

### Virüsün klasifikasyonu

Virüs klasifikasyonu; virüsteki nükleotidlere, replikasyon moduna, zarfın mevcut olup olmamasına, kapsid gibi yapısal proteinlerin simetrisine ve yapısına dayanır.

### Genetik materyal ve replikasyon

#### DNA virüsleri

- **Çift-sarmallı (ds) DNA virüsler** poksvirüs, herpesvirüs, adenovirüs, papovavirüs ve polyomavirüsleri içerir.
- **Tek-sarmallı (ss) DNA virüsler** parvovirüsleri içerir.

DNA virüsleri genellikle viral DNA'yı tekrar üreten bir polimeraz üreterek konak hücrelerin nükleu-

sunda çoğalırlar. Viral DNA genellikle konak kromozomal DNA'sına inkorpore olmaz.

#### RNA virüsleri

RNA virüsleri farklı reproduktif stratejilere adapte olan tek sarmallı RNA'ya sahiptir.

- RNA sense (pozitif) direkt olarak mRNA gibi görev yapar, yapısal protein ve RNA-bağımlı RNA-polimeraza dönüşebilir.
- RNA antisense (negatif) viral genomu mRNA'ya transkribe eden RNA-bağımlı RNA polimeraz içerir. Alternatif olarak, transkript RNA daha ileri viral (antisense) RNA için kalıp (template) rolü alabilir.
- Retrovirüsler mRNA olarak davranmayan tek-sarmallı RNA'ya sahiptir. Reverse transkriptaz ta-

rafından bu DNA'ya kopyalanır ve konak DNA'sına yerleşir. mRNA ve viral genomik RNA yapmak için bunu takip eden transkripsiyon konak transkriptaz enzimlerinin kontrolü altındadır.

### **Kapsid simetrisi**

Viral nükleik asit ikozahedral (küresel) veya helikal (rotasyonel aks çevresinde yerleşmiş) simetride, tekrarlayan ünitelerden oluşan protein kılıfı (kapsid) kaplıdır.

Tekrarlayan üniteler viral kılıf üretimine adanmış genlerin sayısını azaltır ve virüs birleşmesini basitleştirir.

### **Zarf**

Bazı virüsler konak hücre veya nükleer zarından oluşan bir lipid zarla sarılmıştır. Konak zarı diğer konak hücrelere de reseptör rolü alan viral kodlanmış antijenlere inkorpore olabilir. Zarflı virüsler lipid zarı çözebilen eter gibi maddelere karşı duyarlıdır.

### **Antiviral tedaviler**

Virüslerin hücre içi lokasyonu ve bunların konak hücre sistemlerini kullanmaları, antiviral tedavinin gelişmesini zorlaştırır. İlaçlar, viral replikasyonun farklı evrelerinde işe yarayabilir.

### **Soyunma (uncoating)**

Amantadin/rimantadin soyunmayı engelleyerek influenza RNA'sını açığa çıkarır fakat hızlıca direnç gelişir. Plekonaril picornaviruslerde soyunmayı inhibe eder, rhinovirus ve enteroviruslara karşı aktiftir. Oral olarak emilir ve klinik sempomları kısalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

### **Nükleozid Analogları**

#### **Zincir Sonlandırma**

*Asiklovir* viral enzimlerce selektif olarak asiklo-guanozin-monofosfata (asiklo-GMP) çevrildikten sonra konak enzimlerce viral DNA polimerazın etkili inhibitörüne çevrilir. Asiklo-GMP viral DNA **zincir sonlanmasına** neden olur. Direnç, yetersiz timidin kinaz üretimi ya da viral polimeraz gen değişimi nedeni ile olur. İlaç oral yolla alınabilir ve kan-beyin-bariyerini geçer. Diğer maddeler (ör. gansiklovir) benzer şekilde çalışır.

#### **Revers transkriptaz inhibisyonu**

*Lamivudin* hepatit B ve HIV reverse transkriptazlarını inhibe eder. Nükleozid ve nükleotid inhibitörleri hepatit B için alternatif tedaviler olarak geliştirilmiştir. Bunlar; adefovir, entekavir, tenofovir, telbivudin ve klevudini içerir.

*Ribavirin* bir guanozin analogu olup viral mRNA'nın kapping ve elongasyonu da dahil olmak üzere viral replikasyonun çeşitli basamaklarını inhibe eder. RSV, influenza A ve influenza B, parainfluenza virüs, Lassa ateşi, hanta virüs ve diğer arenavirüslere karşı aktiftir.

### **Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri**

Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI) hatalı nükleotidleri inkorpore ederek revers transkriptazı inhibe ederler. Örnek; uzun süredir kullanılmakta olan antiretroviral ilaçlar olan zidovudin (AZT), artı lamivudin (3TC), stavudin (d4T), tenofovir, didanozin (ddI), zalsitabin (ddC) ve abakavir'i içerir (bakınız Bölüm 46).

### **Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri**

Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) revers transkriptazı direk inhibe eder. Örnek; neviparin, efavirenz, delavirdin ve etravirini içerir. Kombinasyon rejimlerinde etkili oldukları gösterilmiş ajanlardır. Tek mutasyon sonucu direnç gelişebileceğinden, sadece maksimum supresif rejimler olarak kullanılırlar.

### **Proteaz inhibitörleri**

Proteaz inhibitörleri, HIV'in kodladığı proteazı hedef alırlar. Viral yükte anlamlı düşüğe neden olan oldukça etkili antiviral bileşiklerdir. Atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir ve saquinavir'i içerirler. Ruptinrivir, insan rinovirüs 3C proteazına karşı benzer şekilde etki gösterir. Nazal spreyle uygulanır ve rinovirus enfeksiyonlarında faydalı aktivitesinin olduğu görülmektedir.

### **Füzyon inhibitörleri**

Enfuvirtid, gp134 ile bağlanmayı inhibe eder, maravirok CCR5'e bağlanmayı inhibe ederek füzyonu önler. Her iki ajan da AIDS'li hastaların kurtarma tedavisi olarak kullanılır (bakınız Bölüm 46).

### **Salıverme inhibitörleri**

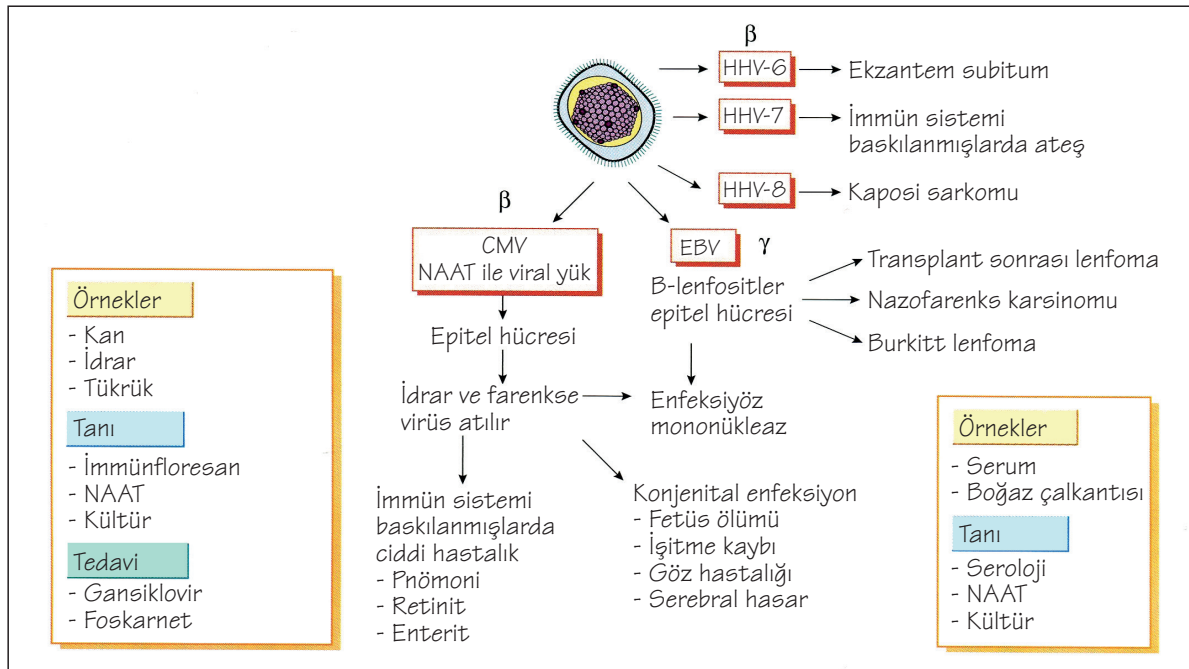
Son aşamada konak hücreden virüs salınımını inhibe eden nöraminidaz inhibitörleri zanamivir ve oseltamivir içerir.

### **İntegraz inhibitörleri**

Bu ilaçlar HIV viral genomunun konak hücre DNA'sına insersiyonunu bloke etmek üzere geliştirilmişlerdir.

### **Diğer ajanlar**

Hepatit B ve hepatit C ile enfeksiyonlar da bir konakçı sitokini olan alfa ( $\alpha$ )-interferonlar, nükleozid ve nükleotid analogları ile tedavi edilirler.



Herpesvirüsler zarflı, 35'den fazla protein kodlayan, çift-sarmallı DNA (120-240 kb) virüsleridir. Akut enfeksiyon sonrasını yaşamboyu latent enfeksiyon takip eder. Latent enfeksiyon, özellikle de kişilerin immün sistemleri baskılandığında olmak üzere, daha sonraki dönemde ortaya çıkacak nöks potansiyeli olan enfeksiyonlardır.

### Sınıflandırma

Herpesvirüsler 3 gruba ayrılırlar:

- α-herpesvirüsler, nöronlarda latent enfeksiyona neden olan, hızlı üreyen sitolitik virüslerdir (herpes simplex ve varicella zoster).
- β-herpesvirüsler, salgı bezleri ve böbreklerde latent olabilen yavaş-üreyen virüslerdir (sitomegalovirüs [CMV], HHV6 ve 7).
- γ-herpesvirüsler lenfoid dokularda gizlidir (ör. Epstein-Barr virüsü [EBV], HHV-8).

### Cytomegalovirus

#### Epidemiyoloji ve patojenez

- Vertikal olarak ya da yakın temasla bulaşır
- Enfeksiyon, yaşamın ilerleyen zamanlarında artan servetle orantılı artar.
- İngiltere'de yetişkinlerin yaklaşık %50'si enfekte-dir.

- Enfeksiyon fetusa doğumdan önce veya sonra bulaşabilir.
- Enfeksiyon kan nakli ya da organ transplantasyonu ile de kazanılabilir.

#### Klinik Özellikler

- Yenidoğan enfeksiyonu başlangıçta ciddi olabilir (bakınız Bölüm 45) ya da başlangıçta asemptomatik olabilir. Asemptomatik enfeksiyon ileri dönemde işitme kaybı ve/veya gelişme geriliğine neden olabilir.
- Doğum sonrası enfeksiyon genellikle hafiftir.
- İmmün sistemi baskılanmış özellikle HIV enfeksiyonlu hastalarda veya organ nakli yapılmış hastalarda, latent enfeksiyonun reaktivasyonu veya enfekte donör organ sonucu ciddi pnömoni, retinit veya gastrointestinal sistem enfeksiyonları gelişebilir.

#### Tanı

- Tanı genellikle kan, idrar ve solunum örneklerinin nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile yapılır.
- Viral yükün monitorizasyonu tedavi ihtiyacı olan ciddi hastalığa sahip hastaların belirlenmesinde önemlidir.
- Virüsün kültürü kolay yapılır.

