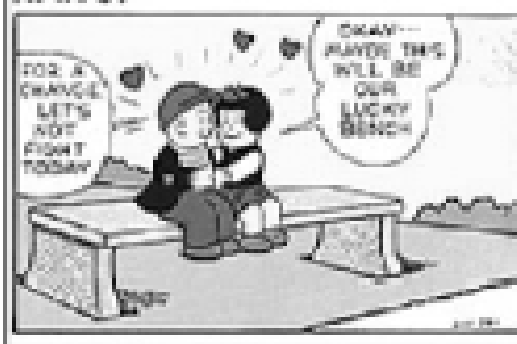




*Toplantı sunumları  
Dr. Tamer Şanlıdağ*



**What is the difference between true love and herpes?**



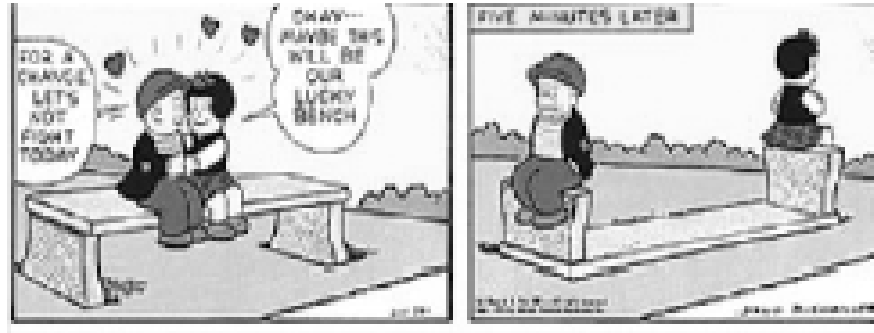
## Herpesvirüs-Aşk ?

### n Herpes

q Yunanca “erpein”

n İngilizce to creep veya creeping

q Türkçe “Sürünmek” veya “sürünen”

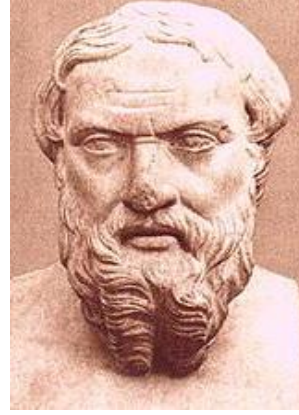


**Love doesn't last long!**  
**Herpes is forever!**  
**Herpes is a Love for Life!**



## Tarihçe

- n M.Ö. 484 Bodrum-Halikarnas
- n Yunanlı tarihçi **Herodotus**
- q İlk kez “herpes febrilis”  
bağlı soğuk algınlığı



(M.Ö. 484 – M.Ö. 425)



### Ege Mikrobiyoloji Günleri - 3

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Aylık Toplantıları:  
Aralık 2010 / Denizli

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

- n Program
- n **24 Aralık 2010 Cuma**
- n 13. 30-14.00 Açılış
- n 14. 00-15.00 **I.Oturum:Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı**  
Oturum Başkanı: Prof.Dr.Nezahat Gürler  
Bakteriyel Etkenler - Doç.Dr.Şöhret Aydemir (Ege Üniversitesi)  
Viral etkenler - Prof.Dr.Ayşin Zeytinoğlu (Ege Üniversitesi)  
Fungal etkenler - Doç.Dr.Ayşe Kalkancı (Gazi Üniversitesi)
- n 15.00 -15.30 Ara
- n 15. 30-16.30 **II.Oturum: Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında viral etkenler**  
Oturum Başkanı: Prof.Dr.Neriman Aydın (Adnan Menderes Üniversitesi)  
Arbovirüsler - Doç.Dr.Mehmet Ali Öktem (Dokuz Eylül Üniversitesi)  
Herpes virüsler - Prof.Dr.Tamer Şanlıdağ (Celal Bayar Üniversitesi)



