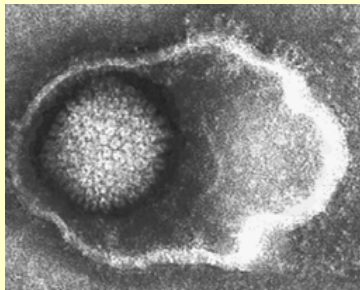
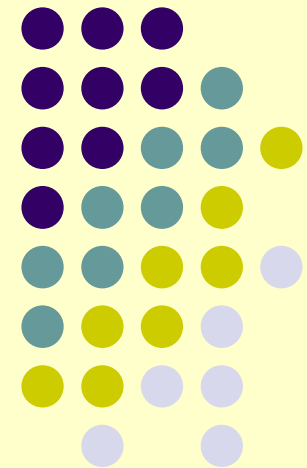
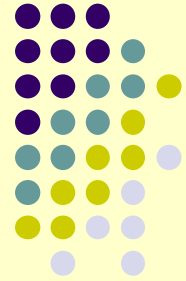


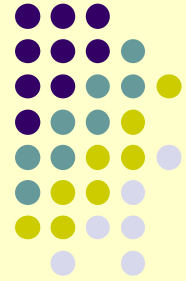
HERPES SIMPLEKS VIRUS



HERPESVİRUSLAR



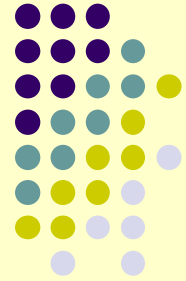
- 150-200nm büyüklükte
- İkosahedral yapılı
- Genom çift iplikli lineer DNA
- Kapsit 162 kapsomerden yapılı
- Kapsit amorf yapılı tegüment ile çevrili
- Zarflı virus. Lipit ve glikoprotein yapılar
- Virus konak hücrenin nukleusunda replike olur, replikasyonda kendi DNA polimerazlarını kullanırlar.
- Herpesvirusların iki önemli özelliği:
 - a) Latentlik ve reaktivasyon
 - b) Hücre transformasyonu (**EBV-HH8**)



Fiziksel ve Kimyasal Etkenlere Direnç

- Oda sıcaklığına dayanıklı değildir
- -70 ve daha düşük ısılarda aylarca canlı kalır
- +4 C de 48 saat canlı kalabilir
- Kuru ortamda çabuk inaktive olur
- Eter, %1 fenol, %0.5 formalin ile inaktive olur
- Na_2SO_4 veya Na_2HPO_4 stabilize eder 50 C ye dayanıklılık kazanır

Herpes Simpleks Virus



Deri infeksiyonları

Etken HSV-1 ya da HSV-2 olabilir

Travmatik

Ekzema

Yanık

Ensefalitler

Menenjit

Ensefalit

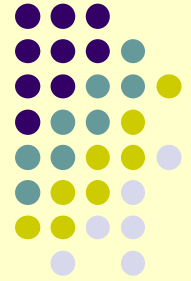
HSV-1'e bağlı ensefalit A.B.D.'de sporadik ölümcül
ensefalitin en önemli etkeni

Ensefalit başlangıçta fokal belirtili

Mortalite yüksek

Sekel kalma oranı yüksek

%50'si primer infeksiyon



Keratokonjunktivit

HSV-1 primer infeksiyonu → keratokonjunktivit

Rekürrent infeksiyon → keratit, kornea ülseri,
göz kenarında veziküller
KÖRLÜK

Genital Herpes

Esas olarak HSV-2 ile, HSV-1 ile de olur
genital organlarda veziküloülseratif lezyonlar

Neonatal Herpes

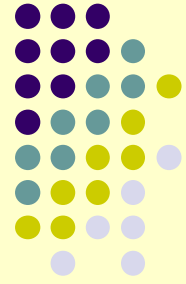
İn-utero, doğum sırasında ya da sonrasında kazanılır
%75 kadarında etken HSV-2

genellikle belirtili seyreder

tedavi edilmediğinde → ölüm ~ %50

3 klinik şekil var

1. deri-göz-ağız
2. ensefalit
3. Yaygın hastalık (ölüm ~ %80)



Bağışık yetersizliği olanlarda

malnütrisyon

hücrel bağışık yetersizliği olanlar

transplant hastalar

hematolojik tümörler

AIDS

İntratekal Antikor sentezi

Antikor testi =

BOS HSV IgG antikor miktarı/
Serum HSV IgG antikor miktarı

BOS albümin miktarı/
Serum albümin miktarı

Bulaşma

1. Vezikül sıvısı ile direkt bulaşma

Aktif lezyonun bulunduğu dönemde temasla bulaşır. Kontamine eşyalar ile olabilir.

Genital herpeste lezyonların varlığında bulaşır. Kadında asemptomatik lezyonlardan bulaşma olabileceği bildirilmektedir.

2. Cinsel yolla bulaşma:

Erkeklerde semen aracılığı ile olabilir.

3. Perinatal bulaşma :

Doğum sırasında aktif vajinal herpesin bulunması ile bebeğin doğum kanalından geçişi sırasında bulaşır, yenidoğanda lezyonlar 5-10 gün sonra ortaya çıkar.

4. Konjenital bulaşma:

Virus nadiren plasentadan geçebilir. Bulaşma olabilmesi için annenin primer enfeksiyon geçiriyor olması (viremi) gerekir.

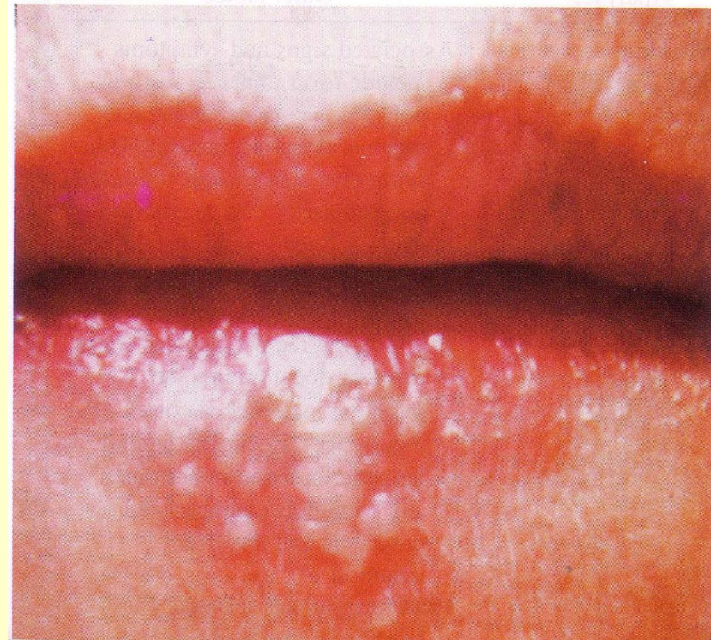
Kuluçka dönemi : 5-6 gündür

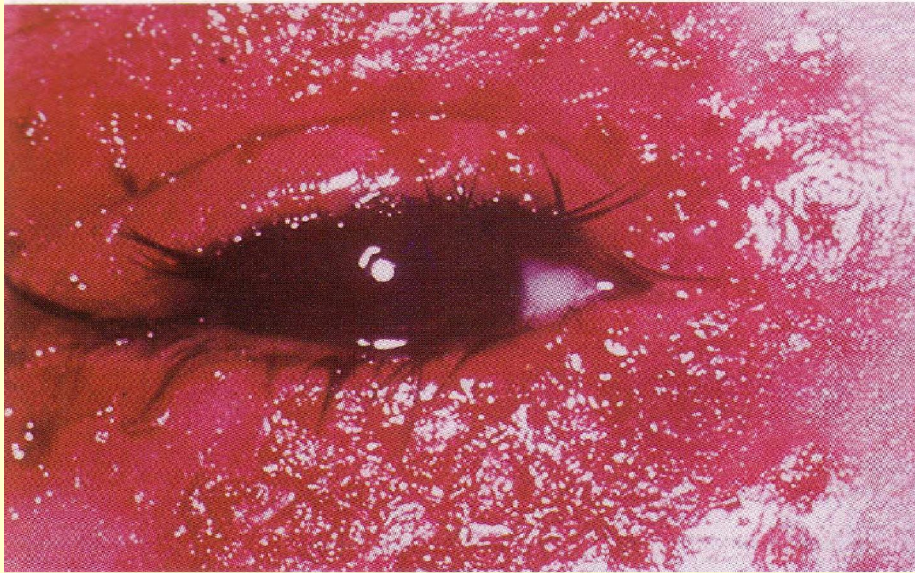
Virus derideki vasküler endotele yerleşir, epitel hücrelerinde nekroz ve iltihaplanma yapar, veziküller oluşur.





