

ÜCD Güncelleme Serileri

Ekim 2017 // Cilt: 6 // Sayı: 4

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar - III

Sayı Editörü:

Dr. İftihar KÖKSAL

Yazarlar:

Dr. Sevgi BAHADIR

Dr. Leyla BAYKAL SELÇUK

Dr. Fehmi TABAK

Dr. İftihar KÖKSAL

Dr. İmran HASANOĞLU

Dr. Rahmet GÜNER

Dr. Nurcan BAYKAM

Dr. Hamit Zafer AKSOY

Dr. Savaş YAYLI

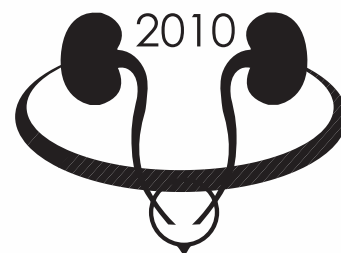
Dr. Gürdal YILMAZ

Dr. Barış ERTUNÇ

Dr. Selçuk KAYA

Dr. Firdevs AKSOY

Dr. Nurten Nur AYDIN



Ürolojik
Cerrahi
Derneği



Editör:

Dr. Serdar TEKGÜL

Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör:

Dr. Rasin ÖZYAVUZ

Sayı Editörü :

Dr. İftihar KÖKSAL

Yayımlayan:

Ürolojik Cerrahi Derneği

Sorumluluk:

Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.

Bilimsel Danışma Kurulu

Dr. Abdullah GEDİK

Dr. Ahmet Adil ESEN

Dr. Ahmet ERÖZENCİ

Dr. Ahmet METİN

Dr. Ahmet ŞAHİN

Dr. Ali ERGEN

Dr. Ali GÖKALP

Dr. Ali GÜNEŞ

Dr. Ali MEMİŞ

Dr. Ali TEKİN

Dr. Atilla TATLIŞEN

Dr. Aydın MUNGAN

Dr. Ayhan KARABULUT

Dr. Bedrettin SEÇKİN

Dr. Cavit CAN

Dr. Ceyhun ÖZYURT

Dr. Cenk Yücel BİLEN

Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL

Dr. Çağ ÇAL

Dr. Erdal KUKUL

Dr. Erim Erdem

Dr. Faruk ÖZCAN

Dr. Feridun ŞENGÖR

Dr. Ferruh ŞİMŞEK

Dr. Ferruh ZORLU

Dr. Güner Kemal ÖZGÜR

Dr. Hakan GEMALMAZ

Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Dr. Haluk ÖZEN

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Hayrettin ŞAHİN

Dr. İbrahim CÜREKLİBATUR

Dr. İbrahim GÜLMEZ

Dr. Kaan AYDOS

Dr. Kadir Emre AKKUŞ

Dr. Kamil ÇAM

Dr. Levent EMİR

Dr. Levent TÜRKERİ

Dr. Lütfü TAHMAZ

Dr. M. Bülent ALICI

Dr. M.Zafer SINIK

Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL

Dr. Mesut ÇETİNKAYA

Dr. Mesut GÜRDAL

Dr. Nihat ARIKAN

Dr. Nihat SATAR

Dr. Oktay DEMİRKESEN

Dr. Osman İNCİ

Dr. Önder KAYIGİL

Dr. Öztuğ ADSAN

Dr. Reşit TOKUÇ

Dr. Rüknettın ASLAN

Dr. Şaban SARIKAYA

Dr. Serdar TEKGÜL

Dr. Sinan Sözen

Dr. Sümer BALTACI

Dr. Tahir Turan

Dr. Taner KOÇAK

Dr. Tarık ESEN

Dr. Tufan TARCAN

Dr. Turgut ALKİBAY

Dr. Uğur ALTUĞ

Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU

Dr. Üstünođ KARAOĞLAN

Dr. Zühtü TANSUĞ

Dr. Veli YALÇIN

Dr. Yaşar BEDÜK

Dr. Zafer AYBEK

Sayı Editöründen:**Değerli Meslektaşlarımız,**

Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyonlar (CYBE), patojen bir organizmanın cinsel temas (bir kişinin genital organları, anüs veya ağız ile diğer bir kişinin herhangi bir genital veya anal teması) yoluyla bulaşmasından kaynaklanan ve hastalık oluşturan enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her gün 1 milyondan fazla kişide cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) görülmektedir. Her yıl, sadece 357 milyon yeni enfeksiyon, chlamydia (131 milyon olgu), gonore (78,3 milyon olgu), sifiliz (5,6 milyon olgu) ve trikomonas (142,6 milyon olgu) nedeni ile gelişmektedir. 500 milyondan fazla kişinin herpes simpleks virüsü (HSV) ile genital enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. 290 milyondan fazla kadında human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu vardır. Günümüzde dünyada her bir dakikada 11 kişiye HIV/AIDS bulaşmakta, aynı süre içinde 7 kişi de ölmektedir. HSV tip 2 ve sifiliz gibi CYBE'ler HIV bulaşma riskini de artırabilir. CYBE'lerden birine yakalanan bireyin, diğer CYBE'lere de yakalanma olasılığı yüksektir.

Bazı durumlarda, CYBE'lar, enfeksiyonun doğrudan etkisinin ötesinde ciddi üreme sağlığı sorunlarına (ör. Infertilite veya anne-çocuk bulaşı) yol açmaktadır.

Antibiyotiklere karşı direnç, başta gonore olmak üzere dünyada CYBE'in tedavisi için büyük bir tehdittir.

Cinsel aktivite içerisinde olan ve korunmasız cinsel ilişkide bulunan herkes CYBE için risk altındadır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda çoğu zaman belirtilerin olmaması ya da kişiyi rahatsız etmeyecek kadar hafif belirtilerin olması, hastalığın yayılmasında önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle hastalık toplumda sessizce ve hızla yayılabilir, geniş halk kitlelerini etkileyebilir.

CYBE'lara yakalananların 1/3'ü 25 yaş altındaki kişilerdir. Hastaların hastalıklarını gizleme eğilimi içinde olması nedeni ile hastalık daha ciddi boyutlara ulaşabilmekte ve başkalarına da bulaştırılabilmektedir. Toplum baskısı ve dışlanma korkusu, damgalanma gizleme eğilimindeki majör nedenlerdir.

Birden çok kişiyle, korunmasız cinsel ilişkiye girenler, kadın ve erkek seks işçileri, seks işçilerinin müşterileri, kendinde veya cinsel eşinde CYBE öyküsü olanlar, ortak enjektör kullanan madde bağımlıları, manikür, pedikür aletleri ve jilet gibi eşyaları ortak kullananlar, sünnet, akupunktur, epilasyon, piercing, dövme yapılırken kullanılan aletlerin ve diş tedavisinde kullanılan aletlerin steril hâle getirilmeden kullanıldığı bireyler, kan ve kan ürünleri nakli yapılanlar risk altındaki kişilerdir.