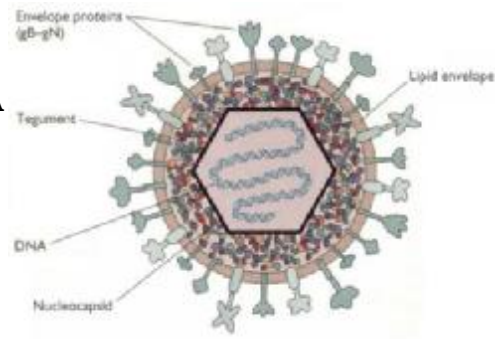
## Sunum Planı

- n Herpesvirüsler yapı
- n Herpesvirüsler sınıflama
- n Herpesvirüsler genom organizasyonu, replikasyon
- n Patogenez ve immünite
- n Aseptik menenjit
- n Ensefalit
- n Tanı
- n Tedavi



## Herpesvirüsler - Yapı

- n 120-200 nm çap
- n İkozahedral simetri
- n Çift sarmallı linear DNA
  - q Pozitif polarite
- n Kapsid (162 kapsomer)
- n Tegüment
- n Zarf (Lipid)
- n Glikoproteinler (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, gM ve gN)



## Herpesvirüsler - Sınıflandırma

Alt aile	Virüs	Hedef Hücre	Latent
<b>Alfaherpesvirinae</b>	HSV-1	Mukoepitelyal	Nöron
	HSV-2	Mukoepitelyal	Nöron
	VZV	Mukoepitelyal	Nöron
	Herpesvirus simiae-B virus		Nöron
<b>Betaherpesvirinae</b>	CMV	Monosit, lenfosit epitelial	Glandlar, böbrek monosit, lenfosit
	HHV-6	Monosit, lenfosit epitelial	Lenfoid doku
	HHV-7	Lenfosit	Lenfoid doku
<b>Gamaherpesvirinae</b>	EBV	B lenfosit	B lenfosit
	HHV-8	B lenfosit?	



## Herpesvirüsler - Genom

- n Lineer genom
  - q Konak hücre nükleusunda sirküler
- n 80 **ORF**, en az 100 farklı **protein**
- n **Altı** önemli gen bölgesi

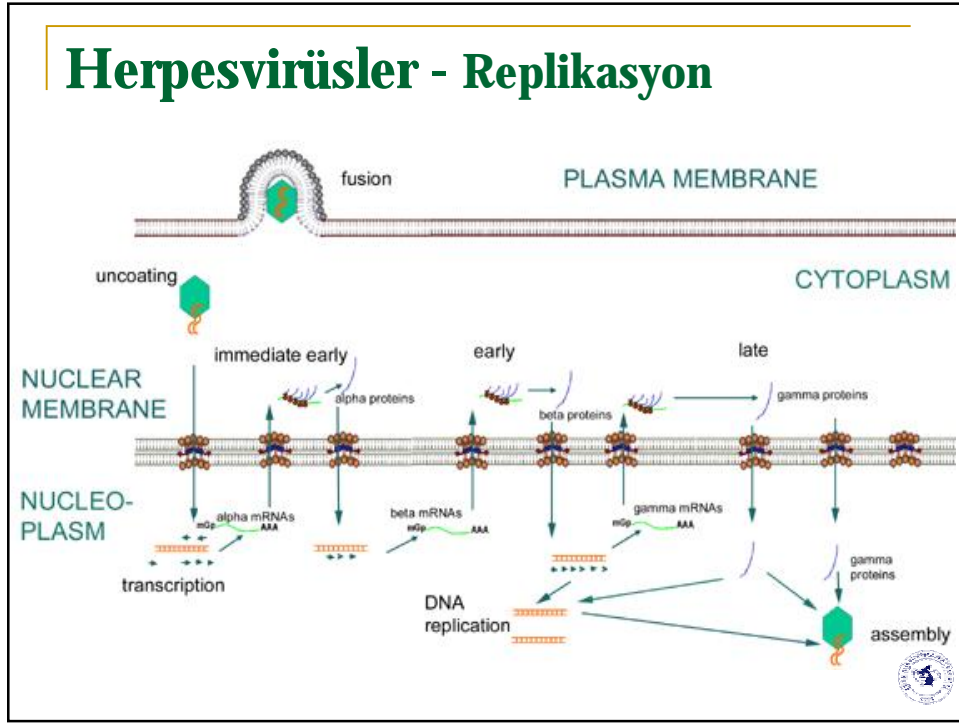


Şekil 1- HSV gen bölgeleri

TRL:Uzun bölgenin terminal kısmı, UL:Uzun bölge, IRL: Uzun bölgenin tekrarlayan bölgesi, IRS:Kısa bölgenin tekrarlayan bölgesi, US: Kısa bölge, TRS: Kısa bölgenin terminal kısmı