HSV tip 1

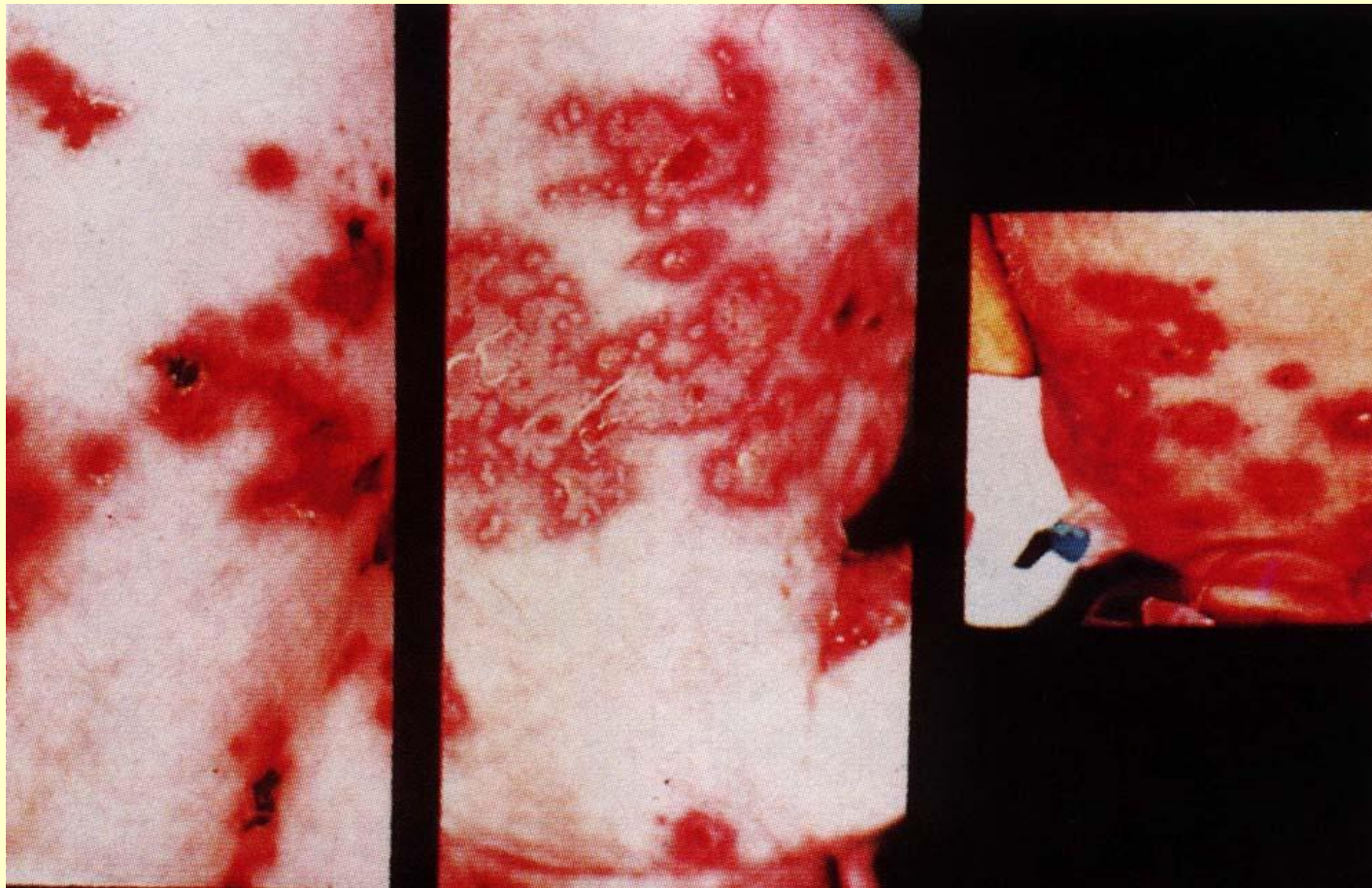
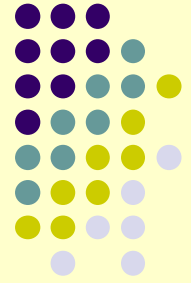




HSV tip 1



HSV lezyonlari



Herpes simpleks



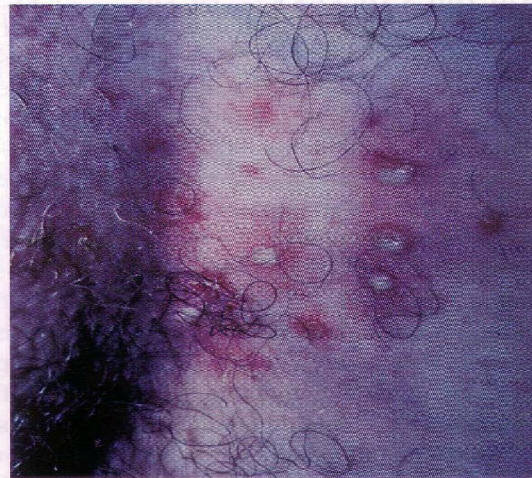
(a)



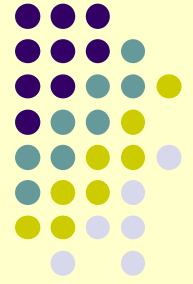
(b)

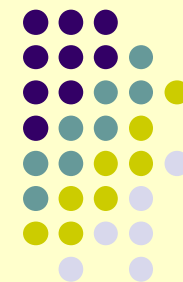


(c)



Intrauterin HSV infeksiyonu





HSV Tanısında Kullanılan Yöntemler

Bilinen yöntemler

Sitoloji

Histopatoloji

Elektron mikroskopisi

Hücre kültürü

Seroloji

Yeni yöntemler

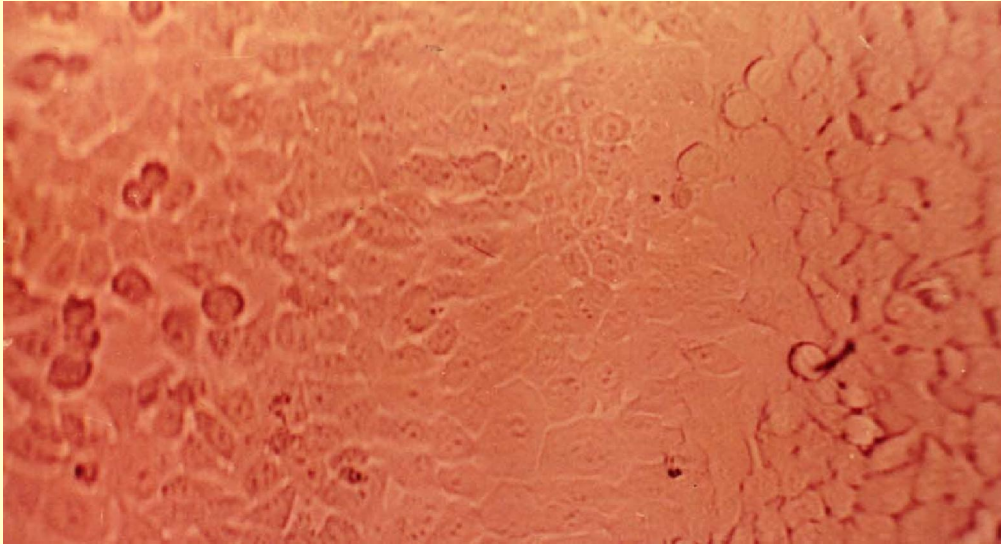
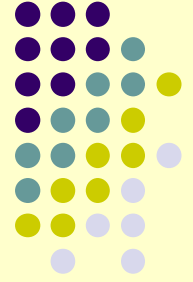
Antijen aranması

Santrifüj ile kültür (Shell vial)