## Tedavi ve önleme

- Yaşamı veya görmeyi tehdit eden ciddi enfeksiyonlar, gansiklovir ile tedavi edilmelidir. Pnömoni durumunda gansiklovir ile birlikte immünglobulin verilmelidir.
- Valgansiklovir, gansiklovirin esteridir, başlangıç ve devam tedavisi için kullanılan oral preperattır.
- Alternatifler daha toksik bir DNA polimeraz zincir inhibitörü olan foskarnet ve sidofoviri içerir.
- Donör organların ve kan ürünlerinin uygun şekilde taranması bulaş riskini azaltabilir.

## Epstein-Barr virüs

### Epidemiyoloji ve patogenez

CMV ile olduğu gibi enfeksiyon genellikle gelişmekte olan ülkelerde çok genç yaşlarda, sanayileşmiş ülkelerde yetişkinlerde görülür. Farinksten giriş yapan virüs B hücrelerini enfekte eder ve geniş bir kitleye yayılır. EBV, B hücrelerinin ölümsüzleştirme yeteneği ile neoplazilere neden olur: Burkitt lenfoma (sıtma ile ilişkili olarak Afrika sahrasının güneyinde bulunur); nazofarengial karsinom (Çin'de); ve lenfoma (transplantasyon alıcıları da dahil immün sistemi baskılanmış hastalarda).

### Klinik özellikler

- Enfeksiyon ateş, halsizlik, yorgunluk, boğaz ağrısı, lenfadenopati ve bazen hepatitle karakterizedir.
- Semptomlar genellikle 2 hafta içerisinde sonlanır.
- Kalıcı semptomlar birkaç hastada gelişebilir.
- EBV enfeksiyonları tümör gelişimi ile ilişkilidir (yukarı bakınız).

### Tanı

- Hızlı lam aglütinasyon tekniği.
- EBV viral kapsid antijenine karşı spesifik IgM'nin saptanması ile kesin tanı.
- NAAT temelli tanı da günümüzde kullanılabilir.

- Epstein-Barr nükleer antijen kompleks (EBNA), latent membran proteini, terminal protein, membran antijen kompleks ve erken antijen (EA) kompleks'e karşı immün yanıt patternleri enfeksiyonun hangi evrede olduğunu karar verilmesini sağlar.

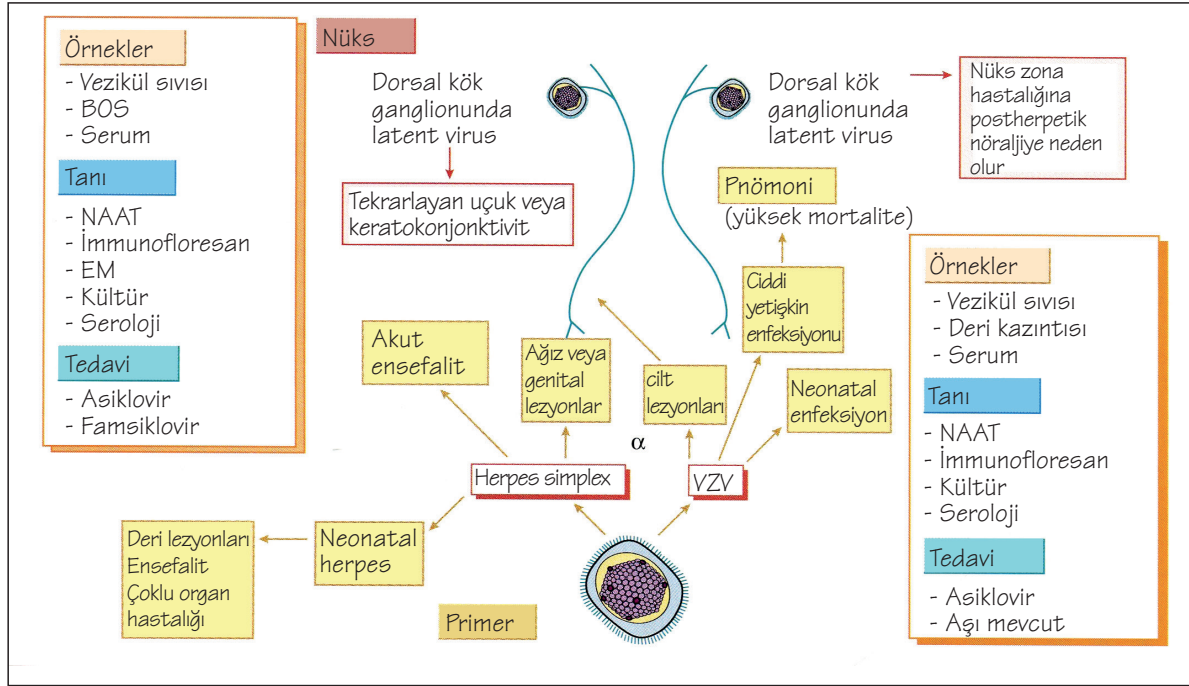
## Human herpesviruses 6 ve 7

- Roseolovirus cinsinin tek üyesi herpesvirus 6 (HHV-6), insan T hücrelerini enfekte eder, A ve B olmak üzere iki alttipi vardır.
- Enfekte tükürükle olası bulaş söz konusudur, hayatlarının ikinci yılının sonunda nerdeyse herkes enfekte olur.
- Ekzantem subitum olarak bilinen enfeksiyon, 3-5 gün süren ateşli hastalık arkasından döküntülerin ortaya çıkması ile karakterizedir.
- Asemptomatik enfeksiyon yaygındır.
- Bu febril kovülziyon ve nadiren ensafalit ile ilişkili olabilir.
- Hepatit diğer nadir bir komplikasyondur.
- Bir IgG enzim immunoassay (EIA) testi mevcuttur ve kantitatif NAAT tanıda yardımcı olabilir.
- HHV-7, 5 yaşta nerdeyse evrenseldir ve hastalık ile net bir ilişki yoktur.
- Eşleştirilmiş serum ile antikor düzeylerini belirlemek tanı koydurur.

## Human Kaposi sarcomavirus veya human herpesvirus 8

Human Kaposi sarcomavirus (HHV-8),  $\gamma$ - herpesvirüsüdür. Bulaşma anneden çocuğa vertikal ya da gençlerde mukozal (cinsel-olmayan) temas yolu ile olabilir. Başlangıç enfeksiyonu enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendromla karakterizedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle AIDS hastalarında daha sonra Kaposi sarkom gelişebilir. Tanı şüpheli dokuda başlıca NAAT testleri ile yapılır. EIA ve indirekt floresan kullanan serolojik testler mevcuttur.

## 31 Herpesvirüsler II



### Herpes simplex

#### Patogenez ve epidemiyoloji

- Direkt temas ile bulaşır.
- Lokal olarak deriyi tutar. Sitolitik aktivitesi ile deride veziküller oluşturur.
- Duyusal ganglionlarda latent kalır.
- Fiziksel faktörler (ör.enfeksiyon, güneş ışığı) veya psikolojik stres reaktivasyonu tetikler.
- Enfeksiyonu Hücre-aracılı immünite kontrol eder, bu nedenle immün sistemi baskılanmış hastalar reaktivasyon ve ciddi enfeksiyon açısından riski altındadırlar.

#### Klinik özellikler

- Herpes simplex virus 1 (HSV-1) sıklıkla asemptomatiktir, fakat küçük çocuklarda yaygın olarak ateş, veziküler gingivostomatit ve lenfadenopati gelişir.
- Enfeksiyon yetişkinlerde kendini farenjit ve tonsilit olarak gösterebilir.
- Primer göz enfeksiyonu ciddi keratokonjonktivite neden olur, tekrarlayan enfeksiyon korneada skar oluşumuna yol açabilir.

- Primer deri enfeksiyonu (herpetik dolama) genellikle travmatize deride (ör.parmaklarda) gelişir.
- Ciddi ensefalit oluşabilir (bakınız Bölüm 49).
- Anneden çocuğa perinatal bulaş, ensefaliti de içeren yaygın neonatal enfeksiyon gelişimine yol açabilir.
- HSV-2 enfeksiyonu 3 haftaya kadar süren ağrılı genital ülserlere neden olur ve nüksle ilişkilidir.
- Genital herpes HIV bulaşıcılığında önemli bir ko-faktördür.
- Menenjit, primer tip 2 enfeksiyonunun nadir görülen bir komplikasyonudur.

#### Tanı

Vezikül sıvısının, genital veya ağız sürüntü örneklerinin NAAT testleri ile incelenmesi standart tanı metodudur. Buna rağmen virüs hızla büyür ve elektron mikroskopisi ile görülebilir (EM). Serum ve BOS antikorları arasındaki oran, lokal üretimi gösterir, HSV ensefalitinin tanısını koymaya yardımcı olabilir. Beyin MRI veya BT'siyle herpes ensefalitinde tipik olan temporal lob lezyonları saptanabilir.

## Tedavi

Asiklovirin topikal, oral ve IV formları ve Valasiklovir ve famsiklovir gibi daha iyi emilimi olan diğer ajanlar mevcuttur.

## Varicella zoster virüs

Varicella zoster virüs (VZV)'ünün, su çiçeği (chickenpox) olarak da bilinen akut primer enfeksiyona yol açan sadece tek bir serolojik tipi vardır ve nüksü zona (shingles) olarak adlandırılmaktadır.

## Patogenez ve epidemiyoloji

- VZV vezikülde bulunur, bulaşıcılık vezikülü olan hastalardan temas ve hava yolundan yayılım ile olur.
- Bağışıklığı olmayan kişilerde atak oranı oldukça yüksektir (>%90).
- İnkübasyon periyodu 14-21 gündür.
- Enfeksiyon en yaygın 4-10 yaş arasındaki çocuklarda görülür.
- İyileşme yaşam boyu bağışıklama sağlar.
- Virüs arka kök ganglionda latent kalır ve hastaların %20'sinde reaktive olarak ilgili dermatomda lezyonlarla zona'ya neden olur.
- Zona lezyonları VZV içerir, enfeksiyözdür ve bağışıklığı olmayan kişiler suçiçeği gelişme riski altındadır.
- Direkt suçiçeğinden ya da zona vakalarından zona'ya yakalanmak imkansızdır.

## Klinik özellikler

- Suçiçeğinin rahatsızlığı döküntüden kaynaklanmaktadır.
- Sistemik semptomlar hafiftir.
- Lezyonlar genellikle 2 veya 3 gün aralıklarla ortaya çıkar, orofarenks ve genitoüriner sistem de dahil vücudun tüm bölgelerini etkiler. Makül ve papüller, veziküller döküntüye ilerler. Vezikülün rüptüründen sonra kabuklaşarak kendiliğinden iyileşir.
- Döküntü 7-10 gün sürer, fakat tam rezolüsyon daha uzun sürebilir.