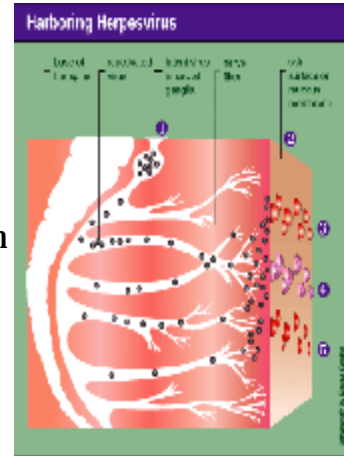


## Herpesvirüsler - Replikasyon



## Herpesvirüs - Patogenez

- 1. Primer infeksiyon**
  - n Antikor yokluğunda
- 2. Latent infeksiyon**
  - n Primer infeksiyon sonrası
  - n Viral DNA hedef hücrede persistan
- 3. Rekürren infeksiyon**
  - n Latent genom reaktivasyonu
  - n Primer infeksiyon bölgesinde



## Herpesvirüs - Patogenez

### n Primer HSV infeksiyonu

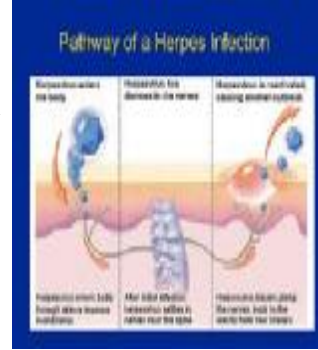
- q Deri veya mukoz membranlar
- q Direkt temas veya otoinokülasyon
- q Sıklıkla asemptomatik

### n Patogenezde önemli 2 özellik

- q Nörovirülans [ $\gamma_1$ 34.5 geni (IRL) ]
- q Latensi [LAT geni (IRL) ]

### n Histoloji

- q Multinükleer dev hücre, intranükleer inklüzyon cisimciği
- q Kromatin azalması, nekroz



## Herpesvirüs - Patogenez

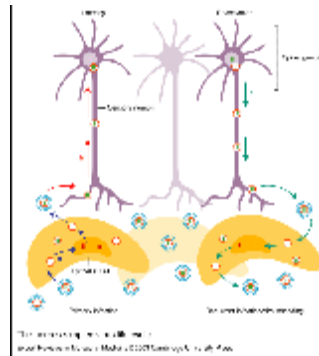
### n Primer infeksiyon: Trigeminal, sakral, lumbal, torasik, superior servikal ve vagal gangliyonlar

### n HSV-1; daha çok trigeminal ve servikal gangliyon

### n HSV-2; sakral gangliyon

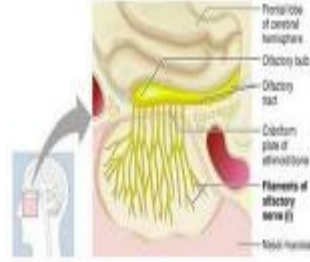
### n HSV reaktivasyonu

- q Anterograd
- q Epitel hücre infeksiyonu



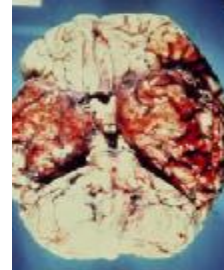
## Patogenez - HSV ensefalit

- n **Anlaşılamamış fenomen**
  - q Virüsün beyine girişi-temporal loblarda reaktivasyonu
- n **MSS'de infeksiyon**
  - q Primer infeksiyon
  - q Rekürren HSV infeksiyonu
- n **İnsanlarda primer infeksiyon sırasında virüsün MSS'ne giriş yolu tartışmalı**
- n **Klasik çalışmalarda**
  - q Hayvanlarda beyine giriş olfaktor ve trigeminal yollarla