CYBE'lardaki temel yaklaşımlardan birisi, hastanın partner veya partnerleri ile birlikte tedavi edilmesidir. Yalnız bir eşin tedavi edilmesi tedavide başarısızlığa ve yeniden bulaşmaya yol açar. Tedavi sürdürülürken mümkünse birey cinsel ilişkide bulunmamalıdır. Bu mümkün değilse kondom kullanılmalıdır.

Bu güncellemede 30'un üzerinde enfeksiyöz nedeni olan CYBE'lardan en sık karşılaşınları ele alınacaktır; Chlamydia trachomatis dünyada en sık görülen CYBE'dur. N. gonorrhoeae'nin antibiyotik direnci nedeni ile tedavisi giderek zorlaşmakta ve özellikle eşcinsel erkeklerde artış göstermektedir. Ayırıcı tanıya ve gereksiz antibiyotik tedavisine dikkat çekmek amacı ile non-enfeksiyöz üretritlere de yer verilmiştir. Sifiliz, Lemfogramüloma venerum (Chlamydia trachomatis), Granüloma inguinale (Klebsiella granulomatis), Şankroid yer verilen diğer bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlardır. Genital Herpes, HIV enfeksiyonu, Hepatit B ve genital kanserlerin önemli nedeni olan Human papillomavirus bu sayıda tartışılacak olan viral etyolojili CYBE hastalıkları olarak yer almaktadır.

CYBE'ların kontrolünün sağlanması bir halk sağlığı sorunu olup sağlıklı uğraşan kesimlerin birlikte harekete geçmesi zorunludur. Sağlık hizmetlerine erişim, erken tanı, uygun tedavi ve ortak yaklaşımlar hem CYBE'ların yayılmasını hem de antimikrobiyal direnci önleyecektir. Yeni antimikrobik ilaçlar veya tedavi yaklaşımlarının yanı sıra aşuların da bir o kadar önemli olduğu akılda tutulmalıdır. HPV ve hepatit B aşısı ile korunmanın mümkün olduğu CYBE'lardır. Herpes simpleks virüsü için aşısı geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır. HIV aşularında şimdilik başarı sağlanamamıştır.

Yukarıda özetlemeye çalıştığım konuları siz değerli meslektaşlarımızla tartışma fırsatı verdikleri için Ürolojik Cerrahi Derneği Güncelleme Serileri Editörleri kuruluna teşekkür ederiz.

Yararlı olması dileği ile,

Yazarlar Adına

Dr. İftihar KÖKSAL



Yazarlar :

Dr. Sevgi BAHADIR

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Trabzon*

Dr. Leyla BAYKAL SELÇUK

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Trabzon*

Dr. Fehmi TABAK

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD, İstanbul*

Dr. İftihar KÖKSAL

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon*

Dr. İmran HASANOĞLU

*Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara*

Dr. Rahmet GÜNER

*Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara*

Dr. Nurcan BAYKAM

*Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Çorum*

Dr. Hamit Zafer AKSOY

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanuni SUAM
Üroloji AD, Trabzon*

Dr. Savaş YAYLI

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Trabzon*

Dr. Gürdal YILMAZ

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon*

Dr. Barış ERTUNÇ

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanuni EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon*

Dr. Selçuk KAYA

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon*

Dr. Firdevs AKSOY

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon*

Dr. Nurten Nur AYDIN

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Trabzon*

İçindekiler

Genital Herpes.....	7
HIV Enfeksiyonu ve AIDS.....	11
Hepatit B.....	19
Human Papilloma Virus	23
SORULAR	32



Genital Herpes

**Dr. Sevgi BAHADIR ve
Dr. Leyla BAYKAL SELÇUK**

Genital herpes, çoğunlukla Herpes Simpleks Virüs-2 (HSV-2), daha az sıklıkta HSV-1'in neden olduğu yaygın görülen cinsel yolla bulaşan bir viral enfeksiyon tablosudur (1).

Toplum sağlığı açısından tüm dünyada giderek artan bir önem kazanmıştır. Batı ülkelerindeki doğum kontrol yöntemlerinin gelişmesi, cinsel özgürlüğün artışı gibi sosyal nedenlerin yanında, semptomsuz viral saçılma hastalığın yayılmasında en önemli etkenlerdir. Genital herpes enfeksiyonunun önemi bu hastalığın ömür boyu sürmesinden ve hastanın bir çok kez nükse maruz kalmasından kaynaklanır (2).

Hastaların çoğunda primer enfeksiyon ve rekürrensler sırasında semptomlar görülür. Bazılarında hafif seyrederek veya belirti olmayabilir (3). Nüksler minör semptomlarla seyretse bile insanlarda psikososyal sorunlara ve hayat kalitesinin düşmesine yol açarlar (2). Epizodik subklinik viral yayılım semptomların yokluğunda bulaşma riskine yol açar (3).

Primer ve rekürren genital herpes enfeksiyonları, genital bölge çevresinde lezyonlara ve inflamasyona neden olur (1).

Gebelikte genital HSV enfeksiyonu, özellikle doğuma yakın dönemde enfeksiyon gelişenlerde doğum sırasında yenidoğana bulaşma riski taşır (1,3).

Tarihçe

Herpes enfeksiyonları hakkında ilk bilgi yaklaşık 2000 yıl önce Herodot tarafından "ürperten deri hastalığı" olarak tariflenmiştir. Genital enfeksiyonların bir nedeni olarak herpesi ilk kez Astruc belirlemiştir (2).

Epidemiyoloji

2012 yılında dünya genelinde 15-49 yaş arası erişkinlerde ve ergenlerde tahmini 19.2 milyon yeni HSV-2 enfeksiyonu geliştiği, bu oranın daha genç yaş gruplarında en yüksek olduğu gösterildi. HSV-2 ömür boyu süren bir enfeksiyondur; 2012'de HSV-2 yaygınlığının % 11.3 olduğu ve 417 milyon kişide enfeksiyonun olduğu saptan-

dı. HSV-1 aynı zamanda oral seks yoluyla cinsel organlara bulaşabilir. Özellikle gelişmiş ülkelerde genital HSV nedeni olarak giderek artan oranlarda belirtilmektedir. 2012 yılında dünyada yaklaşık 140 milyon kişide genital HSV-1 enfeksiyonu olduğu saptanmıştır (4).

Afrika ve diğer gelişmekte olan ülkelerde, HSV-2 enfeksiyonu prevalansı nüfusun % 50'sinin üzerindedir. Sahra altı Afrika'daki kadınların yaklaşık % 82'si, erkeklerin % 53'ü HSV-2 yönünden seropozitifdir (5,6). HSV-2 enfeksiyon oranları cinsel aktivite oranlarına da bağlıdır ve ticari seks işçileri gibi topluluklarda daha yaygın olması, hastalıktan korunmada yeni önlemlere ve acilen bir eğitime ihtiyaç olduğunu göstermektedir (1).

Bulaş

Genital herpes çoğunlukla cinsel ilişki yoluyla bulaşır. Oro-genital temas ile viral bulaşmada çoğunlukla etken HSV-1'dir. Bu nedenle genital HSV-1 vakalarının sayısı artmaktadır (7). Virüsün yayılımı, oral ve vajina gibi mukozal yüzeylerde daha belirgindir. Bunlardan herhangi biriyle temas HSV ile enfekte olma riskini arttırır (1).