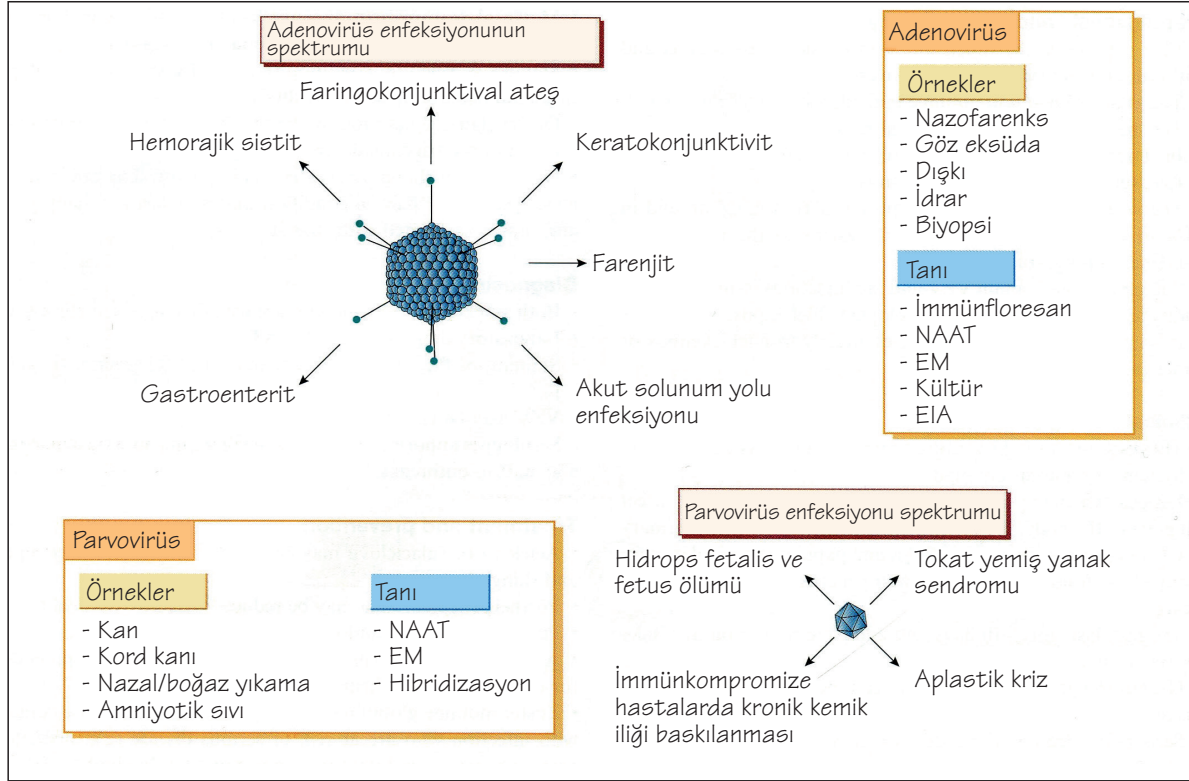
- *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* ile oluşan sekonder enfeksiyon tedavi gerektirebilir.
- VZV pnömonisi özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde olmak üzere yetişkinlerde daha siktir ve yüksek mortaliteye sahiptir. Hayatta kalanlar tamamen iyileşebilir veya solunum problemleri gelişebilir.
- Enfeksiyon sonrası ensefalit genellikle hafiftir, fakat nadir görülen ölümcül formu da vardır.
- Anneden bulaş doğum sırasında vajinal lezyonlarla temas sonucu olur ve ciddi neonatal enfeksiyonla sonuçlanabilir.
- Zona ağrılı bir durumdur genellikle yaşlı kişileri ve immün sistemi baskılanmış kişileri etkiler.
- Göz hasarı trigeminal sinirin oftalmik dalının etkilenmesini takiben gelişebilir.
- Zona ataklarının %10'u kadarını post-herpetik nöralji takip eder, çok ağrılı bir durumdur, uzun yıllar sürebilir ve şiddetli ağrı nedeniyle kişilerin intiharına neden olabilir.

## Tanı

- Hem su çiçeğine hem zonaya genellikle klinik olarak tanı konur.
- Laboratuvar tanısı NAAT testleri ile yapılır.
- VZV, EM veya kültürle gösterilebilir.
- Seroloji salgınlarda hastanın ve personelin bağışıklık durumunu belirlemede önemlidir.

## Tedavi ve önlem

- Asiklovir veya valasiklovir, yetişkin su çiçeği ve zona tedavisinde kullanılabilir.
- Erken tedavi post-herpetik nöraljiyi azaltabilir.
- Ağrı şiddetli olabilir, ağrı kliniğine sevk gerekebilir.
- Canlı atenue-aşı mevcuttur ve bağışık olmayan sağlık çalışanlarına tavsiye edilir.
- Zoster immünglobülini (ZIG), enfeksiyonla yakın teması olan ciddi hastalık (ör. yenidoğan, gebeler ve immün sistemi baskılanmış kişiler) riski olan kişilere önerilmektedir.



## Adenovirus

Adenovirüsler zarfsız, ikozahedral, çift-sarmallı DNA virüsleridir. Tür-spesifik, grup-spesifik ve tipe-spesifik antijenlere sahiptirler. İnsan adenovirüslerinin, genomik homolojilerine dayanan 6 farklı gruba ayrılan 50'den fazla serotipi vardır.

### Epidemiyoloji ve klinik özellikler

- Direkt temas ve fekal-oral yolla bulaşılır.
- Serotip 3 ve 7 faringokonjunktival ateşe neden olur.
- Serotip 1-7 akut febril farenjite neden olur.
- Serotip 40 ve 41 enterik ateşe neden olur.
- Serotip 8, 19 ve 37 konjunktivite neden olur.
- Serotip 11 ve 21 hemorajik sistite neden olur.
- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi pnömoni (serotip 1-7), üretrit (serotip37) ve karaciğer nakli olanlarda hepatit görülebilir.
- Klinik tablo enfeksiyon yerine bağlı olarak değişebilir.
- Genetik olarak değiştirilmiş adenovirüsler ve ade-no-ilişkili virüsler gen tedavisi için vektörler olarak artan oranda araştırılmaktadır.

### Tanı

Tanı genellikle Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile yapılmaktadır. Fakat kültür, seroloji ve elektron mikroskopisi (EM) ile tanı da mevcuttur.

### Önleme ve kontrol

Salgınlar enfeksiyon kontrol önlemlerine göre (solunum ve temas herikisi ile) yönetilmek zorundadır. Yüzme havuzlarının yeterli klorlanması ile göz enfeksiyonlarının salgınları önlenmektedir. Görme muayenesi yapılan hastalar arasındaki bulaşma, tek kullanımlık malzeme kullanılması, aletlerin yeterli dekontaminasyonu ve sağlık personelinin uygun hijyenik yöntemleri kullanması ile önenebilir.

## Parvovirus

Parvovirüsler küçük, zarfsız, ikozahedral, tek sarmallı DNA virüsleridir. İnsanda hastalığa neden olduğu bilinen tek serotipi *Erythrovirus* cinsine ait B19'dur.

### Epidemiyoloji

Enfeksiyon tüm dünyada yaygındır ve yıl boyunca görülür. Bulaşma solunum yolu ile olur. Okullarda

eritema infeksiyozum (beşinci hastalık) salgınlarına neden olabilir. Seroprevalans yaşla artar, yetişkinlerin %60'ından fazlasında antikor vardır.

### Patogenez ve klinik özellikler

- Parvovirus B19, globozid P üzerinden kırmızı kan hücrelerini işgal eder, immatür eritrositlerde çoğalır.
- Hafif ateşli hastalık olan eritema infeksiyozuma neden olur. Tokat yemiş yanak görünümünde kendini gösterebilir ve tipik olarak küçük çocuklarda görülür.
- Özellikle erişkinlerde simetrik, küçük-eklem artritleri gelişebilir.
- Enfeksiyon kırmızı kan hücresi üretimini durdurur ve bu da hastalarda yüksek kırmızı kan devri ile birlikte ciddi anemiye neden olabilir (ör. orak hücreli anemisi olan hastalarda ciddi anemi).
- Gebelikte enfeksiyon riski düşüktür fakat hidrops fetalise ve fetusun ölümüne neden olabilir. Buna rağmen, Parvovirus'un konjenital anomalilere yol açtığına dair kanıt bulunmamaktadır.
- Hamileliğin ilk 20 haftasında enfeksiyon %10 fetus kaybı ile sonuçlanır.

### Tanı

- Tanı genellikle klinik olarak yapılmaktadır fakat NAAT tercih edilen testtir.
- IgM saptanması da kullanılır.
- Kan, burun veya boğaz yıkama sıvısı, kord kanı ve amniyotik sıvı EM ile incelenebilir.

### Önleme ve kontrol

Spesifik bir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. Solunum önlemleri ile hastane ortamından bulaş önlenmelidir.

### Papillomavirus

Bunlar küçük, zarflı, çift-sarmallı DNA virüsleridir. 100'den fazla tipi vardır. Yaygın (common) ve genital siğillerden sorumludur. Tip 16 ve 18 servikal neoplazilerde baskın tiplerdir. Cinsel temas da dahil yakın temasla bulaşır. Yaygın siğillerin tanısı klinikdir. Servikal neoplazmların tanısı sitoloji ve NAAT ile yapılır. Tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı aşı kullanımdadır.

### Poxvirus

Poxvirüsler kompleks simetrik, yün yumağına benzer şekilli, çift-sarmallı DNA virüsleridir.

### Smallpox (çiçek hastalığı)

Dünya çapında başlıca ölüm nedenlerinden olan çiçek, günümüzde eradike edilmiştir fakat smallpox'ın

biyoterörizm silahı olabileceği konusunda endişeler vardır ve bazı ülkeleri aşı stokları üretme konusunda harekete geçirmiştir.

### Monkeypox (maymun çiçek virüsü)

Santral ve Batı Afrika'nın yağmur ormanlarında görülen çiçek hastalığına benzer zoonotik bir enfeksiyondur. Vaka ölüm oranı Afrika'da %10'lara ulaşabilir. Amerika'da daha düşüktür ve enfekte çayır köpekleri ile ilişkili bir salgın görülmüştür. Tanı EM veya NAAT ile yapılmaktadır.

### Orf

Koyun ve sığırlardan orijin alan püstüler dermatite yol açan zoonotik enfeksiyonlardır. Tipik olarak parmakta bulunan tek veziküler lezyonla karakterizedir ve birkaç hafta sonra spontan olarak iyileşir. Tanı genellikle görünüm ve temas hikayesine dayanılarak klinik olarak konur.