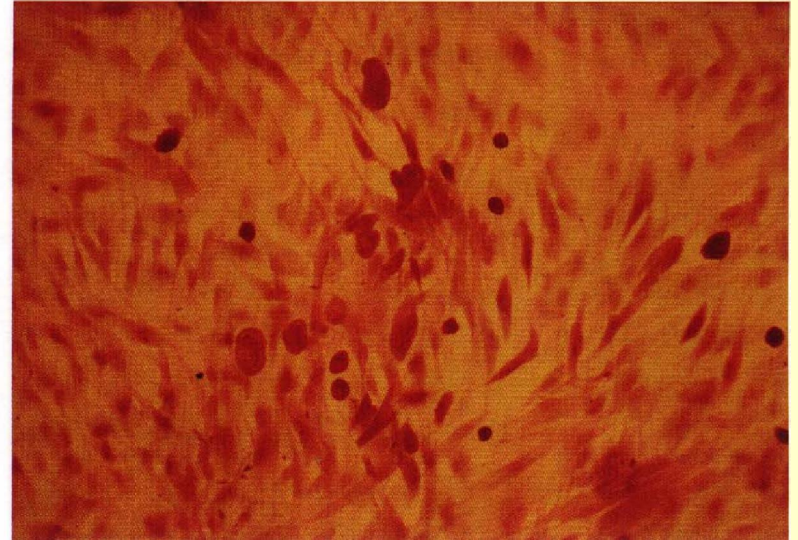
Nükleik asit hibridizasyon

Nükleik asit amplifikasyon

Hücre kültürü

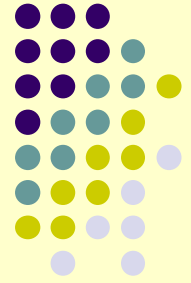


Tam tabaka
hücre kültürü



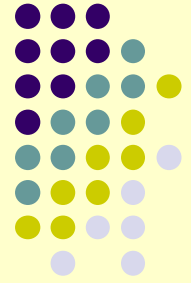
HSV ekilmiş
hücre kültürü

Serolojinin yeri



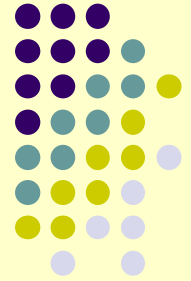
- ❑ Muayene maddesinde virus antijeninin gösterilemediği
- ❑ Örnekten virusun üretilmediği
- ❑ Moleküler yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda

Klasik HSV serolojisi



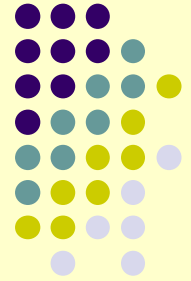
HSV-1 ile HSV-2 arasında ayırım yok

(Genital yakınmaları olan hastalarda,
önceden HSV antikörleri varsa seropozitif
görülür)

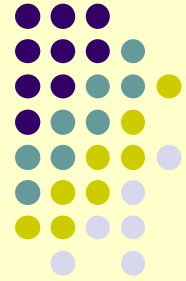


Tipe spesifik HSV serolojisi
HSV-1 veya 2 glikoprotein G (gG-1
veya gG-2) antikorları

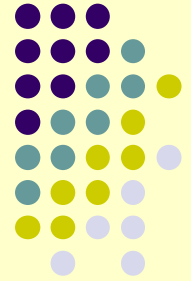
IFA



KLİNİK

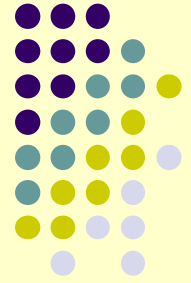


- İnfeksiyöz mononükleoz bening bir lenfoproliferatif hastalıktır
- Gelişmekte olan ülkelerde, düşük sosyoekonomik toplumlarda erken dönemde geçirilir (10 yaş %70-90)
- Çocuklarda asemptomatik, üst solunum yolu infeksiyonu, farenjit tonsillit, otitis media ile birlikte olabilir
- Lenfodenopati ve deri döküntüleri görülebilir



HSV Tedavi

- Asiklovir
- Famsiklovir
- Valasiklovir
- **GÖZ:** Trifluridin
Vidarabin
Topikal asiklovir
- **Direnç gelişmişse:** Foscarnet
Sidofovir

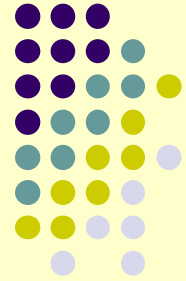


Herpes virüslerine etkili antiviral maddelerin özellikle faydalı olduğu hasta grupları

1- HIV hastaları

2- Atopik deri hastalıkları

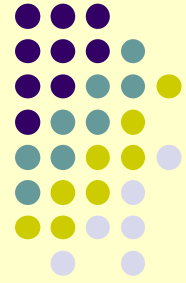
3- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar



Epidemiyoloji

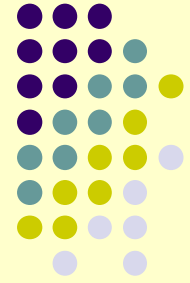
- Dünyada yaygın
- Mevsim, yaş ve cinsiyete bağlı değil
- Doğal kaynak insan, bulaşmada vektör veya rezervuar rol oynamaz
- Bulaşma asemptomatik kişiler veya aktif lezyonu olanlardan genellikle direkt temas ile
- HSV-1 primer infeksiyon çocukluk çağıında
- HSV-2 primer infeksiyon puberteden sonra
- Henüz uygulanan aşı yok

Retroviridae 3 alt aileye ayrılır.



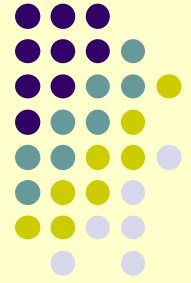
- 1 - **Oncovirinae Alt Ailesi** : İnsanlarda ve hayvanlarda tümör oluşturan virüsler bulunmaktadır.
Bu grupta insan için önemli olan Human T Lenfotropik Virüs (HTLV) yer alır.
A,B,C ve D tipi Retrovirus'lar bulunur.
- 2 - **Lentivirinae Alt Ailesi** : Yavaş bir şekilde ilerleyen hastalık tablosu oluşturlar.
Bu aile içerisinde AIDS etkeni olan HIV bulunur.
- 3 - **Spumavirinae Alt Ailesi** : Hücre kültürlerinde karakteristik olarak vakuol benzeri köpüklü dejenerasyonlar oluşturlar.
İnsanlarda hastalık oluşturup oluşturmadığı tam olarak bilinmemektedir.

HUMAN T LENFOTROPIK VIRUS (HTLV)



- Oncovirinae alt ailesinde yer alırlar. C tipi Retrovirus'ların özelliklerini gösterirler.
- İki ayrı tipi bulunmakta olup bunlar HTLV 1 ve HTLV 2 olarak adlandırılır.
- Bu virüsler insanlarda T hücre lenfoması ve lösemiye neden olurlar.

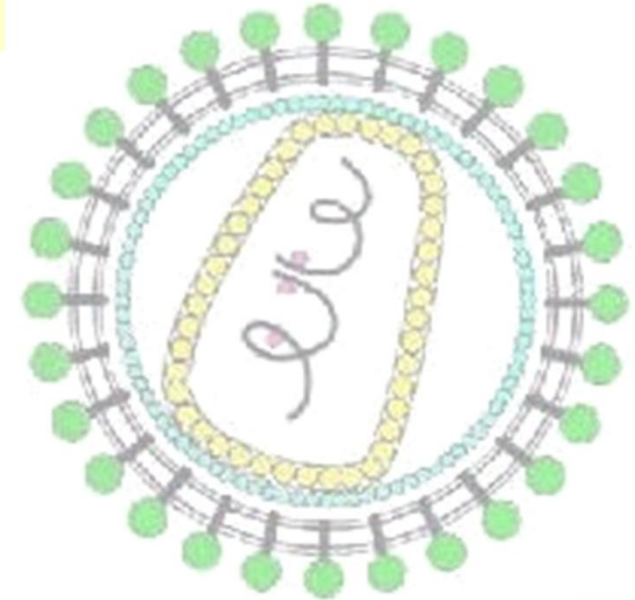
HIV



- Retroviruslar içinde onkojenik olmayan bir virustur. AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) etkenidir.
- İlk defa 1983 yılında saptanmış ve HTLV-3 adını almıştır.
- 1986'da Uluslararası Taksonomi Komitesi **HIV** olarak değiştirmiştir.
- D tipi Retrovirus'ların genel özelliklerini gösterirler.