HSV, primer enfeksiyon sırasında mukoza ve deri lezyonları yoluyla vücuda girer. Epidermiste keratinositlerde, mukoz membranların epitel hücrelerinde ve bölgesel lenf düğümlerinde lokal olarak çoğalır. Teşhis edilmesi zor olan kısa bir viremi gelişebilir. Kuluçka dönemi 2-12 gün arasındadır. Enfekte kişilerin sadece % 1'inde virüs girişi alanında tipik herpes vezikülleriyle karakterize enfeksiyon oluşur, % 99'u ise klinik açıdan asemptomatiktir (8).

Primer enfeksiyon sonrası, hem HSV-1 hem de HSV-2 retrograd aksonal yol ile duyuşal sinir ganglionlarına göç eder ve burada latent olarak kalırlar. Buradan virüsler yeniden aktif hale gelebilir ve anterograd yolla, özellikle deri ve mukoz membranlarda tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir (9). Latent olguların % 40'ında HSV-1 veya HSV-2'nin neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlar gözlenir. İmmün yetmezliği olanlarda ataklar daha siktir, daha şiddetli seyrederek (10)

Genital herpes hem kadınlar hem de erkekler için HIV bulaşında önemli bir risk faktörüdür ve ciddi endişe kaynağıdır (11). Bir sistematik derlemede, HSV-2 ile

enfekte olan kişilerde HIV bulaşma riskinin yaklaşık üç kat arttığı saptanmıştır (12). Bulaşın nasıl gerçekleştiği konusunda birçok teori öne sürülmüştür. Hasarlı derinin bulaşı arttırıcı etki gösterdiği ya da HSV'nin HIV ile etkileşime girerek enfeksiyonun gelişme oranını arttırdığı düşünülmektedir (11,12).

Annedeki herpes enfeksiyonunun, neonatal enfeksiyon riski taşıması önemlidir. Bu durum belirgin morbidite ve mortaliteye neden olur (13). Yenidoğan enfeksiyonunun en kritik belirleyicisi, doğum sırasındaki enfeksiyonunun ilk atak olmasıdır. Bu durum maternal anti-HSV antikorlarının bulunmaması ve ilk atak sırasında daha büyük viral yüke maruz kalma ile ilişkili olabilir. Yenidoğan enfeksiyonuna diğer yatkınlık oluşturan faktörler arasında doğum sırasındaki viral saçılmalar, invaziv fetal monitörizasyon ve prematüre doğumdur (14). Sezaryen, bebekte HSV bulaşma riskini tamamen ortadan kaldırmaz, doğumun başlangıcında aktif genital herpesi olan kadınlara neonatal enfeksiyonu önlemek için sezaryen ile doğum yapılmalıdır (15).

Klinik özellikler

-Primer enfeksiyon

Primer enfeksiyonun klinik olarak en şiddetli ataklardır. Erkeklerin % 40'ı ve kadınların % 70'inde ateş, baş ağrısı, halsizlik ve miyalji bildirilmektedir. İlk papül gelişimi sonrasında genital bölgede yaygın veziküller izlenir, sonunda veziküllerin açılması ile ağrılı ülserler gelişir. Ülserler bir süre sonra kabuklanır ve iyileşir (16). Kadınlarda serviks, vajina, labia major ve perianal bölgeler, erkeklerde ise çoğunlukla penis shaftı veya glans bölgesi tutulur. Anal lezyonlar özellikle homoseksüel erkeklerde de bildirilmektedir. Genital lezyonlara lenfadenopati, ateş, kadınlarda servisit ve homoseksüel erkeklerde proktit eşlik edebilir. Aseptik menenjit ve üriner retansiyon gibi komplikasyonlar kadınlarda daha sık görülür (8). Enfeksiyon 2-6 hafta devam eder. HSV-1 veya HSV-2'nin neden olduğu hastalık tablosu sadece klinik semptomlarla ayırt edilemez; ayırım yapmak için ek laboratuvar testleri gerekir (1).

-Rekürren enfeksiyon

Genel olarak, genital bölgede semptomatik primer HSV-2 enfeksiyonu olan herkeste enfeksiyon nüks eder, hastaların üçte birinde birden fazla nüks gelişir.



Buna karşılık, genital HSV-1'de nöksler daha seyrek. Genital HSV-1 nöks oranı, enfeksiyonun ilk yılında genital HSV-2 için verilen oranın yaklaşık % 20'sidir, HSV-1 için zaman içerisinde HSV-2'den çok daha hızlı bir dönüş gösterir. Lumbosakral dermatomda parestezi ve ağrılar gibi prodromal semptomlar görülür. Primer enfeksiyona kıyasla, rekürren enfeksiyonda hastalık daha kısa sürede iyileşir, daha hafif şiddetli bir tablo görülür. Erkeklerde az sayıda veziküller görülür. Hastaların üçte birinde yılda altıdan fazla atak gelişir (8).

Ayırıcı tanı

Genital ülserasyon yapan sfiliz, ulcus molle, lenfogranuloma venorum, granuloma inguinale, Behçet hastalığı, fiks ilaç erupsiyonu ve follikülitlerden ayırt edilmelidir (2).

Tanı

Genital herpesin klinik özelliklere dayalı olarak teşhisi yanıtıcı olabilir. Bu nedenle, genital herpesin doğru teşhis edilmesi için laboratuvar testlere başvurulur.

Virüsün sitopatik etkisini (çok çekirdekli dev hücreler) gösterebilen Tzanck yayma, aktif genital lezyonları olan hastalardan alınan kazıntılar ile değerlendirilir. Düşük hassasiyet ve özgünlüğe sahip olduğu için sınırlı yararı vardır, yalnızca pozitif olduğunda faydalıdır (1).

Akut genital HSV enfeksiyonlarında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV-1 ve HSV-2 DNA'sı belirlenebilir. HSV-1 ve HSV-2 arasında ayırım yapmak için de PCR yöntemi kullanılır (8).

Akut enfeksiyon veya asemptomatik saçılma, hücre kültüründe viral izolasyon ile teşhis edilebilir. Viral kültür son yirmi yılda HSV'nin laboratuvar tanısı için altın standart haline gelmiştir. Genellikle 5 gün içinde doku kültüründe üreme olur, daha sonra immüno floresan testleri veya enzim immünoassay ile yine tespit edilebilir (1). Ancak primer enfeksiyonda hastalardan daha fazla virüs (% 80) elde edildiğinden, tekrarlayan enfeksiyonlu hastalarda veya lezyonları iyileşmeye başlamış hastalarda daha az olduğu (% 20-50) için duyarlılığı düşüktür (17)

Serotiplemede iki virüs arasındaki farkı belirlemede HSV-1 ve HSV-2 glikoprotein

G (gG) 'ye karşı tip-spesifik IgG kullanılmaktadır. Serotiplendirmenin avantajı, HSV enfeksiyonun primer veya rekürren enfeksiyon olup olmadığını teyit etmesidir (18).