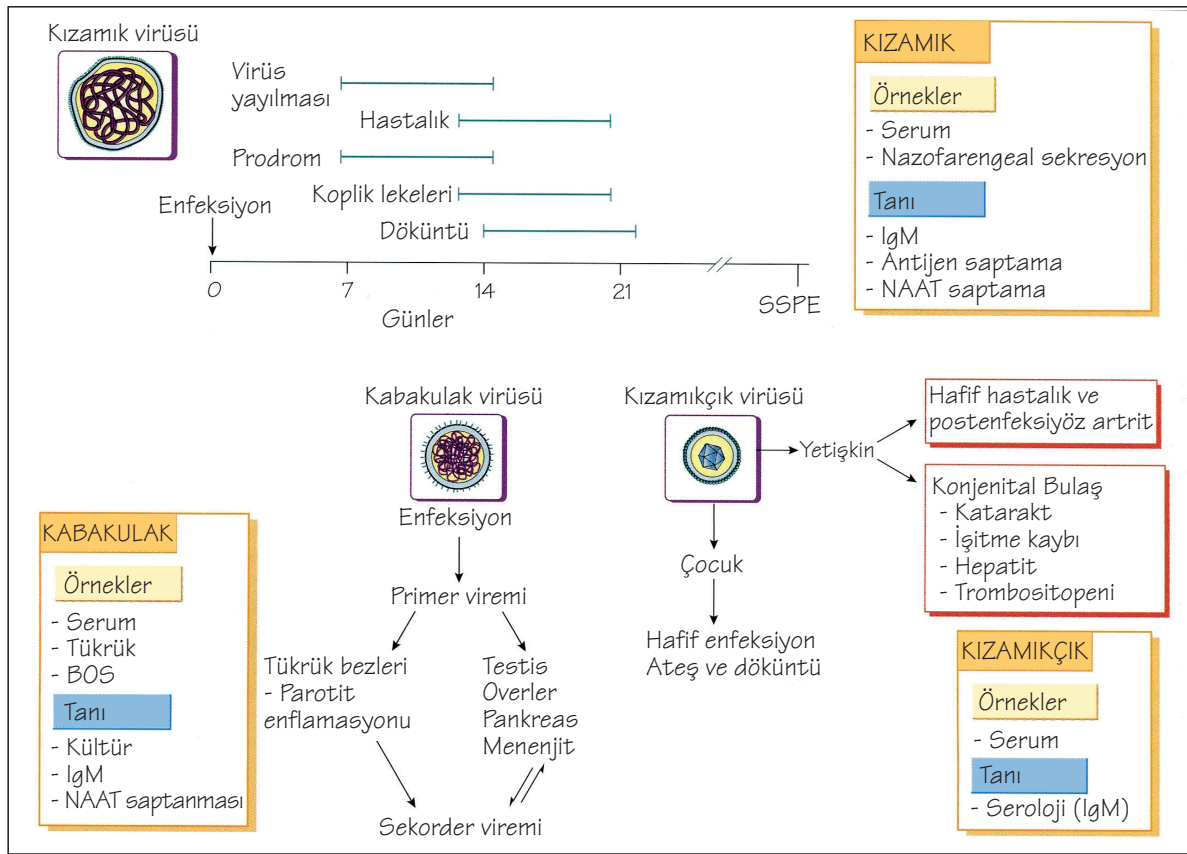
### Molluskum contagiosum

- Özellikle çocuklarda görülen yaygın bir durumdur. Genellikle yüz, kol, kalça ve sırtta oluşan küçük, düzenli, papüler, 'inci tanesi' şeklinde deri lezyonları şeklinde görülür.
  - Cinsel yolla, direkt temas veya ev eşyaları yolu ile bulaşabilir.
  - Steroid tedavisi ve/veya HIV ile enfeksiyon hastalığının yaygınlığını artırabilir.
  - Mikroskopik olarak dermise uzanan ve dikensi hücre tabakasında hücre içinde inklüzyon cisimcikleri ile epidermal hipertrofi görülür.
  - Tanı genellikle klinikdir ve lezyon kazıntı örneklerinin EM ile incelenmesiyle korfirme edilebilir.
  - İmmün sistemi normal kişilerde döküntü bir yıl sürebilir ve HIV ile infekte hastalarda kronik problem olabilir.
- Geleneksel tedavi, lezyonları keskin bir aletle kazımak iyileşmeyi kolaylaştırır.

### Tanapox

Tanapox, genellikle tek nodüler deri lezyonu ile ilişkili ateşli hastalıktır. Nodüler lezyon ülserleşebilir ve kendiliğinden iyileşebilir. Enfeksiyon Orta ve Doğu Afrika'da yaygındır. Tanı genellikle bu bölgelere seyahat öyküsü ile akla gelir ve EM veya NAAT ile konfirme edilebilir.





## Kızamık

Zarflı RNA virüsü olduğu için *morbillivirus* olarak da bilinen tek serotipe sahip virüstdür. Virüs, füzyon (F) ve hemaglutininin (H) olmak üzere iki transmembran glikoproteini de içeren konak hücreye yapışmayı ve virüs girişini arttıran 6 yapısal protein kodlar. F ve H'ye karşı gelişen antikorlar koruyucudur.

## Patogenez ve epidemiyoloji

- Virüs başlangıçta üst solunum yolu epitel hücrelerini enfekte eder.
- Daha sonra komşu lenfoid dokuyu işgal eder, bu da primer viremi ve retikuloendotel sistemin de dahil olması ile sonuçlanır.
- Bunu sekonder viremi ve klinik semptomların ortaya çıkması ile eş zamanlı tüm vücuda yayılım takip eder.
- Havayolu en önemli bulaş yoludur.
- İnkübasyon periyodu 9-12 gündür-kişiler döküntü ortaya çıkmadan 3 gün öncesinden bulaştırıcıdır.
- Doğal enfeksiyonu yaşam boyu immünite takip eder.

- HIV enfeksiyonu olan immün sistemi baskılanmış veya malnütrisyonu (özellikle vitamin A eksikliğinde) olan hastalar dışında mortalite nadirdir.
- Mortalite oranları en yüksek 2 yaş altındaki çocuklarda görülür.
- Kızamık aşısı programı olan ülkelerde nadir görülür fakat hastalığın yeniden ortaya çıkmayacağından emin olmak için aşılama programının toplumun %90'ından fazlasını kapsaması gerekir.

## Klinik özellikler

- 2-4 günlük prodrom döneminde nezle görülür ve bu sürede birinci azı dişi hizasında yanak mukozasında küçük, beyaz, papüller (Koplik lekeleri) bulunur.
- İlk olarak kulağın arka tarafında beliren kızamık döküntüsü daha sonra merkezden uzaklaşarak yayılır ve kahverengi renge dönüşür.
- Sekonder pnömoni, otitis media ve krup hastalığı yaygın görülen komplikasyonlardır.
- Akut enfeksiyon sonrası ensefalit ise nadir görülen ciddi bir komplikasyondur.
- Subakut ensefalit, özellikle lösemik çocuklarda görülen kronik progresif hastalıktır.

- Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), enfeksiyondan en az 6 yıl sonra gelişen nadir, ilerleyici, ölümcül ensefalittir.

#### Tanı

- Tanı genellikle klinikdir, fakat tükürkte IgM-spesifik enzim immünoassay (EIA) ile doğrulanabilir.
- SSPE tanısı BOS'ta sentezlenen virüse-spesifik antikorun saptanması ile konur (ör. spesifik IgM).
- Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve virüsün sekanslama yöntemi ile moleküler karakterizasyonu yapılabilir.

#### Kabakulak

*Paramyxovirus* familyasına ait, tek serotipe sahip, pleomorfik, zarflı, antisens RNA virüsüdür.

#### Epidemiyoloji

- Kabakulak genellikle çocukluk döneminde görülür fakat hastalık etkeni virüs relatif olarak düşük atak oranına sahip olduğu için çok sayıda yetişkin enfeksiyona karşı duyarlıdır.
- İnkübasyon periyodu 14-24 gündür.
- Subklinik enfeksiyon özellikle çocuklarda yaygın görülmektedir.
- Havayolu ile kolayca bulaşır.
- Enfeksiyon yaşam boyu bağışıklık sağlar.
- Eğer aşı kapsayıcılığı düşerse epidemiler tekrar ortaya çıkabilir.

#### Klinik özellikler

- Yaygın özellikler; ateş, halsizlik, miyalji ve parotid bezinin enflamasyonunu içerir.
- Kabakulak geçiren hastaların %15'inde menenjit gelişebilir.
- Nadir olarak hastalık ölümcül seyredebilir ve menenjit sonrası işitme kaybı gelişebilir. Fakat vakaların hemen hepsinde tam iyileşme görülür.
- Genellikle yaşlı kişilerde orşit (%20), ooforit (%5) veya pankreatit (%5)'i içine alan komplikasyonlar görülebilir.

#### Tanı

- Tanı genellikle klinikdir, spesifik tükürük veya serum IgM saptanması ile konfirme edilebilir.
- NAAT tanı için mevcuttur.

#### Kızamıkçık

Rubella (rubivirus), Togaviridae familyasının bir üyesi, tek serotipe sahip, ikozahedral, pleomorfik, zarflı, pozitif-sarmallı RNA virüsüdür.

#### Epidemiyoloji

- Rubella aşı programına sahip ülkelerde nadiren görülür.
- Havadan damlacık enfeksiyonu ile bulaşır.
- Hastalar döküntüler belirmeden 7 gün öncesi ile döküntüden sonraki 14 gün boyunca bulaştırıcıdır.
- Doğal enfeksiyonu tam bir bağışıklık takip eder.

#### Klinik özellikler

Rubella, ateş, ince, kırmızı makülopapüler döküntü ve lenfadenopati ile ilişkilidir. Prodrom evresinde yumuşak damakta nokta şeklinde kırmızı renkli lezyonlar oluşur. Artrit (kadınlarda daha sık) ve kendi kendisini sınırlayan ensefalit komplikasyonlardır.

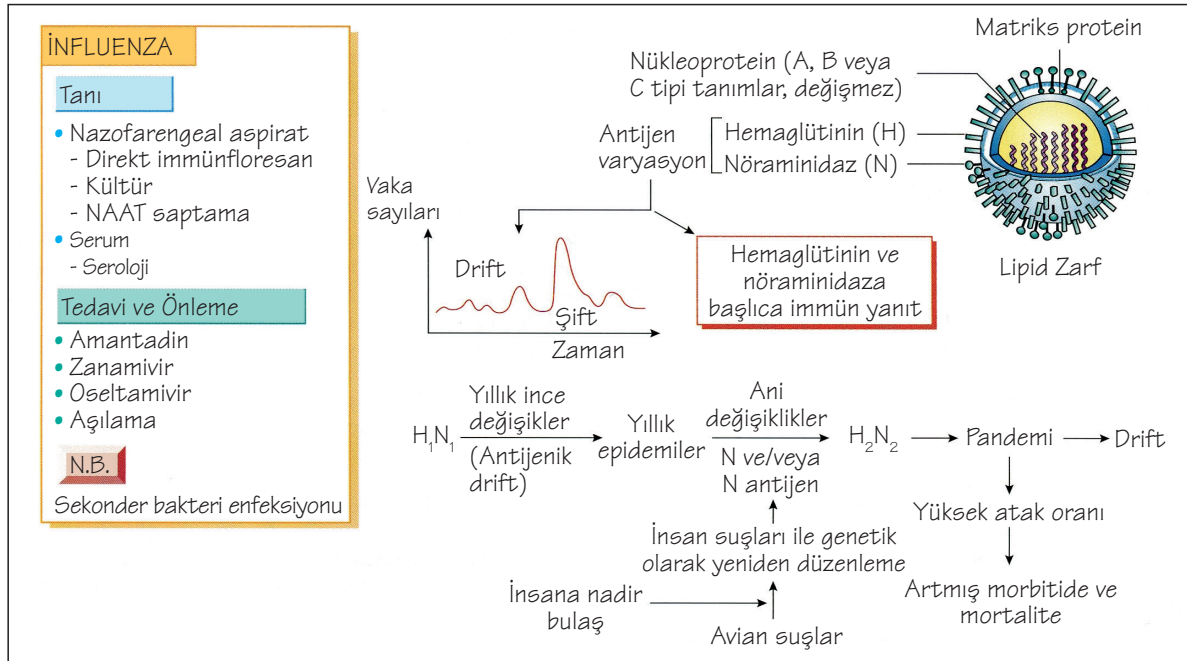
Maternal enfeksiyon fetusun ölümüne veya vakaların %60'ını bulan oranda işitme kaybı, santral sinir sistemi yetmezliği, katarakt, neonatal purpura, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilir. İlk trimester süresince geçirilen hastalıkta risk en yüksektir.

#### Tanı

- Tanı serum veya tükürkte IgM ve IgG antikorlarının saptanması ile olur.
- Konjenital hastalık tanısı yenidoğanda spesifik IgM antikorlarının sürekli (> 6 ay) saptanması ve kültür veya NAAT ile virüsün saptanması ile konur.

#### Kızamık, kabakulak ve kızamıkçığın önlenmesi

- Canlı atenüe kombine aşı (KKK) 13 ve 15 ay arasında yapılır. Okul başlangıcında rapel (pekiştirici) doz uygulanır.
- Kızamık için daha fazla rapel doz gerekebilir.
- Kızamık aşısına karşı hızlı antikor cevabı kızamığa temas etmiş duyarlı kişileri korumak için kullanılabilir.
- Doğum kontrol önerisi için başvuran kadınlar rubella antikorları açısından taranmalıdır ve hamile değilse aşılanmalıdır.
- İmmün sistemi baskılanmış kişilere KKK aşısı uygulanmamalıdır.