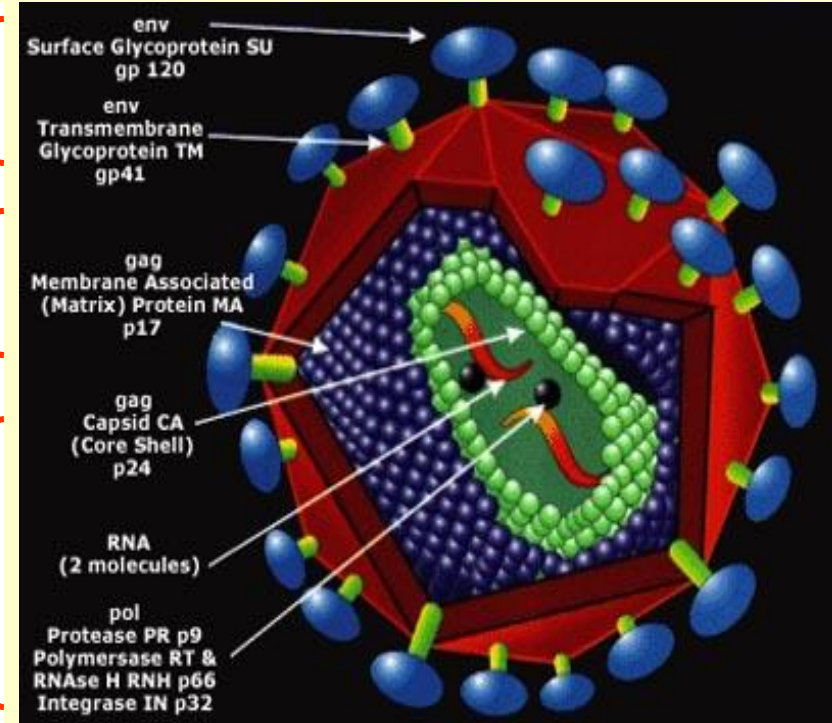
HIV: Taksonomi

- Aile
 - Retroviridae
- Alt aile
 - Lentivirinae
- Tipler ve alt tipler
 - HIV-1
 - Grup M (majority) (alt tipler A-J)
 - Grup N (non M-non O)
 - Grup O (outlier)
 - HIV-2 (alt tipler A-F)



Yapısal özellikleri

- Zarf (envelope)
 - Zarf glikoproteinleri
- Matriks (matrix)
 - Matriks proteini
- Çekirdek (core)
 - Kapsid proteini
 - Nükleokapsid proteini
 - İki adet ssRNA (diploid RNA)
 - Polimeraz

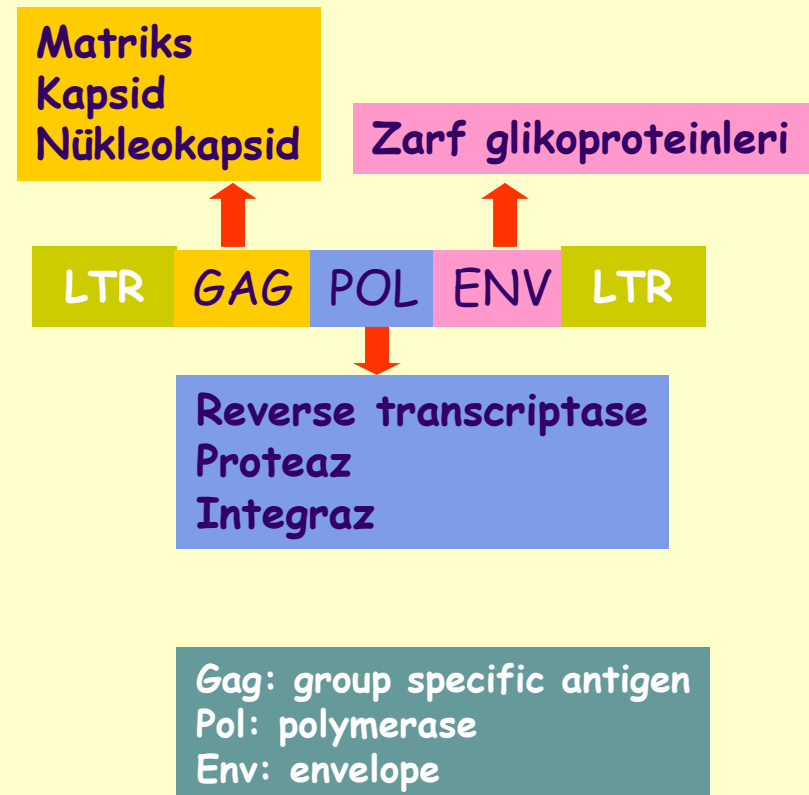


İkozahedral simettrili
100 nm çapında

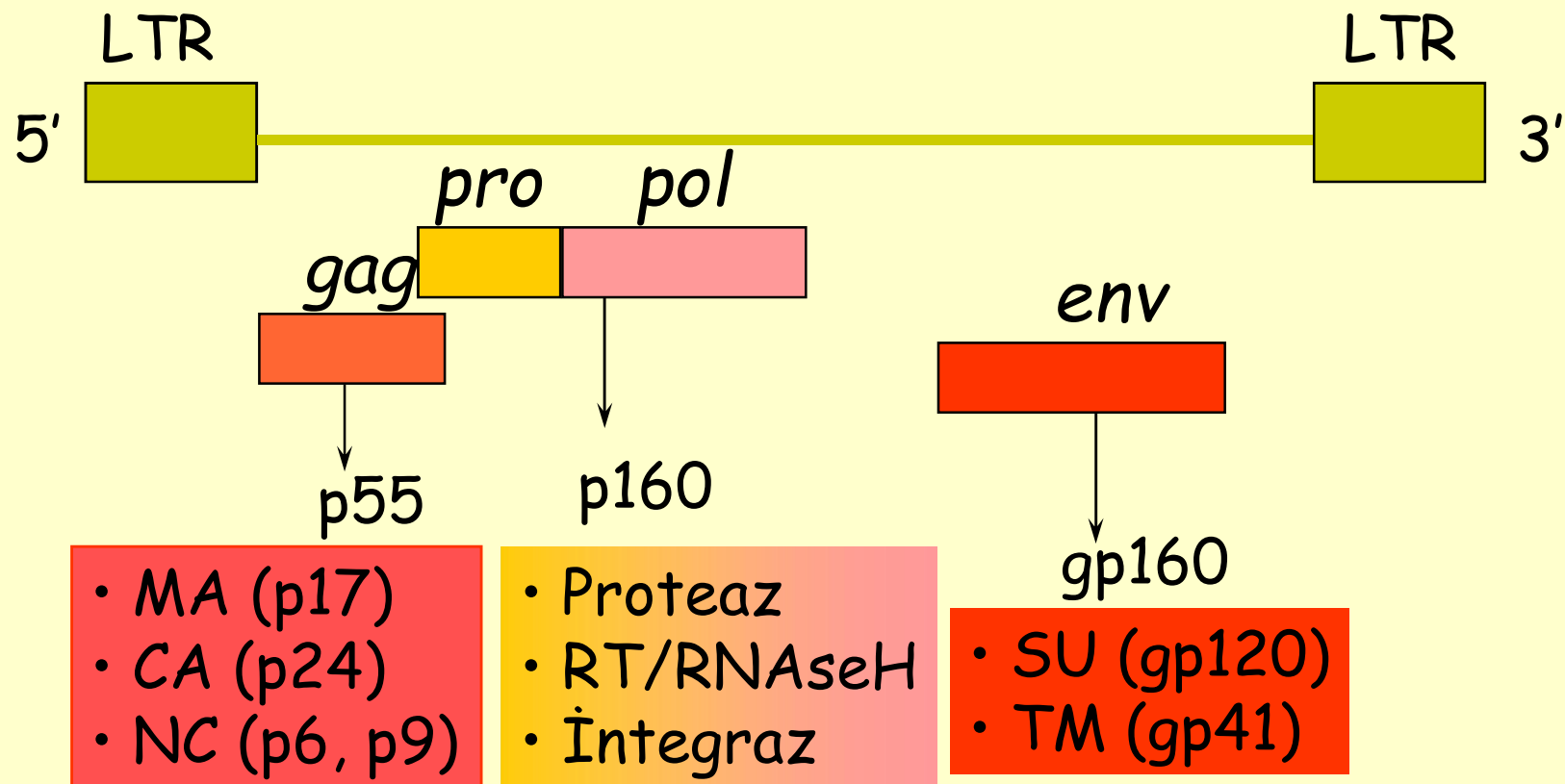
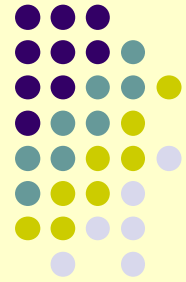
Genom yapısı