IgM antikor testi, primer ve rekürren HSV enfeksiyon ataklarını ayırt etmek için yararlı değildir. Genital ülserlerin bir çok muhtemel etiyojisi olduğu için, pozitif bir HSV IgG antikor serolojisi, başka tanılarda değerlendirme yapılmaksızın aktif bir genital ülseri teşhis etmek için kullanılamaz (8).

Tedavi

Tedavinin amacı semptomları düzeltmek ve iyileşme süresini hızlandırmaktır. Antiviral ajanların, genital herpes ilk atak semptomların süresini, şiddetini ve viral yayılma süresini azalttığı gösterilmiştir (19).

Asiklovir, analogları Valasiklovir ve Famsiklovir (Pencyclovir ön ilacı) halen genital herpes tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, herpesvirüs DNA polimerazını spesifik olarak inhibe eden nükleozid analoglarıdır. Asiklovirin, oral ve intravenöz formülasyonları, Valasiklovir ve Famsiklovirin oral formülasyonları mevcuttur (1,19).

Bu ilaçlara bağlı yan etkiler nadir görülür ve mide bulantısı, kusma, baş ağrısı ve diyareyi içerir (19).

-Primer enfeksiyon

Primer enfeksiyonda asiklovir 400 mg günde üç kez oral olarak veya 200 mg günde beş kez 10 gün süreyle ağızdan kullanılabilir. Valasiklovir 500 mg günde iki kez, Famsiklovir 250 mg günde üç kez 10 gün boyunca ağız yoluyla verilir. İlaçların etkinlikleri benzer olmasına rağmen, valasiklovir ve famsiklovirin maliyeti asiklovirden yüksektir, bu nedenle asiklovir tercih edilir (4).

Bu tedavi protokolleri HIV pozitif kişiler, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, şiddetli atak geçirenler ve gebeler için de geçerlidir. (Tablo1) (4).

-Rekürren enfeksiyon

Tedavi semptomların başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde veya prodromal dönemde yapılmalıdır.

Erişkinler, adolesanlar ve gebelerde asiklovir 400 mg günde 3 kez 5 gün, 800 mg günde iki kez 5 gün veya 800 mg günde üç kez

iki gün ağızdan kullanılabilir. Valasiklovir 500 mg günde iki kez üç gün, famsiklovir 250 mg günde iki kez beş gün ağızdan kullanılır. HIV pozitif ve immunsupresif hastalarda 400 mg günde üç kez beş gün, valasiklovir 500 mg günde iki kez beş gün, famsiklovir 500 mg günde iki kez beş gün ağız yoluyla kullanılır (Tablo1) (4).

-Baskılama tedavisi

Sık tekrarlayan atakları olanlar, yılda 4-6 kez veya daha fazla, şiddetli semptomları olanlarda epizodik tedavi yerine baskılama tedavisi tercih edilir. Sıklık veya şiddeti belirlemek için, hastalar ilk birkaç ay boyunca izlenebilir.

Yetişkinler, ergenler ve gebe kadınlara asiklovir 400 mg günde iki kez ağızdan, valasiklovir günde bir kez 500 mg ağızdan, famsiklovir günde iki kez 250 mg ağızdan verilebilir. HIV pozitif kişilerde ve bağışıklığı zayıflamış insanlara günde iki kez 400 mg asiklovir, valasiklovir 500 mg günde iki kez veya famsiklovir 500 mg günde iki kez verilir (Tablo1) (4).

Tablo 1: Genital herpes tedavisinde ve baskılama tedavisinde antivirallerin Kullanımı (Dünya Sağlık Örgütü'ne göre)

Primer enfeksiyon		
HIV pozitif kişilerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, şiddetli atak geçirenler ve gebeler için de geçerlidir		
Asiklovir	3x 400 mg 5x 200 mg	10 gün
Valasiklovir	2x 500 mg	10 gün
Famsiklovir	3x 250 mg	10 gün
Rekürren enfeksiyon		
Erişkinler, adölesanlar ve gebelerde geçerlidir		
Asiklovir	3x 400 mg* 2x 800 mg	5 gün
Valasiklovir	2x 500 mg	3 gün 5 gün*
Famsiklovir	2x 250 mg	5 gün
Baskılama Tedavisi		
Asiklovir	2x 400 mg	
Valasiklovir	1x 500 mg	
Famsiklovir	1x 500 mg	

*HIV pozitif ve immunsupresif hastalar için önerilir

-Diğer antiviral ajanlar

Gansiklovir, foskarnet ve sidofovir toksik ilaçlardır, bu ajanlar birinci basamak tedavide kullanılmaz (20).

İmikumod ve resikvimod gibi imidazokinolinler klinik öncesi araştırmalarda sitokinleri indükleyerek immun yanıt modifiye ettikleri saptanmıştır (21).

İnterferonlar, antiviral ve immunomodülatör özelliklere sahiptir. Bazı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda topikal kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif lokal reaksiyonlar kaydedilmiştir (22).

Doğal ürünler; bitki özleri, antioksidanlar ve vitaminleri içerir. Fenoller, polifenoller, terpenler, flavonoidler ve şeker içeren bileşikler dahil birçok küçük molekül anti-HSV aktivitesine sahiptir (23).

Korunma

HSV'yi önleyecek hiçbir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. HSV-2 pozitif kişilerin eşlerinde tespit edilebilir bir antikör bulunmuyorsa daha güvenli cinsel ilişki için prezervatif kullanımı önerilmelidir (24). Semptomatik genital herpes enfeksiyonunda veya prodromal semptomlarda cinsel ilişkiden kaçınmak gerekir (25). Her iki partnere de HSV durumu, viral yayılmanın gebelik dönemindeki olası etkileri ile ilgili bilgi verilmelidir (8).

Özellikle fiziksel ve zihinsel stresi yüksek genç kadınlarda psikoterapi desteği rekürren atak sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir (8).

Kaynaklar

1. Jaishankar D, Shukla D. Genital Herpes: Insights into Sexually Transmitted Infectious Disease. *Microb Cell*. 2016 Jun 27;3(9):438-450.
2. Serdaroglu S. Herpes Genitalis. In: Tüzün Y, Güner MA, Serdaroglu S editors. *Dermatoloji*. 3. edition. Nobel tıp. 2008
3. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, Middleton JC, Harris RP, Ashok M, Jonas DE. Serologic Screening for Genital Herpes: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Dec 20;316(23):2531-2543.
4. WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization; 2016
5. Weiss HA, Buvé A, Robinson NJ, Van Dyck E, Kahindo M, Anagonou S, Msonda R, Zekeng L, Morison L, Caraël M, Laga M, Hayes RJ; Study Group on Heterogeneity of HIV Epidemics in African Cities. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban Afri-

6. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*. 2004 Apr;11 Suppl 1:24A-35A.
7. Löwhagen GB, Tunbäck P, Andersson K, Bergström T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect*. 2000 Jun;76(3):179-82.
8. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infect Drug Resist*. 2016 Jun 13;9:129-41.
9. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001 May 12;357(9267):1513-8.
10. Kinchington PR, Leger AJ, Guedon JM, Hendricks RL. Herpes simplex virus and varicella zoster virus, the house guests who never leave. *Herpesviridae*. 2012 Jun 12;3(1):5.
11. Heslop R, Roberts H, Flower D, Jordan V. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 30;(8):CD010684.
12. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):73-83.
13. Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Oct;106(4):845-56. Review. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):207. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 1):428.
14. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):203-9.
15. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Dec 17;59(RR-