## Patogenez - HSV ensefalit

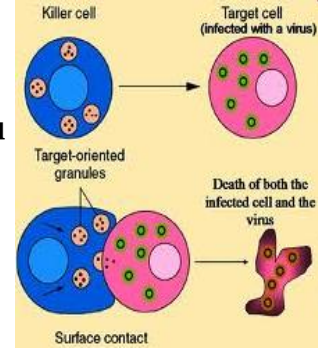
- n **Fokal herpes simpleks ensefaliti oluşumu ile sonuçlanan**
  - q **HSV reaktivasyonu**
    - n Patogenezde asıl önemli problem
- n **İnfekte beyin dokusunda**
  - q **Latent virüs varlığı kanıtlanmış**
  - q Reaktivasyon **hipotez** olarak kalmış
- n **Periferde reaktivasyon; nöronal yollarla MSS'ne taşınma**
- n **Konak immün yanıtı herpes simpleks ensefalitinde önemli**
  - q Tam olarak tanımlanamamış bir rol
- n **İmmüsuprese konaklarla normal konaklar arasında fark yok**





## İmmünite-1

- n Primer HSV infeksiyonunda lokal kontrol mekanizmaları virüs yayılımını sınırlar
- n Lokal immün cevap
  - q IFN  $\alpha$  ve IFN  $\beta$ 
    - n IFN  $\alpha$  çok erken gen ekspresyonu inhibisyonu
    - n Makrofaj, doğal öldürücü hücre, sitotoksik T hücre aktivasyonu
  - q Aktif doğal öldürücü hücreler
  - q Makrofajlar
- n Sitotoksik T hücreler



## İmmünite-2

- n **MSS'de**
  - q  $\gamma\delta$  T hücreleri
  - q Doğal öldürücü hücreler
  - q CD4+ T hücreleri
  - q Nöronlar
- n **Doğal öldürücü hücreler**
  - q İnfeksiyona karşı savunmada ilk sırada
  - q Patojen ile infekte hücreleri spesifik sitotoksik T hücre cevabı öncesi lizis
  - q Ayrıca insanlarda herpes virüsüne bağlı hastalıkların iyileşmesi
  - q Aktivitelerinin azalması ciddi herpetik hastalıklar

HSV infeksiyonu  $\rightarrow$  IFN $\gamma$  ve TNF



## İmmünite-3

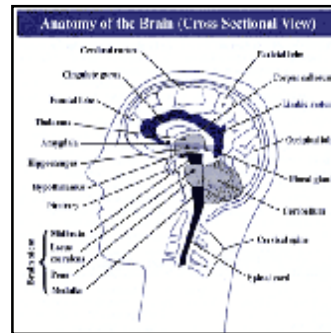
- n **Humoral immün yanıt**
  - q HSV infeksiyonunun başlamasından hemen sonra
  - q İmmün cevapta en fazla **IgA** antikorları
- n **IgA antikorları infeksiyonun başlangıcından**
  - q 3 gün içinde
  - q En az 6 hafta
- n **HSV spesifik IgA'dan sonra**
  - q IgG1 ve IgG3
- n **IgM sekrete eden B hücreleri kadın genital mukozası sekresyonlarında**



## MSS İnfeksiyonları

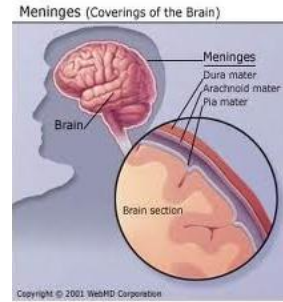
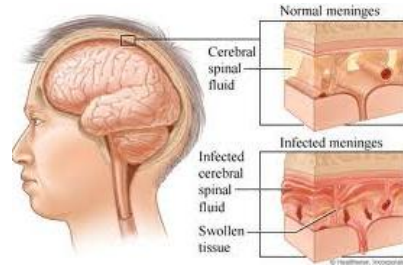
### MSS infeksiyonları