Tek sarmallı RNA

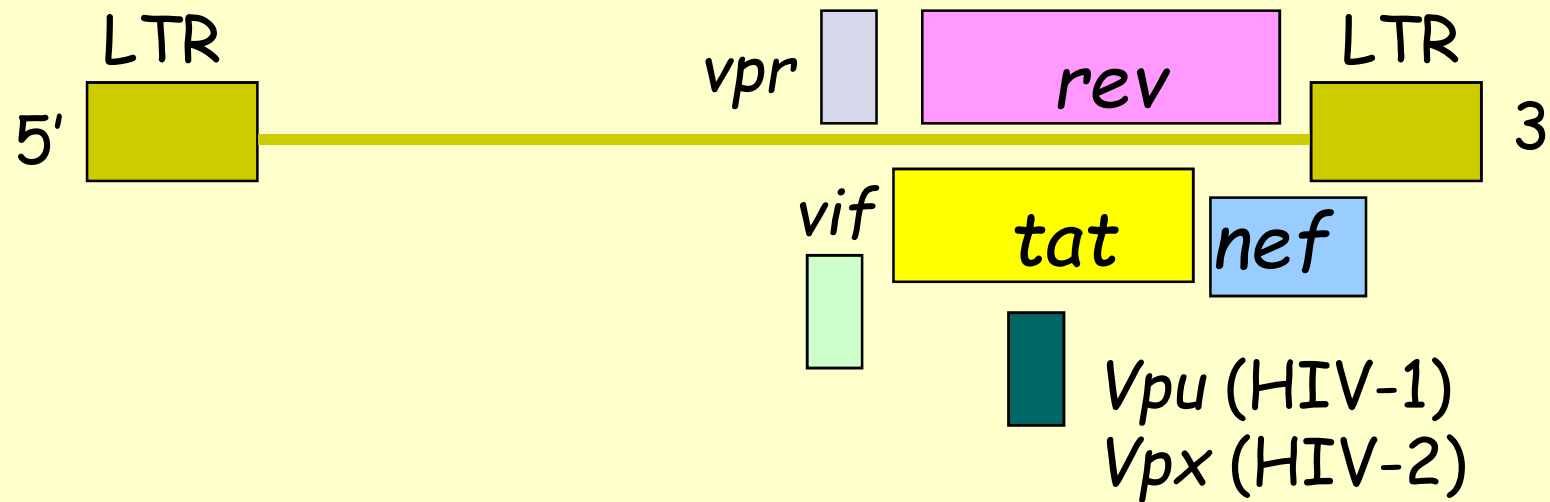
- Genomun her iki ucunda LTR (long terminal repeat)
- Replikasyon için 3 yapısal genin varlığı gereklidir
 - *Gag-pol-env*



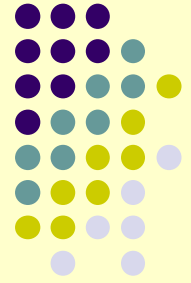
Viral genom: yapısal genler



Viral genom: düzenleyici genler



- Virion olgunlaşmasında ve tomurcuklanmasında
- CD4 ve/veya MHCI ekspresyonunun azaltılmasında
- Viral genlerin ekspresyonunun regulasyonunda



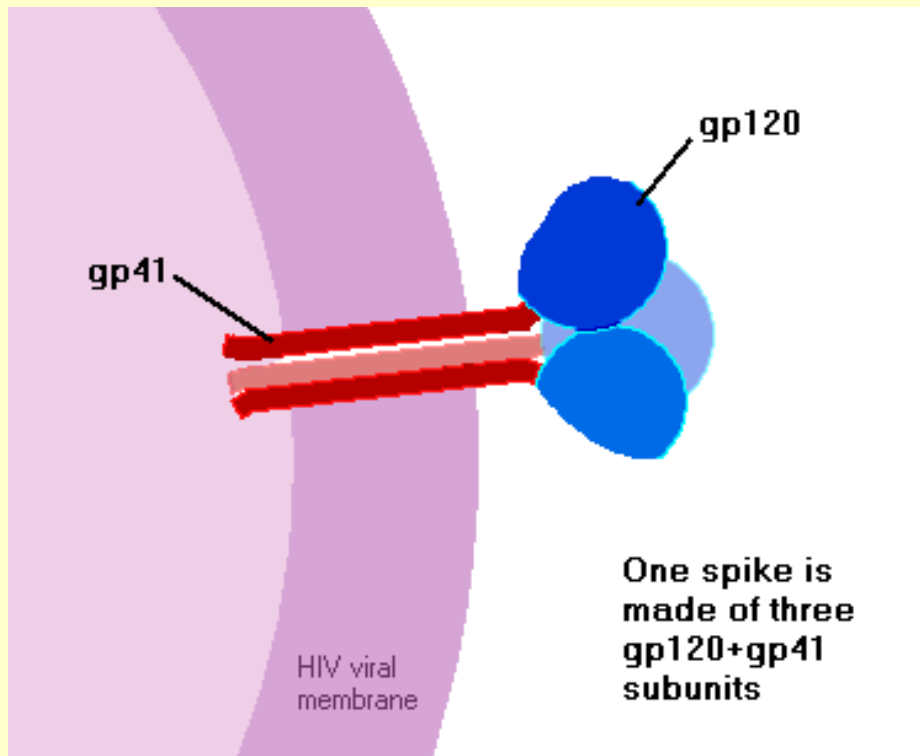
HIV replikasyonu

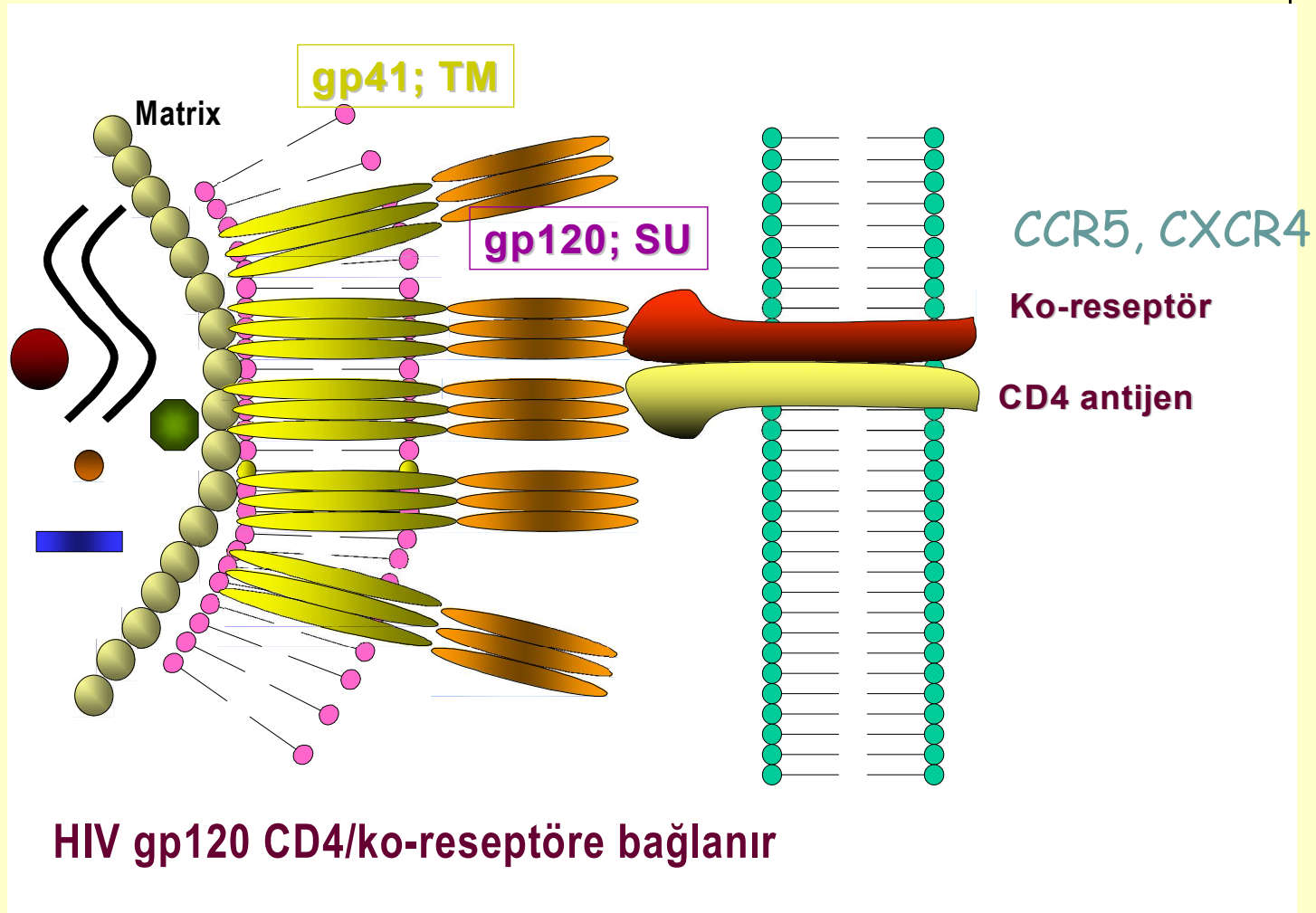
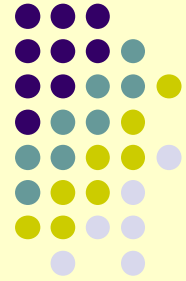
- 1. Erken dönem
 - Virionun hücre reseptörlerine bağlanması
 - Hücre genomuna integre olması
- 2. Geç dönem
 - İntegre proviral DNA kalıp olarak kullanılarak transkripsiyon başlar ve viral mRNA'lar sentez edilir.
 - Olgunlaşarak dışarı atılır.