## Influenza virüs

### Viroloji ve epidemiyoloji

Influenza virüsü, 8 segmentten oluşmuş negatif tek-sarmallı RNA genomu içeren zarflı orthomyxovirus (100nm)'tür. Bu yapı, virüsün yüzey antijenlerinin değişmesini ve virüsün kuş ve domuz influenza suşlarından genetik materyal alımına izin vererek genetik çeşitliliği (re-assortment) kolaylaştırmaktadır. Virüs 3 tanesi RNA transkripsiyonundan sorumlu 7 protein eksprese eder. Nükleoproteinler, influenza A, B ve C olmak üzere 3 ana virüs grubunu tayin eden 3 antijenik tipe sahiptir. Bu üç gruptan influenza A nadiren de influenza B genetik şifte uğrar. Matris protein lipid zarfın altında bir kabuk oluşturur. Hemagglütinin ve Nöraminidaz proteinleri 10 nm'lik çıkıntılar halinde lipid zarftan eksprese edilirler ve konak hücre ile etkileşime girerler. Virüse karşı bağışıklık hemagglütinin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerine karşı yönlendirilmiştir.

### Epidemi/Pandemi 'grip'

**Antijenik drift** olarak da bilinen, H ve N antijenlerindeki değişiklikten dolayı yıllık influenza epidemilerinin görülmesi olasıdır. Bunun anlamı; dolaşan virüse karşı immünitesi olmayan çok sayıda kişinin olmasıdır ve bazı yıllarda epidemiler gelişir. Virüs genetik çeşit-

lilik (re-assortment) nedeni ile **antijenik shift** olarak da bilinen major genetik değişikliğe uğrayabilir. Bu gerçekleştiği zaman, genellikle çok az sayıda kişi bağışıklığa sahip olacağı için dünya çapında bir pandemi gerçekleşebilir. Pandemiler her 10-40 yılda bir kez gerçekleşir, genellikle uzak doğudan orijin alır daha sonra batıya doğru yayılarak dolaşır. Bu yeni suşların sıklıkla infekte kuş, kümes hayvanları veya domuzlara kadar izleri sürülebilir. Pandemiye yol açan influenza A suşları yüksek atak oranına sahiptir ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. 1919 yılında 'İspanyol grip' salgınında 20 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Meksika'dan köken alan en son pandemi virüsü H1N1 virüsü, gençlerde yüksek atak oranına neden olmuş domuz gribi olarak tanımlanmıştır. Viral pnömoni en sık gebelerde ve immün sistem baskılanmış kişilerde görülmüş fakat küresel mortalite oranı düşük bulunmuştur. Kümes hayvanlarında dolaşan epizootik kuş gribinin (ör. H5N1) pandemi riski yüksektir ve genetik çeşitlilik oluşur. Serotip B ve C sadece insanlarda patojendir ve pandemilere yol açmaz.

### Kuş gribi (Avian flu)

Kuş gribi suşlarının neden olduğu kuş gribi, kuş sürülerinde yüksek mortaliteye neden olabileceği için kümes hayvancılığı ile uğraşanlar arasında büyük en-

dişe kaynağıdır. Enfeksiyon göçmen vahşi kuşlardan kümeslere yayılabilir. Virüs insanlara yayılabilir ve yüksek mortalite ile ilişkili olabilir (ör. H5N1 virüsünde olduğu gibi). Kişiden kişiye yayılım nadirdir.

### **Klinik özellikler**

İnkübasyon dönemi 1-4 gün sürer ve hastalar semptomların görüldüğü günden 1 gün öncesinden başlayıp yaklaşık 3 gün bulaştırıcıdır. Baş ağrısı, miyalji, ateş ve öksürük 3-4 gün sürer. Yaşlılarda ve kardiyopulmoner hastalığı olan hastalarda daha sık görülen komplikasyonlar primer viral veya sekonder bakteriyel pnömونيyi içerir.

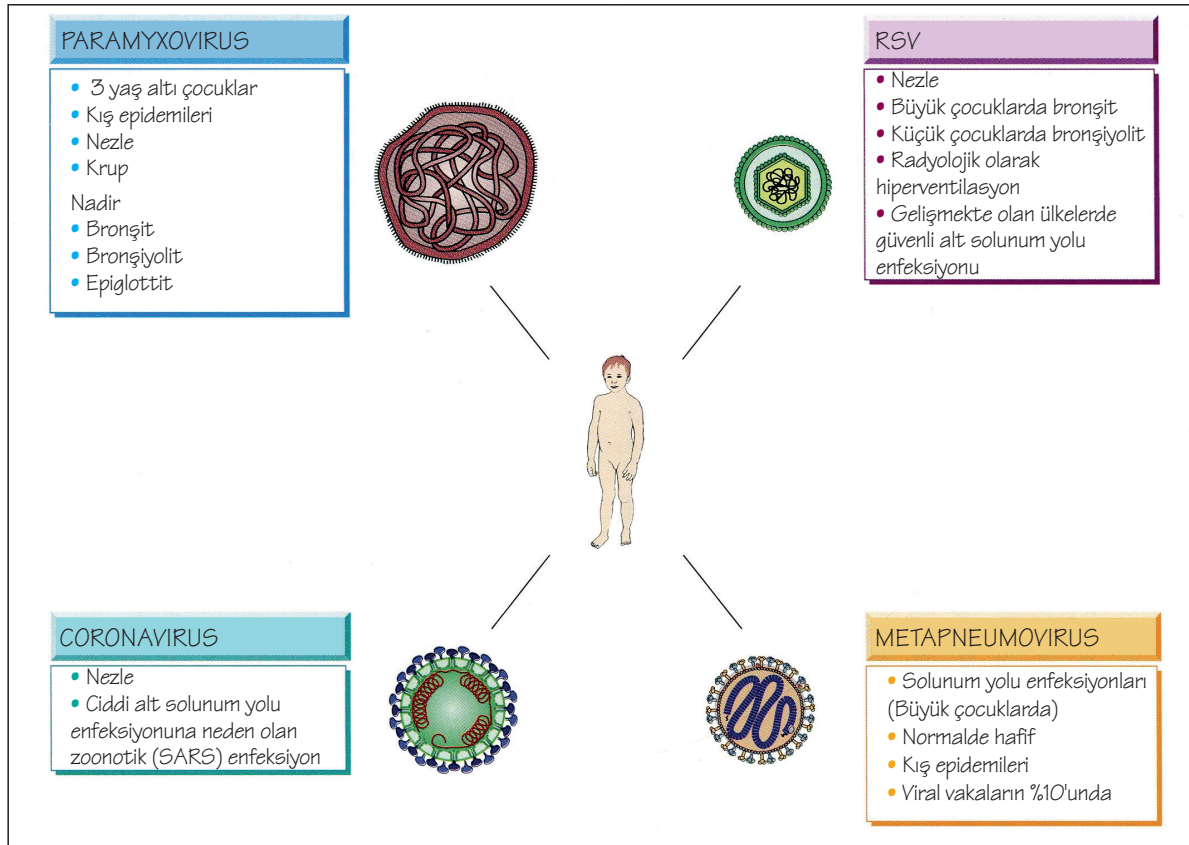
### **Tanı**

Tanı genellikle klinik olarak yapılır. Hızlı laboratuvar tanısı İnfluenza A/B ve C'yi saptayabilen Direkt immünfloresan yöntemidir. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) daha duyarlıdır, hastanın pandemik suşla enfekte olup olmadığını gösteren spesifik serotipi tanımlayabilir. Pandemilere cevap veren halk sağlığı laboratuvar hizmetleri, yeni bir salgın veya pandemik suşun ilerlemesini izlemek için bu yeni test-

leri hızlı bir şekilde geliştirmelidirler. Aşı dizaynı için virüsün izolasyonu hala gereklidir. Bu işlem ulusal olarak halk sağlığı kurumlarınca, uluslararası ise DSÖ tarafından koordine edilmektedir.

### **Tedavi, önleme ve kontrol**

Tedavi genellikle semptomatiktir; sekonder bakteriyel enfeksiyonlar uygun antibiyotik tedavisi gerektirir. Her yıl, dolaşan virüslerden inaktive aşılar hazırlanır. Aşılama ile %70 koruma sağlanır. Aşı özellikle kardiyopulmoner hastalık veya astım gibi ciddi hastalık riski olan kişilere tavsiye edilmektedir. İnfluenza semptomlarının süresini kısaltan nöraminidaz inhibitörleri olan zanamivir ve oseltamivir ile tedavi edilebilir. Özellikle ciddi komplikasyon riski olan hastalar için endikedirler ve pandemilerin progresyonunu yavaşlatmada ve bununla ilişkili mortaliteyi azaltmada değerli olabilirler. Moleküler klonlama tekniklerinin kullanıldığı son dönem gelişmeler, pandemiye yanıt olarak yeni aşı üretimi için geçen süreyi kısaltmaktadır ve domuz gribi pandemisinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Etkili fakat değişken olmayan aşı antijeni- nin bulunması ile ilgili araştırmalar sürmektedir.



### Parainfluenza virüs

Parainfluenza hassas, tek sarmallı negatif sens RNA (15 kb) içeren, zarflı paramyxovirus (150-300 nm)'tür. Antijenik determinantları paylaştığı 4 farklı tipi vardır.

### Patogenez ve epidemiyoloji

Virüs konak hücreye tutunur ve zarf konak hücre zarı ile birleşir. Virüs trakeobronşial ağaç boyunca çoğalır. Enfeksiyon solunum yolu ile bulaşır, kış aylarında pik yapar ve 3 yaş altındaki çocuklarda en yüksek atak oranları görülür.

### Klinik özellikler

Yaygın olarak görülen, genellikle 4-5 gün süren kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Çocuklar sıkıntılı, nezleli ve ateşlidir. Küçük çocuklarda boğuk öksürük sıklıkla boğuk ağlamayla birbirini izler ve laringeal tıkanıklığa (krup) sekonder inspiratuar stridor ile ilişkilidir. Nadiren, azalmış hava girişi ve siyanozun habercisi olduğu bronşiyolit, bronkopnömoni veya akut epiglottit gelişebilir.

### Tanı ve tedavi

Tanı klinik olarak konur. Direkt immünfloresan hızlı sonuç verir. Virüsün izolasyonu ve revers transkriptaz nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) solunum virüslerinin taramasının parçası olarak mevcuttur. Tedavi semptomatiktir (ör. parasetamol ve havanın nemlendirilmesi). Ciddi enfeksiyonlar ribavirin ve nebulize oksijen ile tedavi edilebilir.

### Respiratuar Sinsityal virüs (RSV)

Tek sarmallı negatif sens RNA içeren, 12-nm'lik glikoprotein çıkıntılar ile konak hücreye tutunan zarflı paramyxovirus'tur (120-300 nm). A ve B olarak tanımlanan 2 tip arasında antijenik varyasyonlar vardır.

### Epidemiyoloji

RSV dünya çapında görülür ve özellikle 3 yaş altındaki çocukları enfekte eder. Ilıman iklime sahip ülkelerde kış aylarında, tropikal ülkelerde ise yağmurlu sezonlarda yıllık epidemilere yol açar. RSV hastane çevresinde kolayca yayılır. Yaşlı ve zayıf hastalarda ve

solunum yolu problemi olan hastalarda ciddi enfeksiyonlar gelişebilir.