1. **Menenjit**
  - n Aseptik menenjit
2. **Ensefalit**
3. **Beyin apsesi**



## Aseptik menenjit - Tanım

**Tanım:** Lenfositik pleositoz ile seyreden, BOS kültürü ve rutin boyamalar ile etkeni gösterilemeyen menenjit



## Aseptik menenjit - Etken

<b>Enterovirüsler</b>	Echo, Coxackie virüs
<b>Arbovirüsler</b>	St. Louis at ensefaliti virüsü, Kaliforniya ensefalit virüs grubu, Colorado kene ateşi
<b>Kabakulak virüsü LCMV</b>	
<b>Herpesvirüsler</b>	HSV-1,2, VZV, EBV, CMV, HHV-6,7
<b>HIV</b>	
<b>Adenovirüsler</b>	
<b>Parainflenzavirüsler</b>	
<b>İnfluenza virüsler</b>	İnfluenza A, B
<b>Kızamıkçık virüsü</b>	
<b>Kızamık virüsü</b>	



## Aseptik Menenjit - Epidemiyoloji

- n Aseptik menenjit **çocukluk** çağında yaygın
- n Etyolojiden çoğunlukla **viruslar** sorumlu
- n İnsidans; **mevsimlerle** değişebilir
- n Enterovirüsler %50-80
- n HSV'ler tüm aseptik menenjitlerin %0.5-%3
- n **HSV** aseptik menenjitinin en yaygını
  - q HSV-2 ile ilişkili primer genital infeksiyon (%10)
  - q Rekürren genital herpes sonrası ender
  - q "Mollaret menenjitinin" sık nedeni



## Aseptik Menenjit - Epidemiyoloji

- n **Primer genital HSV-1**
  - q Nadir aseptik menenjit gelişimi
- n **VZV**
  - q Tipik cilt lezyonu olan veya olmayanlarda
- n **CMV ve EBV**
  - q İmmün yetmezliklilerde
  - q Mononükleoz sendromu ile birlikte
- n **HHV-6**
  - q Rozeola infantum,
  - q Kemik iliği nakli sonrası, çocuklarda



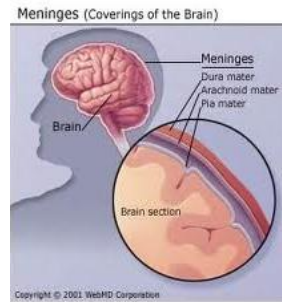
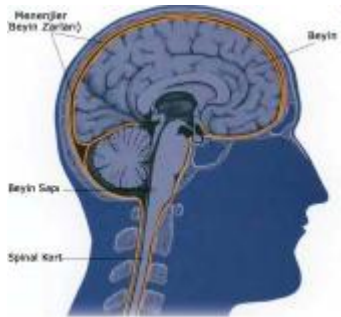
## Aseptik Menenjit - Klinik

- n HSV-2'nin etken olduğu menenjit genellikle selim seyirli
  - q Ense sertliği, baş ağrısı ve ateş
- n Hastaların 1/3'ünde
  - q İdrar retansiyonu, duyu yokluğu, parestezi, nöralji, motor zayıflık, paraparezi, konsantrasyon bozukluğu (3 ay) ve işitme kaybı
- n Nörolojik bulgularda 6 ay içinde iyileşme
- n Tekrarlayan menenjit görülebilir
- n EBV: Farenjit, lenfadenopati ve splenomegali
- n VZV: Diffüz vezikopüstüler döküntüler



## Ensefalit - Tanım

**Tanım:** Çoğunlukla viral infeksiyon sonucu gelişen ve sıklıkla menenjitte birlikte görülen, beynin akut inflamasyonu



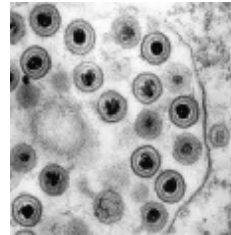
## Ensefalit - Etken

<b>Enterovirüsler</b>	Echo, Coxackie virüs
<b>Arbovirüsler</b>	St. Louis at ensefaliti virüsü, Kaliforniya ensefalit virüs grubu, Colorado kene ateşi
<b>Kabakulak virüsü LCMV</b>	
<b>Herpesvirüsler</b>	HSV-1,2, VZV, Herpesvirus simiae EBV, CMV, HHV-6,7
<b>HIV Adenovirüsler</b>	
<b>İnfluenza virüsler</b>	İnfluenza A, B
<b>Kızamıkçık virüsü Kızamık virüsü</b>	