- 12):1-110. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2011 Jan 14;60(1):18.
16. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med.*1983 Jun;98(6):958-72.
17. Gupta R, Warren T, and Wald A . Genital herpes. *Lancet Lond Engl.*2007;370(9605): 2127–2137.
18. Lafferty WE, Krofft S, Remington M, Giddings R, Winter C, Cent A, and Corey L (1987). Diagnosis of herpes simplex virus by direct immunofluorescence and viral isolation from samples of external genital lesions in a high-prevalence population. *J Clin Microbiol* 25(2): 323– 326.
19. Azwa A, Barton SE. Aspects of herpes simplex virus: a clinical review. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2009;35(4):237–42.
20. Vajpayee M, Malhotra N. Antiviral drugs against herpes infections. *Indian Journal of Pharmacology* 2000;32:330–8.
21. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002;27(7):571–7.
22. Katze MG, He Y, Gale M Jr. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nature Reviews. Immunology* 2002;2(9): 675–87.
23. Zhong M-G, Xiang Y-F, Qiu X-X, Liu Z, Kitazato K, Wang Y-F. Natural products as a source of anti-herpes simplex virus agents. *RSC Advances* 2012 Oct 31.
24. Stanaway JD, Wald A, Martin ET, Gottlieb SL, Magaret AS. Case-crossover analysis of condom use and herpes simplex virus type 2 acquisition. *Sex Transm Dis.* 2012;39:388–393.
25. Gottlieb SL, Douglas JM, Jr, Foster M, et al. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 5 sexually transmitted disease (STD) clinics and the effect of HIV/STD risk-reduction counselling. *J Infect Dis.* 2004;15:1059–1067.

HIV Enfeksiyonu ve AIDS

Dr. Fehmi TABAK

Biten yüzyılın yaşamakta olduğumuz yüzyıla taşınan en büyük felaketlerinden biri olan AIDS (Edinilmiş İmmün Yetersizlik Sendromu), HIV'nün CD4 lenfositleri enfekte etmesi ve zaman içinde sayılarının azalmasıyla immün sistemin fonksiyonlarını yapamaması sonucu ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlar ve tümörlerin oluşturduğu bir durumdur. İlk olguların tanımlandığı 1980 yılından bu yana tüm dünyada 78 milyon kişiyi enfekte etmiş ve bunların 35 milyonu kaybedilmiştir.

Etken

Human İmmünodeficiency Virus (HIV) Retroviridae ailesinin lentivirus alt ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Batı Afrika'da ise HIV-1 ile yakın ilişkili diğer bir virüs olan HIV-2 bulunmuştur. HIV-1 ve HIV-2 %40-60 amino asid homolojisi gösterir. HIV-2 simi-an immünodeficiency virus (SIV) ile önemli derecede benzerlikler gösterir. HIV-1 ve HIV-2'nin genetik bilgileri tek sarmallı RNA üzerinde depolanmıştır. Genom içinde yer alan farklı bölgelerden viral replikasyon için gerekli birçok protein kodlanmaktadır. HIV'nün yapısal (pol, gag, env), düzenleyici (tat, rev, nef) ve yardımcı (vif, vpr, vpu, vpx) genleri bulunmaktadır. Bu genlerden pol geni virüsün konak genomuna giren, tamamlayıcı DNA'nın oluşumundan sorumlu revers transkriptazı kodlar. gag geni çekirdek proteini olan p24'ün oluşumundan sorumlu bir proteini kodlar. env geni ise HIV'nün CD4 reseptörüne yapışmasından sorumlu olan, zarf glikoproteinlerinden 160 kDa'luk bir glikoproteini kodlar. HIV enfeksiyonunun patogenezi çok yönlü ve çok basamaklıdır. HIV vücuda girdikten sonra başta lenfoid dokular olmak üzere tüm vücuda yayılır. Başlangıçta ortaya çıkan hızlı virüs replikasyonu, bağışık yanıtın ortaya çıkması ve virionların lenfoid dokuda tutulması ile kısmen kontrol altına alınır. HIV enfeksiyonunda diğer viral enfeksiyonlarda rastlanmayan bir şekilde sürekli virüs replikasyonu ile birlikte, hastalık akut bir tablodan kronik bir hastalığa dönüşür. HIV'nün patogenezinde dört önemli nokta akılda tutulmalıdır:

1-HIV'nün viral proteinleri ve bunların içinde de en önemlisi gp 120 bağışıklık sisteminin molekülleri ile ilişkiye girer,

2-Bağışıklık sisteminden kolaylıkla kaçabilen çok sayıda varyantlar oluşturma özelliğindedir,

3-HIV integre olduğu hücrelerde uzun bir süre latent olarak kalabilir,

4-HIV'nün enfekte ettiği ve bağışıklık sisteminin organizatörü rolündeki CD4 T lenfositleri programlanmış bir şekilde öldükçe bağışıklık sisteminin uyarıcıları rolündeki sitokinler de zaman içinde azalarak işlevlerini yerine getiremezler.

Enfeksiyonun erken evrelerinde CD4 hücrelerinde oluşan viral replikasyon sonucunda oldukça yüksek seviyelerde viremi ortaya çıkar. p24 antijeni artar ve bu evrede CD8 hücrelerinde de artışlar gözlenir. Üç hafta içinde HIV'ne karşı antikorlar gözlenmeye başlanır. Altı ay içinde olguların tümünde serokonversiyon oluşur. Antikorların ortaya çıkması ile primer enfeksiyon kontrol altına alınmaya başlanarak kandaki virüsler temizlenir ve hasta iyileşir. Bundan sonra kronik persisten enfeksiyon evresi başlar. Primer enfeksiyondan sonra virüs replikasyonu için en önemli yerler lenf düğümleridir. Lenf düğümlerindeki FDH'ler çok sayıda HIV viryonunu biriktirebilme özelliğine sahiptirler. T lenfositleri daha sonraki dönemlerde FDH'lerin kıvrımlarında bulunan HIV ile ilişkiye geçerek enfeksiyonun sürekli bir şekilde devam etmesini sağlarlar.

Epidemiyoloji

2016 yılı DSÖ HIV ile enfekte kişi sayısının yaklaşık 36.7 milyon olduğu, her yıl yaklaşık 1.8 milyon kişinin yeni tanı aldığı ve her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin HIV enfeksiyonu nedeniyle kaybedildiğini bildirmektedir. Bu olguların 25.6 milyonu Afrika'da, 3.5 milyonu güney-doğu Asya'da, 3.3 milyonu Amerika'da, 2.4 milyonu Avrupa'da ve geri kalanları da doğu Akdeniz, batı Pasifik'de yaşamaktadır. Bu olguların en az %95'i gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta, %50'si kadın olup, 2.1 milyonu 15 yaş altı çocuklardır. Tüm dünyada yeni enfeksiyonların 1996, ölümlerin ise 2005-2006 yıllarından sonra azalma eğilimi dikkat çekmektedir. Tüm dünyada olguları yaklaşık yarısı ilaca ulaşabilmektedir (DSÖ verileri).