### **Klinik özellikler**

4-5 günlük inkübasyon süresinden sonra nezle gelişir. Vakaların %40'ında büyük çocuklarda bronşit, çok küçük çocuklarda ise bronşiyolit gelişir. Ciddi hastalık hızla gelişir fakat yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oldukça nadirdir. Ateşli ve takipneik (sık nefes alıp verme) bronşiyolitli çocuklarda, akciğerlerde hiperventilasyon, hisiltılı solunum (wheezing) ve kre-pitasyonlar eşlik eder. Siyanoz nadirdir. Radyolojik görüntü değişkendir. Akciğerlerde havalanma artışı ve peri-bronşial kalınlaşma görülebilir.

### **Tanı ve tedavi**

Nazofarenks salgı örneklerinin direkt immünfloresan veya enzim immünoassay (EIA) yöntemleri ile incelenmesi hızlı sonuç verir. Birçok laboratuvar tanı için revers transkriptaz NAAT kullanmaktadır. Virüsün kültürü yapılabilir.

RSV'nin tedavisi semptomatik rahatlama ve havanın nemlendirilmesine dayanmaktadır. Ciddi vakalar, hastaneye yatış ve nebulize oksijen uygulaması gerektirebilir. İmmün sistemi baskılanmış şiddetli hastalığı olan kişiler aerosol şeklindeki ribavirinden fayda görebilirler.

### **Korunma**

Günümüzde RSV için etkili bir aşı bulunmamaktadır.

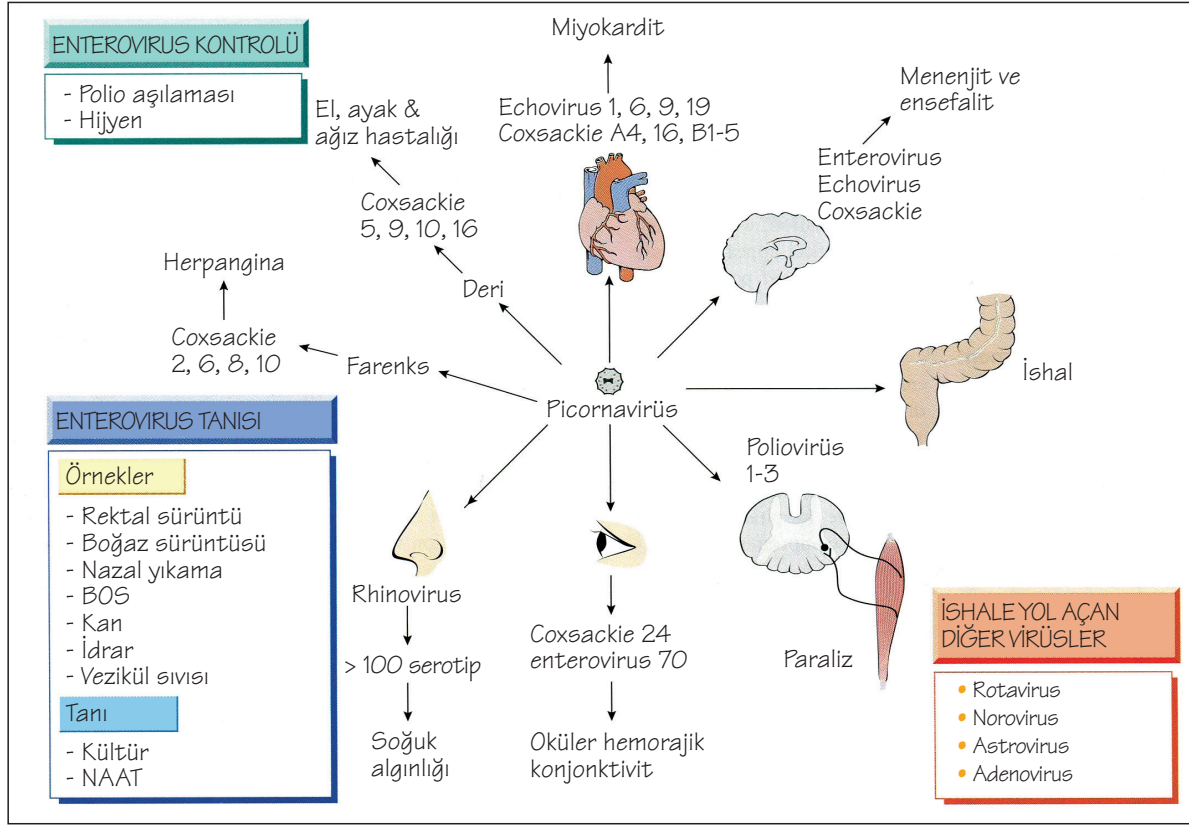
## **Coronavirus**

Pozitif-sens doğrusal tek sarmallı RNA (27 kb) içeren, yuvarlak zarflı (80-160 nm) bir virüstür. Zarf geniş aralıklı çomak şeklinde çıkıntılar içerir. Rhinovirüslerin yol açtığı nezle benzeri hastalığa yol açar. İshali hastalığı olan veya asemptomatik hastaların dışkı örneklerinde virüs gözlenmiştir. Tanı serolojik olarak coronavirus spesifik antijen saptayan kompleman fiksasyon testi veya EIA ile, veya elektron mikroskopisi ile konmaktadır.

Çin'de ortaya çıkan bir coronavirus şiddetli pnömoni (şiddetli akut solunum yetmezliğisendromu, SARS) ile ilişkili bulunmuştur. Solunum yolu veya ağız yolu ile bulaşır, mortalite oranı yaklaşık %10'dur fakat yaşlılarda ve immün sistemi baskılanmış hastalarda mortalite oranı daha yüksektir. Sağlık çalışanları enfeksiyona karşı savunmasız olduklarından, hastane bulaşının önlenmesi için sıkı önlemler alınması gereklidir. Koordine enfeksiyon kontrol önlemleri ile virüsün eradikasyonu mümkündür.

## **Metapneumovirus**

İnsan metapneumovirus çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak son dönemlerde tanımlanmış bir paramyxovirustür. Kış aylarında RSV benzeri klinik sendroma yol açan vakaların %10'undan sorumludur. RSV ile ikili (dual) enfeksiyon şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Tanı revers transkriptaz NAAT ile yapılır.



## Enterovirüs

Enterovirüsler, poliovirüs, coxsackievirüs ve enterik sitopatik human orphan virüs (ECHO) olmak üzere 3 genotipik grubu olan picornaviridae ailesine ait virüslerdir. Daha sonraki izolatlar sayılarla gösterilmiştir (ör. enterovirüs 68-72).

Enterovirüsler 4 farklı protein kodlayan zarfsız, iközahedral, pozitif-sens RNA virüsleridir.

### Patogenez

- Virüsler hücrelere, virüs tiplerine göre farklılık gösteren dolayısı ile doku tropizmini belirleyen spesifik bir reseptör aracılığı ile girerler.
- Virüs genellikle intestinal yolla kazanılır. Virüs daha sonra viremiye ve retiküloendotelial hücrelerin invazyonuna neden olur.
- Sekonder viremi hedef organların invazyonuna yol açar (ör. meninksler, spinal kord, beyin veya miyokard).
- Poliovirüs sinir lifleri boyunca yayılabilir; eğer dorsal kök ganglionunda belirgin çoğalma meydana ge-

lirse, sonuçta sinir lifinin ölmesi ile ortaya çıkan motor felç ile sonuçlanabilir.

### Epidemiyoloji

- Enterovirüsler, fekal-oral yol ile yayılır.
- Gelişmekte olan ülkelerde hayatın erken dönemlerinde meydana gelirken sanayileşmiş ülkelerde daha sonraki dönemlerde görülür.
- Enfeksiyon, ebeveynlerde ve canlı aşı yapılmış çocukların bakıcılarında görülebilir.

### Klinik özellikler

Polio; aseptik menenjitte olduğu gibi (non-paralitik polio) minör hastalık (abortif polio) veya alt motor nöron hasarı ve paralizi (paralitik polio) ile birlikte veya bazen başlangıç paralitik polioidan on yıllar sonra gelişen ilerleyici kas erimesi (progresif postpoliomyelit kas atrofisi) ile kendini gösterir. Paralitik polioida, kas tutulumu paralizin başlangıcından maksimum birkaç gün içerisinde gelişir, 6 ay içerisinde düzelebilir.

- Yenidoğanlarda aseptik menenjit (bakınız Bölüm 49) ve nadiren şiddetli fokal ensefalit veya yaygın enfeksiyon bulunabilir.
- Coxsackievirüsünün bazı tipleri, Herpanjina adı verilen kendi kendini sınırlayan, ağrılı, veziküler faringeal enfeksiyona neden olur.
- Coxsackie B, akut miyokardite neden olur (bakınız Bölüm 48).
- El, ayak ve ağız hastalığı; avuç içlerinin, ağız ve ayak tabanlarının kabuk bağlamadan iyileşen veziküller döküntüleri ile karakterizedir.

### Tanı ve tedavi

- Tanı genellikle BOS, boğaz sürüntüsü ve dışkı örneklerinin nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile incelenmesiyle yapılır.
- Serolojik tanı ; serolojik tiplerin çeşitliliği nedeni ile kullanışsızdır.
- Tedavi destek tedavisidir, fakat plekonaril enteroviral menenjit tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Polio vakalarında solunum desteği gerekebilir.

### Önleme

Ağız yolu ile verilen canlı atenüe aşı Sabin ve ölü parenteral Salk aşı olmak üzere etkinliği kanıtlanmış iki aşı mevcuttur. Günümüzde polio sadece birkaç ülkede sınırlı görülmektedir, inaktive edilmiş poliovirüs (IPV) aşısı kullanılmaktadır.

### Rhinovirüs

- Rhinovirüs soğuk algınlığından sorumludur.
- 100'den fazla serolojik tip mevcuttur.
- İnkübasyon süresi kısadır (2-4 gün).
- Semptomlu dönemde virüs salgılanmaktadır.
- Temas ile bulaş söz konusudur.

Virüs, sadece mukoza ve submukozayı tutarak üst solunum yolunu infekte eder. Başağrısı, burun akıntısı, üst solunum yolu enflamasyonu ve ateş primer semptomlardır. Otitis media ve sinüzit gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar primer semptomları takip eder. Enfeksiyon dünya çapında görülür, sonbahar ve kış aylarında pik yapar. Serotiplerin çeşitliliği nedeni ile enfeksiyon sonrası bağışıklık zayıftır. Klinik çalışmalarda semptomların süresini kısalttığı gösterilen Ruprintivir, nazal sprey olarak verilmektedir. Aşı pratik değildir.

### Rotavirüs

Rotavirüsler, 9 yapısal protein ve çeşitli kor proteinleri kodlayan 11 çift sarmallı RNA segmenti içeren zarfsız virüslerdir.

### Patogenez

Rotavirüs, ince bağırsak enterositlerini enfekte eder, zarar gören hücreler lümene dökülerek virüsü yayırlar. Zarar görmüş enterositlerle yer değiştiren olgunlaşmamış hücrelerce gerçekleşen zayıf sodyum ve glukoz absorpsiyonu ishale yol açar.

### Epidemiyoloji

Rotavirüsler, genellikle 6 ay ile 2 yaş arasındaki çocuklarda görülür ve viral ishale başlıca nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde gençlerde morbidite yüksektir. Ilıman ülkelerde kış aylarında mevsimsel pikler gözlenir. Virüse karşı gelişen antikorlar yeni enfeksiyona karşı immünite sağlamaz.

### Tanı

- Revers transkriptaz NAAT tanıda en duyarlı yöntemdir.
- EIA ile antijen saptanabilir.
- Elektron mikroskop (EM) ile virüs görülebilir.

### Tedavi ve önleme

Semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır. Yeterli sanitasyonun sağlanması enfeksiyon riskini azaltır. Morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu ülkelerde aşı uygulanmaktadır.