## Ensefalit - Epidemiyoloji

- n HSV: "Akut sporadik ensefalit" en sık etkeni
- n ABD'de viral ensefalitlerin %10-20 HSV
- n Viral beyin infeksiyonlarının en yaygın ve en ciddi olanı
- n Herpes simpleks ensefaliti gelişen hastaların yarısı primer, yarısı rekürren infeksiyon
- n Tedavi edilebilir (edilmeyenler **mortalite** %70)
- n İnsidans; mevsimlere bağlı değil (yıl boyunca)
- n Her yaş grubunda (beyazlarda %95)
- n Çoğu vakalarda etken **HSV-1** (%94-96)
- n Neonatal herpes sonrası (HSV-2)



## Ensefalit - Epidemiyoloji

- n Varisella sırasında MSS tutulma oranı %0.1-0.75
- n VZV'nin reaktivasyonu
  - q Herpes-zoster
- n Kutanöz disseminasyon  $\longleftrightarrow$  viseral tutulum
- n MSS tutulumu
  - q İlerleyen yaş, altta yatan hastalıklar
- n AIDS hastalarında
  - q Multifokal lökoensefalit, ventrikülit, myelit, myelodradikülit ve fokal beyin sapı lezyonları



## Ensefalit - Epidemiyoloji

### Herpesvirus simiae

- n Primer olarak maymunlarda
- n Maymun ısırığı, salyası veya lab. kaynaklı bulaş
- n Akut-fetal seyirli
  - q myelit-meningoensefalomiyelit
- n **Tanı**
  - q Virüs izolasyonu, serolojik testler
- n Özgül tedavi yok
  - q Temastan hemen sonra **Asiklovir** önerilir



## Ensefalit - Klinik

- n HSV ensefalitlerinde meningeal inflamasyona ek olarak
  - q Hafif letarji, konvülziyon ve koma (bilinç düzeyi değişiklikleri)

### **Hastalar**

- q Mentasyon ve bilinç düzeyinde azalma
  - n Ateş ve kişilik değişikliği
- n Olguların 2/3'ünde fokal veya genel **nöbetler**
- n Yavaş veya hızlı gelişebilir
  - q Genellikle komaya giden ilerleyici şuur kaybı



## Ensefalit - Klinik

- n Temporal lob lezyonu klinik olarak **HSV** ensefalitini düşündürür. Ancak;
  - q Apse, subdural empiyem, tüberküloz, kriptokokkoz, toksoplazmoz, CMV, tümör, subdural hematoma
- n HSV ensefalitlili immun yetmezliklilerde
  - q Serebral hemisfer ve beyin sapını tutan
    - n Diffüze non-nekrotik ensefalit





## Ensefalit - Klinik

- n VZV'de en sık nörolojik anomali: **Serebellar ataksi**
  - q Meningoensefalit ve serebrit daha az yaygın, daha ciddi seyirli
- n Hastaların %29-52'sinde **konvülsiyon**
  - q Baş ağrısı, ateş ve kusma
- n VZV ensefaliti;
  - q İleri yaşlarda, immun sistemi baskılanmışlarda ve dissemine kutanöz zosteri olanlarda
    - n Herpes zosterleşik eden en sık MSS anomaliliği

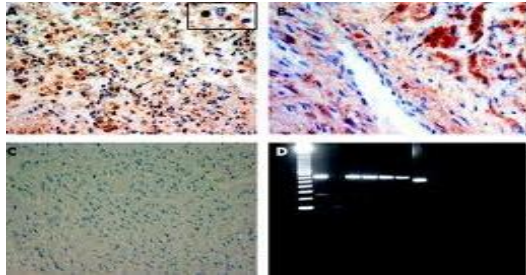


## Tanı

### MSS laboratuvar tanısında

#### 1. Beyin biyopsisi

- n Geçmişte en spesifik tanı
- n Cowdry A inklüzyon cisimsiği (%50)
- n Antijen arama
- n DFA
- n Kültür



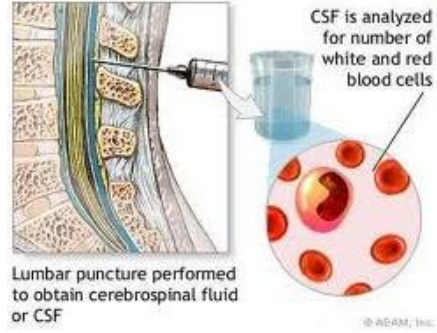
#### 2. BOS



## Tanı

### Rutin BOS incelemesi

- q Hastaların %5-10'unda normal BOS bulguları
- q Hemorajik BOS
- q Eritrosit artışı
- q Lenfosit (100/mm<sup>3</sup>)
- q Protein (100 mg/dL)