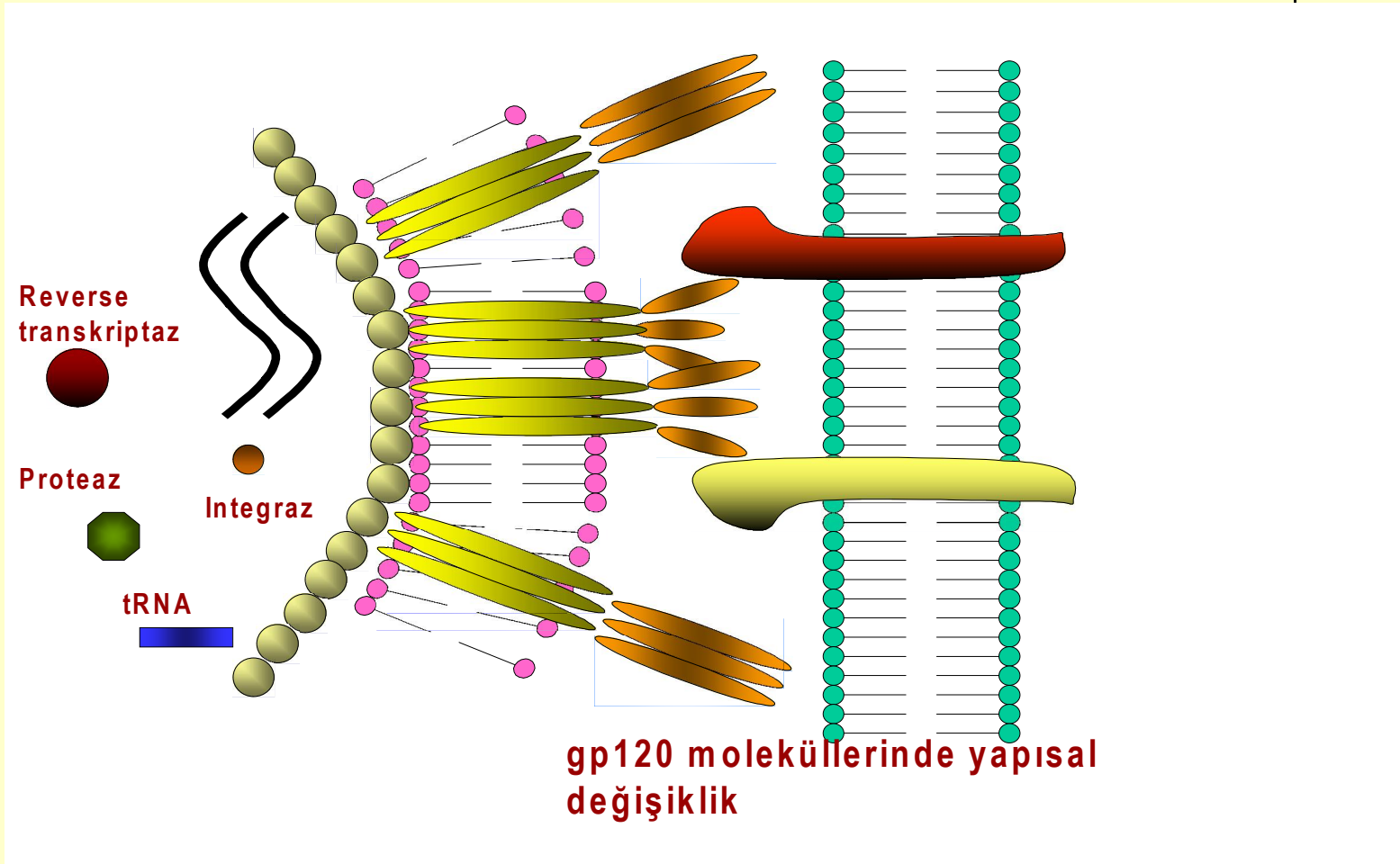
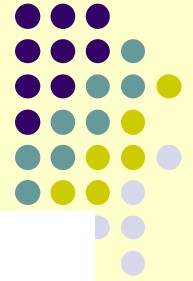
1. Virusun hücre reseptörüne tutunması ve absorpsiyonu

Gp160(Gp120+Gp41) → CD4 Resept.

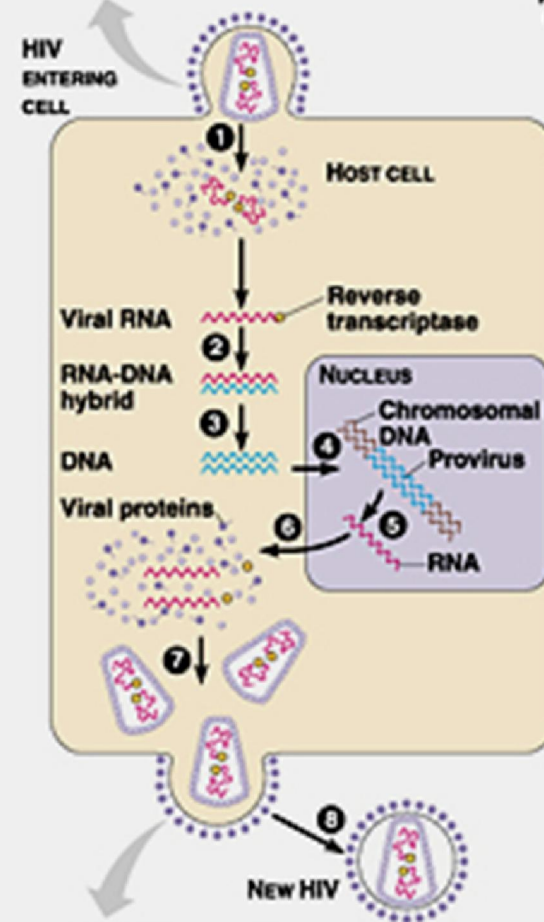
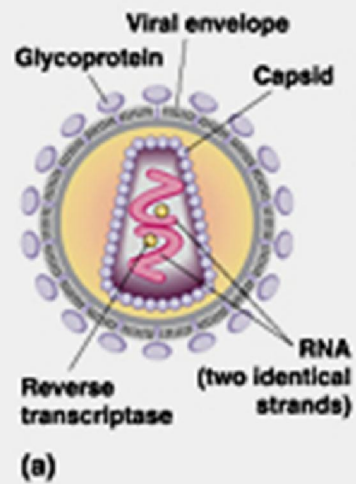
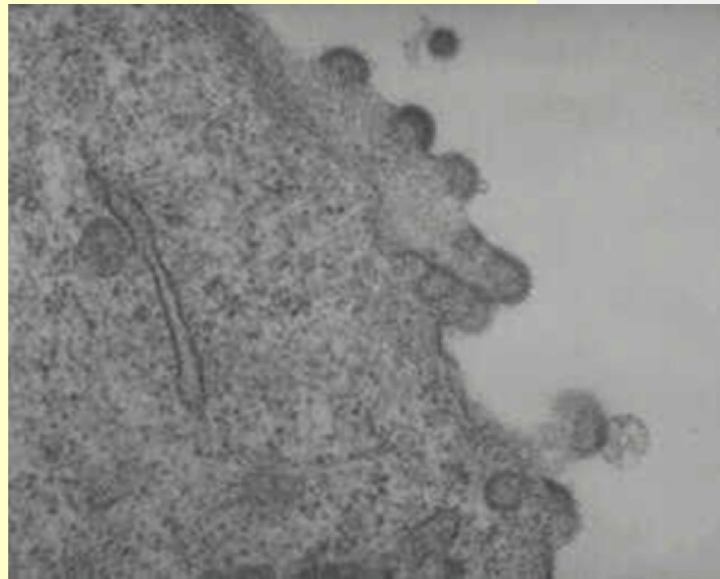
T lenfosit
Makrofaj
Monosit
Dentritik Hüc.