Yurdumuzda ise Haziran 2017 tarihine

kadar resmi olarak bildirilmiş 14.126 HIV enfeksiyonlu olgu bulunmaktadır. Bu olguların 1985 yılından beri bildirilen olgulardır (Sağlık Bakanlığı, Bulaşıcı Hastalıklar Diare Başkanlığı verileri). Gerçek rakamın bu sayının çok daha fazlası olduğu tahmin edilmektedir. Yurdumuzdaki olguların geçmiş yıllarda yaklaşık yarısını heteroseksüeller oluşturmakta iken, bugün artık olgularımızın neredeyse yarısını homoseksüeller oluşturmaktadır. Olgularımızın dünyadan farklı olarak yaklaşık %80-90'ı erkektir. Ülkemizde tanı koyulanların %80-90'ı tedaviye erişmekte ve bu olguların en az %80'i saptanamaz viral yüke sahiptir. Gelişmekte olan ülkelerde HIV'in geçişinde heteroseksüel ilişki önemli rol oynamaktadır. Bu ülkelerde HIV ile enfekte kadınların artması doğum sırasında veya daha sonra edinilen HIV ile enfekte çocukların da sayısında artışa yol açmaktadır. Güneydoğu Asya, Hindistan ve Malezya'da ilaç kullanımı ve seks işçiliği HIV'in önemli yayılma yollarındandır. Diğer gelişmekte olan ülkelerde ise bulaşık kan ürünlerinin kullanımı ve steril olmayan tıbbi araç ve gereçler HIV yayılımında önemli bir role sahiptir.

Bulaşma yolları

Ana geçiş yolları cinsel ilişki, kan ve kan ürünleri ve perinatal geçiş ile olur. Bu kategoriler içinde de geçiş riskleri değişik etmenlere göre belirlenir. Bu etmenler hastalığın evresi, dolaşan virüs yükü, viral köken, genital ülserlerin varlığı, ilişki tipi, maruz kalan kişinin bağışıklık durumudur.

Cinsel ilişki tüm dünyada ana geçiş yoludur. Enfekte kişinin bulaştırıcılığı açısından önemli etmenler CD4 lenfosit sayısının düşüklüğü, CD8 lenfosit sayısının yüksekliği, belirli HIV antijenlerine karşı oluşan antikorların varlığı, retroviral ajanların kullanımı, sünnnet, hastalığın klinik evresi ve diğer cinsel yolla geçen hastalıkların varlığıdır. Bulaşma riski olan kişide ise önemli etmenler genital ülserlerin bulunması, mekanik travma ile ilişkili olarak genital veya mukozal yaralanmanın bulunmasıdır.

CDC tarafından etkinlik başına bulaşma riskleri Tablo 2'de görülmektedir*.

Tablo 2: Bulaşma yolları ve riskler.

Temas tipi	10.000 temas başına risk
Parenteral	
Kan transfüzyonu	9250
IV yolla ilaç kullanımında enjektör paylaşımı	63
Perkütan iğne batması	23
Cinsel yol	
Reseptif anal ilişki	138
İnsertif anal ilişki	11
Heteroseksüel penil-vajinal ilişki/Kadın	8
Heteroseksüel penil-vajinal ilişki/Erkek	4
Oral ilişki	Düşük
Diğer**	
Isırma	İhmal edilebilir
Tükrük	İhmal edilebilir
Vücut sıvıları ile temas (semen, tükrük)	İhmal edilebilir
Seks oyuncaklarının paylaşımı	İhmal edilebilir

*Bulaşma risklerini etkileyen etmenler CYBH, enfeksiyonun akut ve geç evresi, yüksek viral yüküdür. Kondom kullanımı, sünnet, ART ve temas öncesi profilaksi riski azaltmaktadır.

**Bu yollarla bulaş teknik olarak mümkün ama iyi dökümanite edilmemiştir.

Kan ve kan ürünleri ile geçiş bugün oldukça nadir görülen bir durumdur. Geçiş riski ise 1:1.500.000-2.000.000 ünite olarak hesaplanmıştır. Bu durumda enfeksiyonun pencere dönemi ile ilişkilidir. Virüs ile bulaşık kan perkütan olarak bulaşmış ise bulaşma riski %0.3'tür. Perinatal bulaşma ise uterus içinde, doğum sırasında kana dokunma sonucunda ve postpartum süt ile besleme ile olabilmektedir. Perinatal geçiş sıklığı ~%30 (Avrupa'da %14, ABD'de %20-30, Afrika'da %45)'dur. Risk ileri evre hastalık ile artar. Sıklıkla (%65-80) doğum sırasında bulaşma olmaktadır. Sezeryan ile risk yaklaşık %50 azalır. Sezeryan ve AZT kullanımı ile risk yaklaşık %85 azalmaktadır. Bugün artık anne adayları HIV ile enfekte olup, ART alıyor ve bebek doğduktan sonra profilaksi almış ise bulaşma oranları %0'lara kadar inmiş durumdadır. Aile içi geçiş hakkında yeterli bilgiler bulunmamakla birlikte nadir bildirimler vardır.

Klinik

HIV'ünün yol açtığı enfeksiyon bağışıklık sisteminin ilerleyici kaybına yol açarak sonuçta fırsatçı enfeksiyonların ve malignitelerin ortaya çıktığı edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromuna (Acquired Immundeficiency Syndrome-AIDS) dönüşür. Etkenin alınmasından AIDS gelişimine kadar geçen süre değişmekle birlikte yaklaşık 10 yıldır. Seyri esnasında ortaya çıkan enfeksiyon ve maligniteler CD4 lenfositlerinin azalmasına paralel olarak ortaya

çıkılmaktadır. Hastalık seyriinde ortaya çıkan değişiklikleri hem konak hem de virüse ait etmenler belirlemekte olup, hastalık seyri geliştirilen yeni tedavi yaklaşımları ve koruyuculuk yöntemleri ile önemli derecede değişmiştir.

AIDS'in etkeni olarak HIV'nün bilinmediği dönemlerde tanım AIDS'i tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin varlığına göre yapılmaktaydı. HIV bulunduktan sonra ise enfeksiyon asemptomatik hastalık, AIDS ile ilişkili kompleks (ARC) ve AIDS olarak kategorize edilmiştir. Kısa süre sonra da bağışıklık sisteminin işlevlerinin ölçümlerini temel alan Walter Reed evreleme sistemi gibi değişik evreleme sistemleri kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar ile CD4 lenfosit sayısının fırsatçı hastalıkların gelişiminin en iyi göstergesi olduğu ortaya çıkartılmıştır. Son olarak Ocak-1993'te CDC (Centers for Disease Control Prevention) CD4 lenfositlerinin sayısı temeline dayanan yeni bir evreleme sistemi tanımlamış olup, halen bu evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: HIV enfeksiyonunun gözden geçirilmiş sınıflama sistemi (CDC-Ocak 1993).