## Tanı

### n EEG

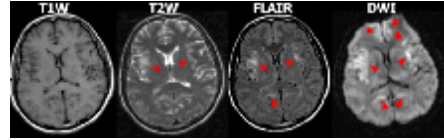
- q Duyarlılık %84, spesifite %32.5

### n BT

- q Hastaların %50-75'inde

### n MR Görüntüleme

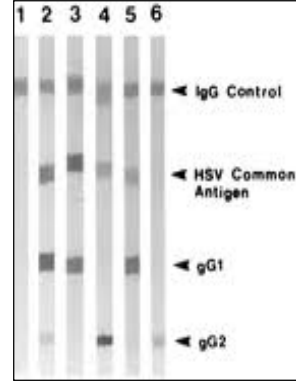
- q En önemli-spesifik görüntüleme tekniği
- q BT'den daha erken tanı
- q Orbital-frontal loblarda lokalize lezyon



## Tanı

### n Seroloji

- q İntratekal antikor sentezi 5-12 gün
- q HSV antikor pozitifliği
  - n 10 gün sonra %48
  - n 20 gün sonra %79
  - n 20 günden sonra %82
- q İmmunoblot ile BOS'ta antijen
  - n İlk 3 gün içinde %64
  - n 10 gün sonra %100



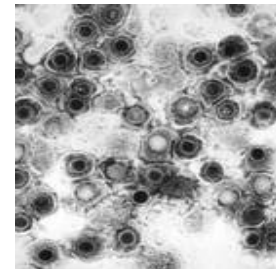
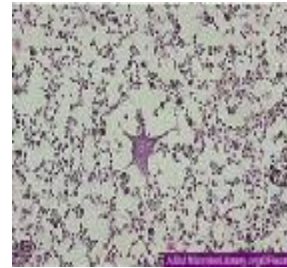
**Serolojik testler epidemiyolojik araştırmalarda yararlı**



## Tanı

### n Kültür

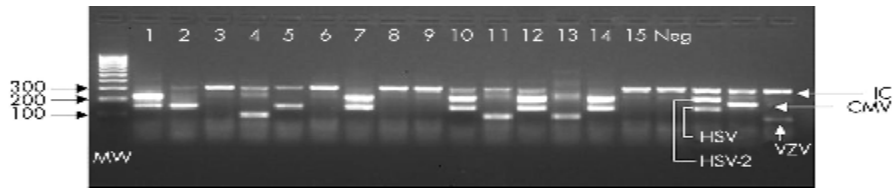
- q Primer tavşan böbrek,  
insan AC fibroblast, Hep-2, HeLa
- q SPE 1-4 gün
- q Neonatal MSS'de duyarlılık %40,  
büyük çocuk ve erişkinlerde %2-4
- q Açık kranyotomi
  - n Beyin biyopsisi %45



## Tanı

### n PCR

- q Tanı, tiplendirme, tedavi, ilaç direnci
- q Semptomların ortaya çıktığı 1-2 günde pozitif
- q Pozitiflik 2-4 hafta saptanabilir
- q Duyarlılık %98, spesifiklik %94



### HSV MSS hastalarında PCR yeni altın standart test



## Tedavi

- n Antiviral tedavi verilmeyenlerde mortalite oranı %70 →
- n Mortalite %70 → %20
- n Asiklovir alan hastaların %38'i fonksiyonlar normal  
10 mg/kg x 3 / gün (14-21 gün)
- n Tekrarlayan inf.larda profilaktik kullanım



## TEŞEKKÜRLER

- n **'Tıbbın Babası'** pozitif tıp biliminin kurucusu,
- n M.Ö: 460 Bodrum'un karşısısı İstanköy (Kos)
- n **Miasmatik teori**
  - q Hastalıkların topraktan çıkan fena hava ve mevsimlerin etkisi



(M.Ö: 460-377)