### Norovirüs ve Astrovirüs

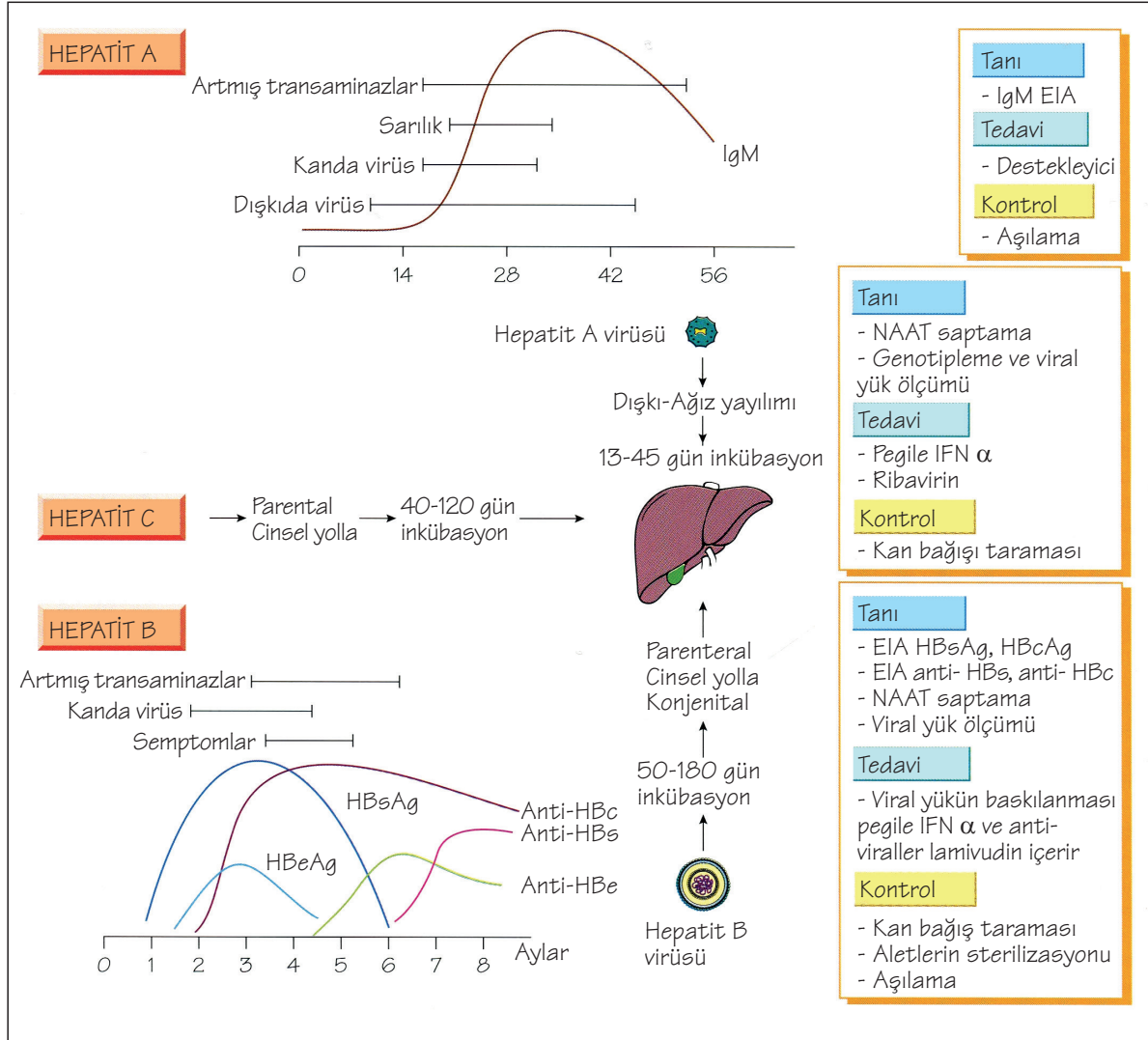
Norovirüsler caliciviruslardır, hastane ve bakım evlerinde, yolcu gemileri ve diğer kapalı toplumlarda akut ishal ve kusma salgınlarına neden olurlar. Enfeksiyon fekal-oral yolla ve aerosol yolu ile bulaşır. Semptomlar kısa bir inkübasyon periyodu (24-48 saat) sonrasında gelişir. Virüsler 5 genogruba ayrılır. Astrovirüsler, 5'den fazla serotipi tanımlanmış küçük yuvarlak parçacıklardır.

Virüsün replikasyonu ince bağırsağın mukozal epitelinde gerçekleşir. Villüslerde genişleme, düzleşmeye ve kript hücrelerinde hiperplaziye neden olur.

- Enfeksiyon genellikle kendini sınırlayan, akut ishaleli hastalığa neden olur.
- Ani başlangıçlı, fişkırır tarzda kusma, patlama tarzında ishal şeklinde kendini gösterebilir.
- Kurumlarda ani norovirüs salgınları gelişebilir ve yeni başvurular için üniteler gerektirebilir.
- Tanı NAAT ile yapılır.
- Epidemiyoloji amaçlı ve yeni NAAT saptama testlerinin dizaynının monitorizasyonu için sekanslama gerekebilir.
- İzolasyon, koğuş kapatılması ve iyi el hijyeni teknikleri ile önlenir.



## 37 Hepatit virüsleri



### Hepatit A

Hepatit A virüsü (HAV), Enterovirüslerle ilişkili (bakınız Bölüm 36), 4 farklı genotipi olan bir *Hepatovirüstür*.

Bulaşıcılık fekal-oral yolla olur. Kurumsal salgınlar yaz ayları ile ilişkilidir ve su-besinlerin (ör. ıstiridye) kontaminasyonunu nokta-kaynak salgınları takip eder. Düşük sosyoekonomik gruptaki kişilerde seroprevalans yüksektir. Gençlerde anikterik enfeksiyon daha sıktır, semptomatik hastalık riski yaşla artar. Enfeksiyon grip benzeri hastalığı takip eden sarılık ile karakterizedir. Hastaların çoğu komplikasyonsuz şekilde iyileşir. Sarılık görülmeden önce virüs dışkı ile atılmaya başlar.

### Tanı

- Anti-HAV IgM pozitifliği tanısaldır. Sarılık başlamadan gelişir ve 3 ay süresince pozitif kalır.
- IgG antikorları hastanın bağışıklık durumu hakkında fikir verir.
- Enfeksiyonun akut faz sürecinde kanda ve dışkıda HAV RNA nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile saptanabilir.

### Tedavi ve korunma

Tedavi semptomatiktir. Kronik hepatit gelişmez. Yeterli sanitasyon ve iyi kişisel hijyenle HAV bulaşıcılığı azalır. Yüksek riskli bölgelere seyahat eden kişilere, kronik karaciğer hastalığı olan hastalara ve yüksek riskli

mesleği olan kişilere (ör. sağlık çalışanı, kanalizasyon işçileri) HAV'a karşı aşılama tavsiye edilmektedir. Human Ig kullanılarak pasif immünizasyon sağlanabilir.

## Hepatit B

Hepatit B virüsü (HBV); yüzey antijeni (HBsAg), kor antijeni (HBcAg), pre-kor protein (HBeAg), büyük aktif polimeraz proteini ve transaktivasyon proteinlerini kodlayan kısmi çift sarmallı DNA içeren zarflı bir hepadnavirüstür. Revers transkriptaz ile virüs replike olur. HBV parenteral, konjenital ve cinsel yolla bulaşır. Genel popülasyonun dörtte birinin enfekte olduğu kabul edilmektedir.

### Klinik özellikler

- HBV enfeksiyonu uzun bir inkübasyon süresine sahiptir (6 aya kadar).
- Sinsice gelişen akut hepatitin şiddeti değişkendir.
- Fulminan hastalık %1-2 mortalite riski taşır. Hastaların %10'unda gelişen kronik hepatit siroz veya hepatosellüler karsinomla komplike hale gelebilir.
- Konjenital enfeksiyon hepatosellüler karsinom açısından yüksek risk taşır.

### Tanı

- HBsAg, HBeAg, HBcAg ve ilişkili antikorların immünoassay'i akut enfeksiyon ve önceki temas tanısını koydurur (bakınız Şekil).
- NAAT ile viral yük ölçülebilir, direnç mutasyonlarının sekanslaması ile tedavinin monitorizasyonu sağlanır ve ilaç seçimine karar verilir.

### Tedavi ve korunma

- Pegile interferon- $\alpha$ .
- Lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir, telbivudin ve klevudin antiviral etkiye sahiptir. Emtrisitabin ve valtorsitabin klinik kullanıma yakındır.
- Uzun dönemde tedavi yanıtı hastalarda karaciğer hasarı ve kanser riski azaldığından, kronik enfeksiyonu olan hastalarda tedavi düşünülmelidir.
- HBeAg'nin serokonversiyonu sıklıkla tedavi başarısı olarak değerlendirilir.
- Yüksek risk altındaki kişiler rekombinant HBV aşısı ile aşılanmalıdır.
- Anneden bebeğe bulaşıcılığı azaltmak için enfekte annelerden doğan bebeklere aşı ve spesifik Ig uygulanmalıdır.
- Kan bağışları etkili bir şekilde taranmalıdır.

## Hepatit C

Hepatit C (HCV), tek bir polipeptid kodlayan, sens RNA virüstür. Bulaşıcılık başlıca enfekte kanın transfüzyonu ile olur. Sağlıklı kan donörlerinde seroprevalans yaklaşık %1'dir. Gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Tarama yapılmadan kan nakli yapılan kişilerde olduğu gibi yüksek riskli gruplarda görülme sıklığı en

yüksektir. Sağlık çalışanları risk altındadır. Cinsel yolla ya da vertikal bulaş olabilir fakat oldukça nadirdir.

### Klinik özellikler

Enfeksiyon hafif akut hepatite yol açabilir fakat çoğu vakada asemptomatiktir, fulminan hastalık nadirdir. HCV enfeksiyonu hastaların %80'inde kalıcıdır ve bunların %35'inde 10-30 yıl içerisinde siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gelişir. Bu oluşur çünkü virüsün sık mutasyon geçirmesi ile birbiriyle ilişkili immünolojik olarak farklı "benzer-türlerin (türüm-sümler, quasi-spesies)" gelişimi ile sonuçlanır, bu da organizmanın bağışıklık sisteminden kaçmasına izin verir.

### Tanı

- HCV kültürü yapılamaz.
- Tanı antikor veya antijen saptanması ile konur.
- NAAT mevcuttur.
- Sekanslama ile yapılan genotip tayini olası tedavi yanıtını tanımlar.
- Tedavi viral yükün ölçülmesi ile monitorize edilir.

### Tedavi ve korunma

- Pegile interferon- $\alpha$  ve direkt etkili anti-viral tedaviler.
- Tedavi yanıtı en iyi genotip 1 ve 2 ile enfekte, düşük viral yüke sahip hastalarda görülür fakat hastaların sadece %80'inde virüs temizlenir. Direkt etkili anti-viral tedaviler sayesinde tedavi başarı oranları artmıştır.
- HCV enfeksiyonu nedeni ile gelişen karaciğer fibrozu veya nekrotik enflamasyon, karaciğer transplantasyonu endikasyonudur.
- Önleyici önlemler HBV'ye karşı yapılanlara benzer.
- Aşısı yoktur.