CD4 sayısı	A	B	C
>500	A1	B1	C1
200-500	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Kategori A

Asemptomatik HIV enfeksiyonu
Sürekli yaygın lenfadenopati
Akut retroviral sendrom

Kategori B (Önceki sınıflamada ARC)

Basiller anjiomatoz
Kandidiyaz (oral ve tekrarlayıcı vajinal)
Herpes zoster
Servikal displazi
İdiopatik trombositopenik purpura
Konstitüsyonel semptomlar
Listeriyoz (ateş, ishal, vb.) > 1 ay
Pelvik inflamatuvar hastalık
Hairy lökoplaki
Periferik nöropati

Kategori C (AIDS tanımlayıcı hastalıklar)

Kandidiyaz (akciğer ve özafagiyal)
Servikal kanser
Kokkidiyoidomikoz
Kriptokokkoz (ekstrapulmoner)
Kriptosporidiyoz
Sitomegalovirus (Karaciğer, dalak, lenf nodu dışında herhangi bir organda; göz)
Herpes simpleks (muko-kütane ülser>1 ay, bronşit, pnömonit, özafajit)
Histoplazmoz
HIV ile birlikte demans
Erime sendromu
İzosporiyaz
Kaposi sarkomu
Lenfoma (Burkitt, immunoblastik, primer MSS)
Ensefalopati
Mycobacterium avium kompleks veya M.kansasii
M.tuberculosis
Pneumocystis jirovecii
Salmonelloz
Progressif multifokal lökoensefalopati
İç organlarda toksoplazmoz

Bu sistemde AIDS'in yeni tanımında önceden tanımlanmış tüm AIDS tanımlayıcı hastalıklar, CD4 < 200 hücre/mm³ tüm hastalar (vaya CD4 < %14) ve yeni tanımlanan üç AIDS tanımlayıcı hastalık (akciğer tüberkülozu, servikal kanser, tekrarlayıcı bakteriyel pnömoni) kullanılmaktadır. Bu evreleme sisteminin kullanımı sınırlı olup klinik evrelemeden ziyade epidemiyolojik amaçlar için düzenlendiği unutulmamalıdır. HIV enfeksiyonunun doğal klinik seyri CD4 sayısı temelinde beş klinik evreye ayrılabilir:

Evre I: Akut enfeksiyon (serokonversiyon)

Evre II: Erken evre hastalık (CD4 > 500 hücre/mm³)

Evre III: Orta evre hastalık (CD4 : 200- 500 hücre/mm³)

Evre IV: Geç evre hastalık (CD4 : 50-200 hücre/mm³)

Evre V: İleri evre hastalık (CD4 < 50 hücre/mm³)

-Evre I - Akut Retroviral Sendrom

Başlangıç primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Akut enfeksiyonlu olguların %50'sinde mononükleoz benzeri bir hastalık tablosu görülebilir. Yakınmaları olan hastalar bu dönemde HIV enfeksiyonu aklı getirilmez ise viral enfeksiyon ya da mono-spot testi negatif mononükleoz olarak tanı alırlar. Yakınmalar genellikle virüse maruz kaldıktan 2-6 hafta sonra ortaya çıkar. En sık görülen yakınmalar ateş, lenfadenopati, farenjit ve deri döküntüsüdür. Bu dönemdeki yakınma ve bulgular Tablo 4'te görülmektedir. Bu dönemde de bağışıklık sisteminde yetersizlik oluşabileceği ve sonuçta oral veya özafagiyal kandidiyaz, P.carinii pnömonisi (PCP) gibi hastalıkların görülebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 4: Akut HIV enfeksiyonunda görülen yakınma ve bulgular.

Yakınma ve bulgular	Sıklık (%)
Ateş	%97
Adenopati	%77
Farenjit	%73
Döküntü	%70
Myalji ve artralji	%58
Trombositopeni	%51
Lökopeni	%38
İshal	%33
Başağrısı	%30
Artmış serum aminotransferaz seviyeleri	%23
Bulantı veya kusma	%20
Hepatosplenomegali	%17
Oral kandidiyaz	%10
Ensefalopati	%8
Nöropati	%8

Bu evredeki yakınmalar genellikle 14 günden daha az devam eder. Yakınmalar ne kadar çok devam eder ise AIDS'e ilerlemenin o kadar hızlı olacağı bildirilmektedir.

Bu evrede lenfopeni görülebilir. Hem CD4 hem de CD8 sayısında azalma vardır.

İzleyerek CD8 lenfositlerin baskın olduğu rölatif bir lenfositöz gözlenir. Periferel kanda %20-30 oranında atipik lenfositler görülebilir. Klinik yakınmalar düzeldikten sonra CD8 lenfositlerinin normale dönüşüne karşın CD4 lenfositler normale yaklaşır, fakat hiçbir zaman eski değerlerine dönmez. Enfeksiyonun başlangıcından 2-4 hafta sonra plazmada dolaşan virüslerin kültürü yapılabilir. Yine bu evrede plazmada p24 antijenleri yüksek seviyelerde bulunabilir. Yakınmalar başladıktan 10-21 gün sonra oluşan antikorlar saptanabilir. 2-5 hafta sonra IgM antikorları pik yapar ve 3 ay içinde kaybolurlar. IgM antikorları oluşuktan kısa süre sonra IgG antikorları oluşmaya başlar. Sırasıyla anti-gp160 ve p24 izleyerek gp-120 ve gp41 antikorları oluşur. Bu evrede tanı p24 antijenlerinin gösterilmesi ve negatif antikor testleri ile koyulabilir.

-Evre II - Erken Evre Hastalık

Bu evredeki hastaların çoğunluğu genellikle yakınmasızdır. Hafif veya orta derecede lenfadenopatiler görülebilir. Bu dönemde sıklıkla dermatolojik yakınmalar mevcuttur. Seboreik dermatit, pruritik folikülitler ve eozinofilik folikülit sık görülebilen lezyonlardır. Yine bu evrede dilin yan kenarlarında etken olarak Epstein-Barr virüsünün yol açtığı düşünülen oral hairy lökoplakiler (OHL) bulunabilir. OHL görüldüğünde öncelikle HIV enfeksiyonu düşünülmelidir. Olguların %2-5'inde aftöz ülserasyonlar görülebilir. Yine bu evrede herpes labialisler de görülebilmektedir. Tanı EIA yöntemi ile antikorların saptanması ve Western Blot yöntemi ile doğrulanması ile koyulur. Bu evre tedavisiz bırakıldığında 18-24 ay içinde AIDS tanımlayıcı hastalıkların gelişimi ve ölüm oranı %5'den azdır. Yine tedavisiz olarak CD4 sayısı ortalama yılda 40-80 hücre/mm³ arasında azalır.