HIV – envelope d retrovirus



(b)

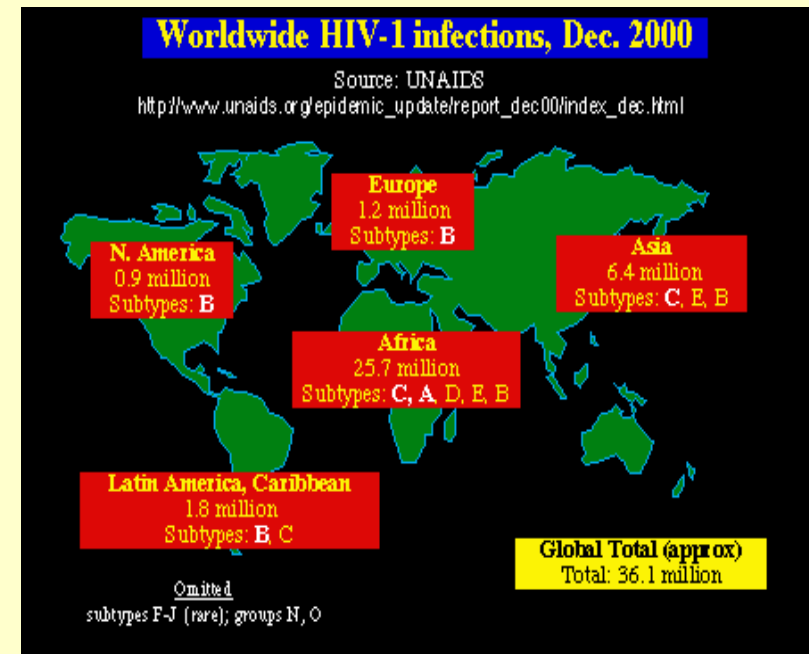
HIV-Yayılım

- **HIV-1**

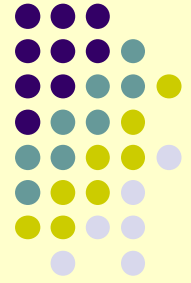
- Tüm dünyada yaygın
- Çoğu grup M
- N ve O Afrika'da

- **HIV-2**

- Batı-Afrika'da,Avrupa ve Brezilyada
- Patojenitesi düşük



HIV-1(seksüel ve vertikal bulaş)>HIV-2



- Dünyada 40 milyon kişi HIV ile infekte
- Ülkemizde yaklaşık 2000 HIV/AIDS olgusu
- Çoğu HIV-1 (subtip B yaygın)
- Temel bulaş yolu heteroseksüel ilişki
- Bildirimi zorunlu (isim belirtilmiyor)

HIV bulaş yolları

- Korunmasız cinsel ilişki
 - Hetero ve homoseksüel ilişki
- Enfekte kan ve dokularla temas
 - Enfekte kan/kan ürünleri transfüzyonu
 - Damar içi uyuşturucu kullanımı
 - Kesici-delici cisim yaralanması (sağlık çalışanları)
 - Organ nakilleri
- Dikey (enfekte anneden çocuğa)
- Anneden bebeğe HIV geçişi
 - In utero
 - Doğum sırasında
 - Anne sütü (Sütle geçme oranı fazla olmamakla birlikte, HIV pozitif annelere emzirme önerilmez)

EPİDEMİYOLOJİ

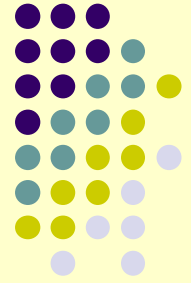
- Sağlık çalışanlarının kontamine delici-kesici aletle yaralanması halinde

→ % 0.3

- Mukozalara bir kez kontamine sıvı teması halinde

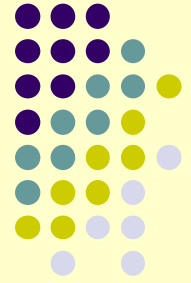
→ % 0.05 oranında bulaş

HIV (birçok zarflı virus gibi) dış koşullara dayanıksızdır



- Kuruluğa ve UV ışınlarına
- Deterjanlara
- Dezenfektan ve antiseptiklere
 - Alkol/İyot bileşikleri/Hipoklorit vb
- Sterilizasyona *dayanıksızdır.*

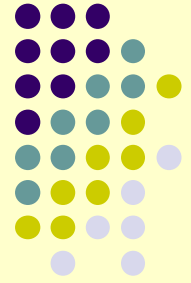
HIV in Bulaşmadığı Durumlar Nelerdir?



HIV sağlam deriden geçmez.

- Artropodlarla
- İnfekte bireylerle sosyal temasla
 - El sıkışma
 - Sosyal öpüşme
- İnfekte bireylerin tabağını, bardağını, çatalını, vb kullanarak
- Aynı odada bulunma, aynı okulda okuma, aynı havayı soluma ile bulaşmaz.
- Yiyecekler, içecekler, çatal, kaşık, bardak, tabak, telefon;
- Tuvalet, duř, musluk, yüzme havuzu, deniz, sauna, hamam

Tükrük ve gözyaşında virus bulunmasına karşın, olasılıkla miktarı çok düşük olduğundan, bu salgılarla bulaş bildirilmemiştir



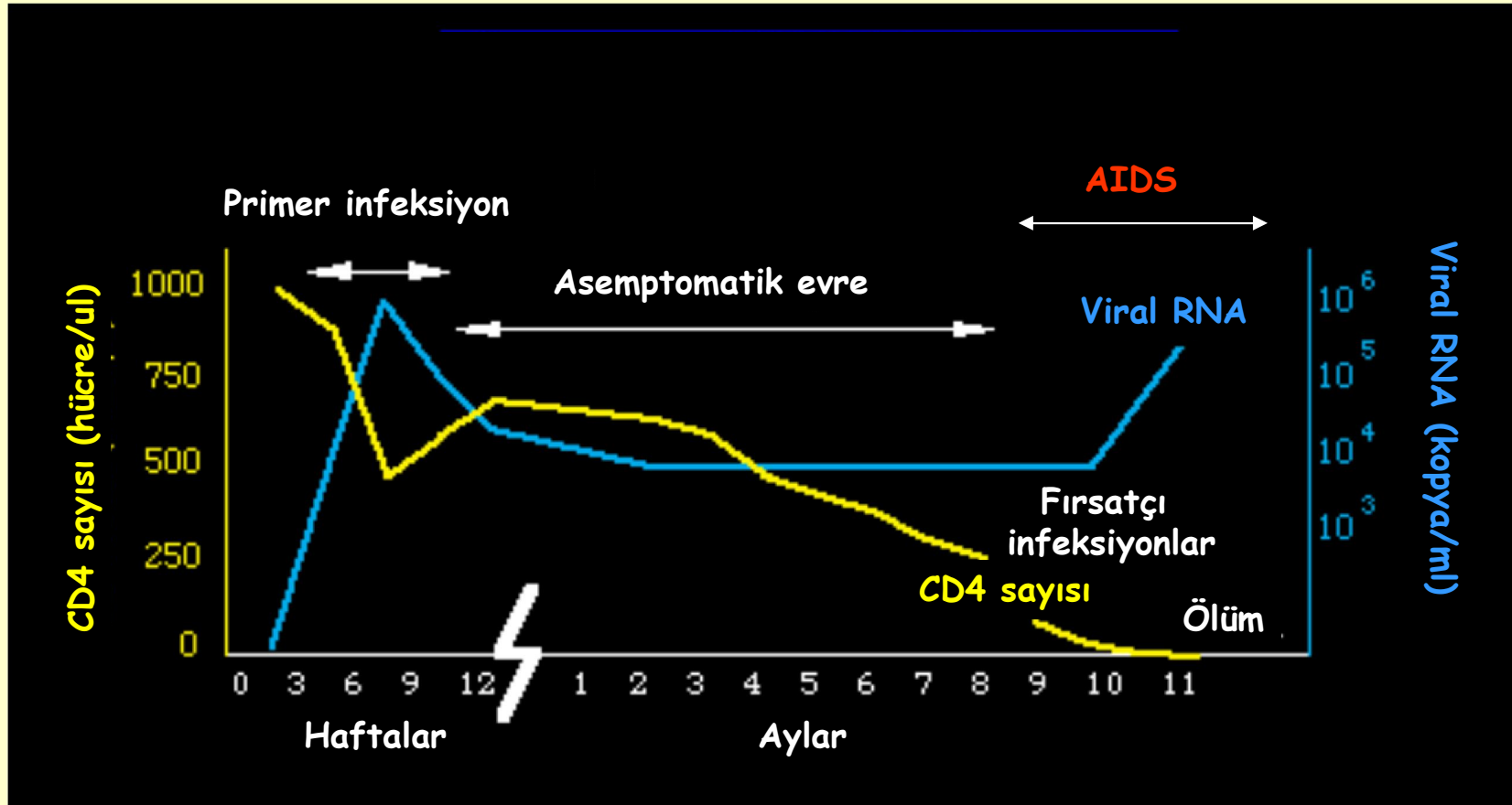
Patojenez

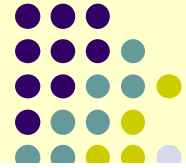
1- İmmun baskılanma söz konusudur.

- HIV'in hücresel hedefleri
 - Dendritik hücreler
 - CD4+ lenfositler (Th)
 - Makrofajlar
- Temel sorun:
 - Th-lenfositlerin sayısının giderek azalması
 - ve sonuçta immün yetmezliğin ortaya çıkması

2-T4 helper lenfositlerde replike olur.

