumludur. HFMD; tanı, takip ve tedavisi birinci basamak sağlık kuruluşlarında yönetimi mümkün olan bir hastalıktır. Yüksek ateşle birlikte ellerde, ayaklarda ve ağızda döküntü şikayeti ile başvuran erişkin hastalarda bu hastalık mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Bu kişilerin gebelere yakın temastan kaçınması konusunda uyarılarda bulunmak koruyucu hekimlik kimliğimizin gereğidir.

Anahtar Kelimeler: El ayak ağız hastalığı, Enterovirüsler, RNA virüsleri

Resim 1



Oral enanem

Resim 2



Avuç içinde eritematöz maküler ve parmaklarda veziküler döküntüler

Resim 3



Ayak bileği hizasında veziküler döküntüler