## Hepatit D

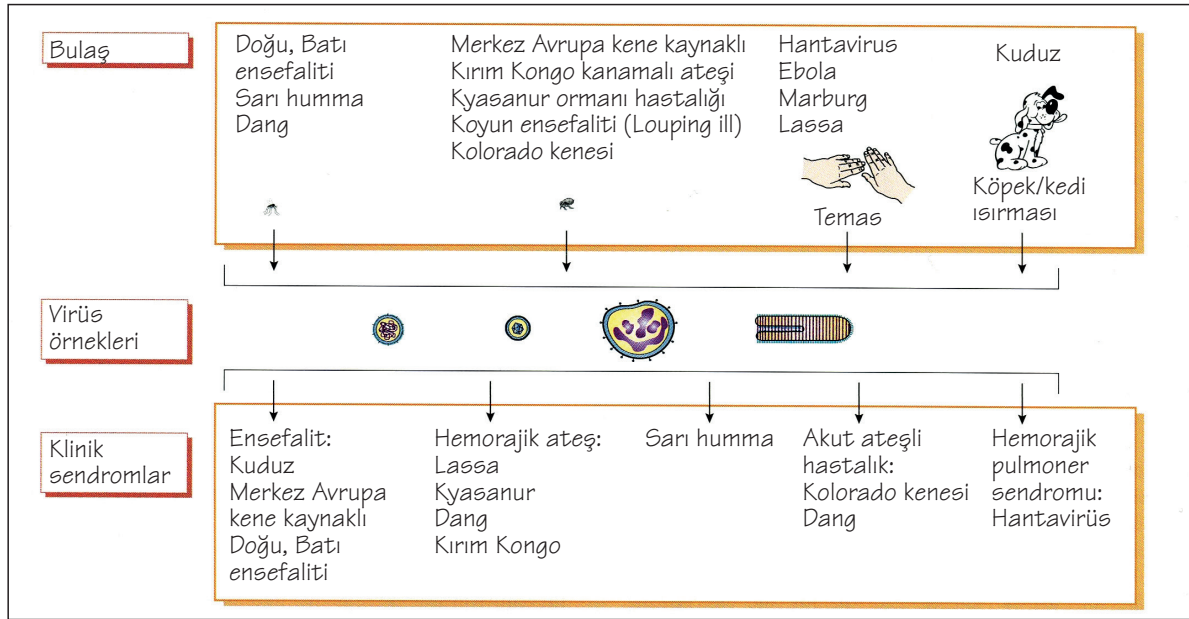
HBsAg zarfı ile çevrili defektif RNA virüsüdür, HBV ile birlikte aynı yolla bulaşır veya HBV taşıyıcılarında süperenfeksiyon olarak görülür. Asemptomatik enfeksiyon gelişmesine rağmen, HDV ciddi hepatit ile ilişkilidir ve kansere ilerlemeyi hızlandırır. Realtime NAAT tanıda en hızlı metottur fakat enzim immünoassay (EIA) ile antijen veya IgM antikor saptanması da konfirmasyon sağlar. HBV'ye karşı koruyucu önlemler HDV'ye karşı da koruyucudur.

## Hepatit E

- Hepatit E, küçük, tek sarmallı, zarfsız RNA virüsüdür.
- Bulaşıcılık fekal-oral yolla olur.
- Su ve gıdaların kontaminasyonu sonrasında salgınlar olur.
- Asya, Afrika ve Orta Amerika'da görülür.
- Genellikle değişken şiddette kendini sınırlayan hepatite yol açar.
- IgM veya NAAT ile tanı konur.
- Hijyen önlemleri ile enfeksiyon önlenir.

Diğer virüslerde (ör. CMV-sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, EBV-Epstein Barr virüs) viral hepatite neden olabilir.

## 38 Tropik, Egzotik veya Arbovirüs enfeksiyonları



100'den fazla virüs ensefalit veya hemorajik ateşe neden olabilir. Hemen hemen tamamı zoonoz olmakla birlikte, insan tesadüf (accidental) konak olup doğal yaşam siklusü sırasında temas ile olur. Sivrisinek, kene veya tatarcık gibi eklem bacaklıların (artropod) ısırması veya kan ve vücut sıvıları ile direkt temas ile bulaşır. Bazı enfeksiyonlar yüksek mortalite ile ilişkilidir.

### Kuduz (Rabies)

Kuduz, birkez semptomlar gelişirse ölümcül ensefalite neden olan bir rhabdovirüs enfeksiyonudur.

- Zarflı, mermi şeklinde, negatif sens RNA virüsüdür.
- Dünya çapında sıcak kanlı hayvanları enfekte eder.
- Virüs tükrükte bulunur ve insanlara enfekte hayvanın ısırması ile bulaşır.
- İki epidemiyolojik paterni mevcuttur. Kentsel tip kuduz, vahşi veya evcil köpeklerden bulaşır. Orman kuduzu ise kırsal bölgelerde yaşayan küçük etobur hayvanlarda endemiktir. Enfeksiyonların çoğundan köpek ısırıkları sorumludur.
- Yaralar, rakunlar ve kokarcılar önemli rezervlerdir ve Amerika'da enfeksiyonun vektörüdürler. Avrupa'da kırmızı tilkiler enfeksiyonun rezervidir. Virüs, motor son plağı yolu ile girer, akson boyunca yayılır ve beyne gider.
- Merkezi sinir sistemine yakın olan olan yerler, en kısa inkübasyon periyoduna sahiptir (7 gün), buna

karşın ayak ısırıldığında inkübasyon periyodu 100 gün sürebilir.

- Isırığın derinliği ve virüsün inokulumu da inkübasyon süresini etkiler.

Prodrom döneminde hastalığın öncesine ateş, bulantı ve kusma gözlenir. Hastalık iki formdan biri şeklinde görülür; öfkeli kuduz (furious rabies; hiperaktivite, hiperaktivite, hidrofobi ile seyreden) veya hareketsiz kuduz (dumb rabies; asendan paraliz ile seyreden). Hastalık progresiftir ve kaçınılmaz şekilde ölümcüldür. Tanı klinik ve epidemiyolojik özelliklerle dayanılarak yapılır. Tanının konfirmasyonu kornea kazıntısının spesifik floresanı, beyin biyopsisi veya spesifik kuduz antikorunun tespit edilmesi ile yapılır.

Hastalık temas öncesi aşılama, yara bakımı, lokal antiserum, sistemik hiperimmünglobulin ve human diploid hücre aşısı ile temas sonrası aşılama ile önlenir. Temas öncesi aşılama yüksek riskli grup (ör. veterinerler ve endemik ülkelere seyahat eden kişiler) için saklanmalıdır.

### Sarıhumma (yellow fever)

Sarıhumma virüsü zarflı pozitif sens RNA içeren bir flavivüstür. *Aedes aegypti* virüsü bulaştırır. Sarıhumma insanın tesadüfi konak olduğu (silvatik, orman hastalığı) bir zoonozdur fakat şehir döngüsü periyodik insan epidemileri ile sonuçlanabilir.

### Klinik özellikler

- Enfeksiyon aseptomatik olabilir veya akut hepatite ve hepatik nekroz nedeni ile ölüme yol açabilir.
- Kısa inkübasyon periyodunu ateş, bulantı ve kusma daha sonrada sarılık takip eder.
- Hemorajik manifestasyonlar gelişebilir ve sindirilmiş kan nedeni ile siyah renkli kusma (vomito negro) görülebilir.
- Mortalite yüksektir fakat düzelen hastalar tamamen iyileşir.

Tanı klinik olarak konur, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), kültür ve seroloji tanıyı destekler. Sivrisinek kontrolü ve canlı atenüe aşısı ile aşılama ile hastalık önlenir.

### Dang ateşi (Dengue)

- Dang virüsü; sarıhumma ile ilişkili, 4 serotipi olan bir flavivirüstür.
- *Aedes* sivrisinekleri ile bulaşır.
- İnkübasyon süresi 2-15 gündür.
- Tüm tropikal bölgeler boyunca ve orta doğuda görülür.
- Topluma yeni serotipler girdiğinde veya çok sayıda duyarlı kişi endemik bölgelere taşındığında epidemiler olur. Şehir epidemileri patlayıcı ve şiddetli olabilir.
- Genel özellikleri ani başlangıçlı ateş ve titreme, kemik ve eklem ağrısı ile birlikte baş ağrısını içerir. Ateş bifaziktir ve hafif döküntü bulunabilir.
- Dang hemorajik sendrom şiddetli şok ve %5-10 oranında mortaliteye sahip kanamaya neden olabilir.
- Tanı NAAT, seroloji ve kültürle yapılır.
- Sivrisinek kontrolü hastalığı önler.
- Tedavi semptomatiktir.

### Japon B ensefaliti

- Yüksek mortaliteye sahip ensefalite yol açan, sivrisinek kaynaklı bir flavivirüs enfeksiyonudur.
- Doğal rezervi domuzlardır.
- Ani başlangıçlı ateş, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusmaya neden olur. Nöbet gelişebilir.
- Kalıcı kranial sinir veya piramidal sistem hasarı görülebilir.
- Korunma aşılama ile yapılır.

### Batı Nil virüsü

1999'dan beri Kuzey Amerika'da bulunan ve bu kıtada Kanada, Latin Amerika ve Karayipler'e yayılan ve ensefalit benzeri bir sendroma neden olan Afrika kökenli bir flavivirüs enfeksiyonudur.

### Lassa ateşi

- Lassa ateşi bir arenavirüsün yol açtığı şiddetli hemorajik ateştir.

- Batı Afrika'da endemiktir.
- Ev sıçanlarından insanlara ve insandan insana temas ile bulaşır.
- Hastada ateş, ağız ülserleri, miyalji ve hemorajik döküntü ile kendini gösterebilir.
- Tanı temas hikayesine bağlıdır ve klinik olarak konur.
- NAAT veya seroloji ile konfirme edilir.
- Erken dönemde verilirse ribavirin sonucu iyileştirir, temas sonrası profilaktik olarak verilebilir.
- Hastanedelerde özel izolasyon gerektirir.

### Ebola ve Marburg virüs

- Bu virüsler Afrika'da bulunur ve insana primatlardan ve kemirgen rezervlerden bulaşır.
- Yüksek ateş ve mortalitenin eşlik ettiği hemorajik hastalığa neden olurlar.
- Hastane kaynaklı bulaş olabilir.
- Tedavi hiperimmün serumla birlikte destek tedavisidir.
- Rezervuar kanıtlanmadıkça kontrol mümkün değildir.
- Hastanede özel izolasyon gerektirir.
- Ebola ve Marburg antijenlerini kodlayan veziküler stomatit virüsü kullanılarak aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

### Hantavirüs

Kemirgenlerden insanlara bulaşan bunyavirüs enfeksiyonudur. Ya böbrek yetmezliği ile birlikte hemorajik ateşe veya hantavirüs pulmoner sendromdan birine neden olur. Hastalık tüm dünya çapında yaygın olarak görülmektedir. Kişiden kişiye yayılım mümkün görünmemektedir. İnkübasyon süresi 2-3 haftadır, ateş, baş ağrısı, sırt ağrısı, konjonktiva ve damak tutulumu inkübasyon periyodunu takip eder. Daha sonra hipotansiyon, şok ve oligürik böbrek yetmezliği görülür.

Mortalite oranı %5'tir. Tanı NAAT, seroloji ve kültüre dayanır.

### Nipah ve Hendra virüs

Nipah virüsü insanda ve hayvanlarda şiddetli hastalığa yol açan paramiksovirüstür. Güney Asya'da bulunur ve yüksek mortalite oranına sahip ateşli ensefalite neden olur. Rezervuar olası meyve yarasaları, yarasalara temasla gelişen insan enfeksiyonları veya domuz gibi bir hayvan ara konağıdır. Kişiden kişiye temasla yayılabilir. Bununla ilişkili daha nadir görülen Hendra virüsü de yarasalardan kazanılır ve influenza benzeri sendroma veya ensefalite neden olur.