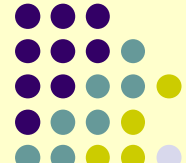
İnfeksiyonun evreleri





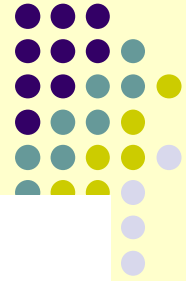
1. Primer HIV enfeksiyonu

- ✓ **Ateş, Lenfadenopati, farenjit, eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, miyalji, artralji**
- ✓ **Baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar, hepatosplenomegali, ağızda mantar enfeksiyonları**
- ✓ **Aseptik menenjit, meningoensefalit, periferik nöropati, fasiyal palsi, Guillain Barré**



2. Kronik Asemptomatik Evre

- Klinik sessiz dönem
- Virus replikasyonu devam eder.
- % 95: 8-12 yıl
- % 3-5: 2-3 yıl
- % 2-3: en az 18 yıl
(“longterm survivors”)



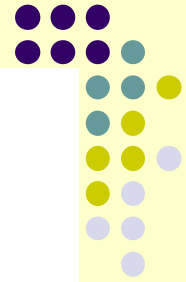
3. AIDS

**Bağıışıklık sisteminin çökmesi
Fırsatçı infeksiyonlar ve kanserler**

AIDS göstergesi klinik durumlar (CDC; 1993)

- **Ösofagus, trakea, bronşlar ve akciğerlerde kandidoz**
- **İnvaziv servikal kanser**
- **Akciğer dışı koksidiomikoz**
- **Akciğer dışı kriptokokoz**

En sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon etkenleri



- **Pnömoni**

- Pneumocystis carinii

- **Retinit**

- CMV

- **Ensefalit**

- Toxoplasma,
- CMV
- HSV

- **Diyare**

- Cryptosporidium
- Isospora

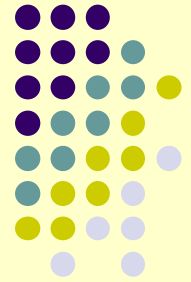
- **Özofajit**

- Candida albicans

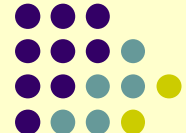
- **Tüberküloz**

- Mycobacterium tuberculosis

Kanserler



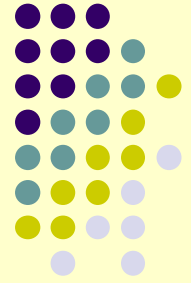
- Kaposi sarkomu
 - Endotelden köken alır
 - HHV-8 etken
- Lenfomalar
 - EBV
- Oral kıllı lökoplaki
 - EBV?



HIV infeksiyonunun özgül laboratuvar tanısı

- **Anti-HIV-1,2 tarama testleri**
 - **(EIA / ELISA)**
 - **İki kez olumlu anti-HIV testi**
- **Anti-HIV doğrulama testi**
- **Olumlu → HIV infeksiyonu**

Tanı ve izlemde kullanılan testler



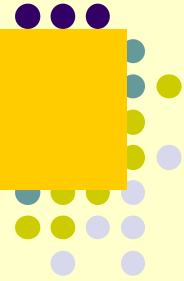
- Tanı

- Antikor testleri
- Antijen testleri
- Kalitatif Nükleik asit testleri

- İzlem

- Viral yük :PCR
- CD4+ hücre sayımı
- Direnç testleri

Antikor testleri



Antikor testleri viral antijenlere karşı antikorların varlığını araştırır. Testlerde en çok gag ve env antijenleri kullanılır.

• Tarama testleri

- Enzim immunoassay (EIA=ELISA)
- Hızlı testler

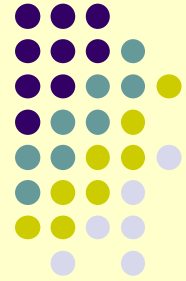
• Doğrulama testleri

- Western Blot (WB)
- Line Immunoassay (LIA)
- İndirek immunfloresan antikor testi (IFA)

Yüksek duyarlılık



Yüksek özgüllük

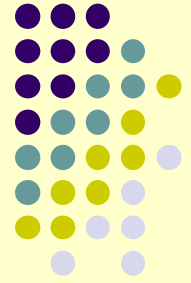


LABORATUVAR BULGULARI

Primer infeksiyon
İlk marker: **p24**
Serokonversiyonda:
Anti gp120 ve
Anti p24
p24 kaybolur

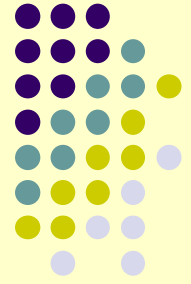
Asemptomatik Dönem
Anti gp 120 devam
Dönem sonu
p24 tekrar ortçık.

AIDS
p24 pozitif
anti-p24 (-)



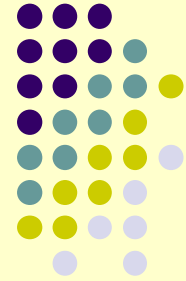
Antikor testleri

- Anti-HIV antikorlarının oluşması için bir süre gereklidir.
- **Kuşkulu bir temastan hemen sonra,**
Anti HIV antikor testi NEGATİF olacaktır. Butest sonucu "yalancı negatif" bir sonuçtur. Temastan 3 ay sonra test yaptırması önerilir. Bu süre antikorların sentezlenmiş olacağı yeterli süredir.



- Duyarlılıkları artmış olan serolojik testler ile, temastan ortalama dört hafta sonra "Serolojik pencere dönemi" , Anti-HIV antikorlarını saptamak olasıdır.
- Eğer ELISA testi "pozitif" bulunur ise, bu durum kişinin virus ile temas ettiğini gösterir.

İzlemde kullanılan testler



- **Viral yük:** kantitatif NAT kullanılıyor.
 - Plazmadaki serbest virus miktarı
 - >36720 kopya/ml: %62'si 5 yıl içinde AIDS
 - <4350 kopya/ml: %5'i 5 yıl içinde AIDS
- **CD4+ hücre sayımı:**
 - <500 hücre/ μ l: fırsatçı infeksiyonlar
 - <200 hücre/ μ l: AIDS

Antiretroviral ajanlar

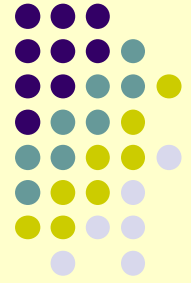
- **Reverse transcriptase inhibitörleri (RTI)**
 - **Nükleozid RTI:** DNA zincir sentezini durdurur
 - **Non-nükleozid RTI:** RT'nin katalitik bölgesine bağlanarak nükleotidlerin DNA zincirine eklenmesine engel olur.
- **Proteaz inhibitörleri**
 - Proteazın katalitik bölgesine bağlanarak gag-pol poliproteinlerinin kesilmesini engeller.



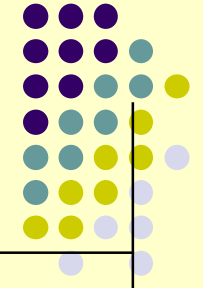
Antiretroviral tedavi

Revers transkriptaz inhibitörleri

- 1. Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI):** Zidovudine (AZT), Didanozine (ddI), Zalcitabine (ddC), Stavudine (d4T), Lamivudine (3TC), Abacavir (ABC)
- 2. Nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NtRTI):** Tenofovir DF (TDF)
- 3. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI):** Nevirapine, Delavirdine, Efavirens, TMC-125

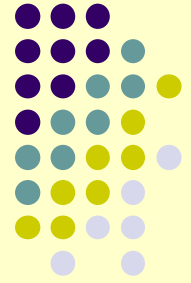


- tercih edilen tedavi :
2 nükleozid analogu (NRTI) ve bir etkin proteaz inhibitörü
- Bu kombinasyon yüksek düzeyde etkili antiretroviral tedavi - HAART (highly active antiretroviral therapy) olarak da anılmaktadır.
- HAART genellikle CD4+ hücrelerde 100-200 civarında bir artışa yol açmaktadır.
-



Klinik Kategori	CD4+ T hücre sayısı ve HIV RNA	Öneriler
Semptomatik (AIDS, oral kandidiazis, kilo kaybı (tükenme), açıklanamayan ateş)	Herhangi bir değer	Tedavi et
Aseptomatik	CD4+ T hücre < 500/mm ³ Veya HIV RNA > 20.000 (RT-PCR) veya > 10.000 (bDNA)	Tedavi önerilmeli. Öneri hastalıksız hayat uzamasına dayanmaktadır, hastanın tedaviyi kabule istekli olması önemlidir.*
Aseptomatik	CD4+ T hücre > 500/mm ³ Veya HIV RNA < 20.000 (RT-PCR) veya < 10.000 (bDNA)	Uzmanların çoğu tedaviyi geciktirip gözlem önermektedir. Bazı uzmanlar ise tedavi etmektedir.

Aşı çalışmaları (denemeler)



- Rekombinan proteinler
- Canlı vektör aşıları
- Ölü virus aşısı
- Atenüe virus aşısı
- DNA aşıları

Henüz başarılı bir aşı yok!!!