-Evre III - Orta Evre Hastalık

Olguların çoğunluğu bu evrede de yakınmasızdır. Az sayıda olguda hafif hastalıklar bulunabilir. Erken evredeki oral ve deri lezyonları bu evrede de görülebilir. İlave olarak ARC olarak bildirilen hastalıklar bu evrede görülmeye başlar. Bu evrede görülen hastalık ve durumlar tekrarlayıcı herpes simpleks hastalığı, zona, hafif vajinal veya orofaringiyal kandidiyaz, OHL, tekrarlayıcı seboreik dermatit, folikülit, tekrarlayıcı ishaller, zaman zaman ortaya çıkan ateş ve açıklanamayan kilo kay-

bıdır. Ayrıca konstitüsyonel yakınmalar (myalji, artralji, başağrısı, halsizlik, vb. yakınmalar) bu evrede sıklıkla bulunabilir. Sinüzit, bronşit ve pnömoni görülme sıklığında artış vardır. Bu tablolara genellikle toplumdan edinilmiş enfeksiyonlarda olduğu gibi S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis ve Mycoplasma pneumoniae yol açmaktadır. Bu evredeki hastalar tedavisiz bırakıldıklarında 18-24 ay içinde AIDS tanımlayıcı bir hastalığın gelişimi veya ölüm oranı %20-30 sıklığındadır ve tedavi ile bu risk 2-3 kat azalır .

-Evre IV - Geç Evre Hastalık

Bu gruptaki hastaların tümü AIDS olarak tanı almaktadır. Bu evrede retroviral tedavi ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı korunma uygulanmaktadır. Hastalar aşağıdaki hastalıklara karşı yüksek risk altındadır: P.carinii pnömonisi (PCP), T.gondii ensefaliti, kriptosporidoz, izosporiyaz, tüberküloz, lenfoma, Kaposi sarkomu ve özafagiyal kandidiyaz. Kategori B'de tanımlanan hastalıklar daha sık ve ciddi olarak görülmektedir. Göz dibi muayenesi ile HIV retinopatisine ait cotton-wool lekeleri görülebilir. Mononörit, myelit, kraniyal sinir felçleri ve idiopatik periferel nöropatiler ortaya çıkabilir. Yine bu evrede idiopatik trombositopeni, anemi ve nötropeni gibi hematolojik bulgular ve HIV'a bağlı nefropati bulunabilir.

Bu evredeki hastalar tedavisiz bırakıldıklarında 18-24 ay içinde AIDS tanımlayıcı bir hastalığın gelişimi veya ölüm oranı %50-70 sıklığındadır.

-Evre V - İleri Evre Hastalık

CD4 sayısı mm³'te 50 hücrenin altında olan bu evredeki hastaların beklenen yaşam süresi en fazla 2 yıldır. Sık olarak fırsatçı enfeksiyonlara yakalanırlar. Bu evrede sık olarak görülen hastalıklar sitomegalovirüs retiniti, yaygın M.avium kompleks hastalığı, kriptokok menenjit, progressif multifokal lökoensefalopati (PML), aspergilloz, yaygın kokkidiyoidomikoz, yaygın histoplazmozdur. Tedavisi yapılan enfeksiyon hastalıklarının tekrarlama sıklığıdır. Bu yüzden herhangi bir hastalık bu evrede tedavi edildikten sonra yaşam boyu idame tedavisi verilir.

Yine bu evrede sık olarak nörolojik hastalık tabloları ile karşılaşılır. Primer MSS lenfoması ve JC virüsün etken olduğu PML tedavisi oldukça zor olan iki hastalıktır. HIV'a bağlı demansın özellikleri serebral

atrofi ve kognitif işlevlerde azalmaz. HIV'a bağlı tükenmişlik (wasting) sendromu artmış sıklıkta bulunur. Altta yatan fırsatçı enfeksiyon ve maligniteler dışlandıktan sonra vücut ağırlığının %10'dan fazlasını kaybeden hastada düşünülmelidir. Oral alımda azalma, iştah kaybı, katabolizma artışı, yağ malabsorpsiyonu veya bunların kombinasyonları sorumludur.

Bu evrede daha saldırgan retroviral tedavi rejimleri, fırsatçı enfeksiyonların hızlı tanısı ve etkili tedavisinin yapılmasına çalışılır. HIV ile Enfekte Hastanın Başlangıç Değerlendirmesi ve İzlemi

-Anamnez ve fizik muayene

Ayrıntılı bir anamnez, tüm sistemleri etkileyebildiğinden sistemlerin sorgulaması ve ayrıntılı bir fizik muayene daha sonra çıkabilecek sorunların erken tanınması açısından başlangıçta yapılmalıdır.

-Genel özellikler

Ateş, kilo kaybı, halsizlik, titremeler ve gece terlemeleri mutlak her kontrolde sorgulanmalıdır. Erken evrede sık görülmemelerine karşın immünosupresyon ilerledikçe bu yakınmalar önemli bir fırsatçı enfeksiyona ait yakınmalar olabilir. Ayrıca her kontrolde kilo takibi yapılmalıdır.

-Deri muayenesi

HIV enfekte hastaların hemen hemen tamamında deri değişik nedenlere bağlı olarak etkilenmektedir. HIV enfekte hastalarda deri tutulumu dört nedene bağlı olarak meydana gelir:

1-Enfeksiyonlar (Tablo 5)

2-Papüloskuamöz bozukluklar: Seboreik dermatit, psoriasis, Reiter sendromu, ihtiyozis, folikülitler sık rastlanan lezyonlardır.

3-İnflamatuvar hastalıklar: İlaç hipersensitivite reaksiyonları, fotosensitivite reaksiyonları.

4-Neoplazmalar: Kaposi sarkomu ve deri lenfoması .

Anabilim dalımızda yapılan bir tez çalışmasında ileriye dönük olarak değerlendirilen 254 hastanın 70 (%28)'inde deri tutulumu görülmüştür. Karşılaşılan dermatozlar Kondiloma aküminata (13), Seboreik dermatit (10), Alopesi (7), Kaposi sarkomu (6), Oral kandidiyazis (6), Sifiliz (6), Herpes simplex (6), İlaç ilişkili döküntü (5) ve Onikomikoz (1) olarak değerlendirilmiştir. CD4+ T lenfosit sayılarının azalması ile birlikte HIV enfeksiyonunun ileri evrelerinde dermatozların sayısı ve sıklığında anlamlı oranda bir artış olabileceği gözlenmiştir. Literatürde az sayıda çalışma olsa da ART ilişkili alopesinin azımsanmayacak oranlarda olduğu ve TDF/FTC/EVG/c ile anlamlı düzeyde daha yüksek oranda alopesi saptandığı dikkatimizi çekmiştir.

-Lenf nodülleri

Sıklıkla küçük, simetrik ve mobil lenf nodülleri görülür. Histopatolojik bulgu özgül olmayan reaktif hiperplazidir. Serokonversiyon sırasında yaygın lenfadenopatiler görülebilir. Lenf nodüllerinde hızlı büyüme yok, ateş ve kilo kaybı eşlik etmiyorsa biyopsi yapmak gereksizdir.

-Baş, göz, kulak, burun ve boğaz

HIV enfeksiyonunun değişik evrelerinde Candida ve herpes simpleks sıklıkla ağırlı stomatit ve farenjite yol açabilir. Ağız içinin muayenesinde CMV, EBV, VZV, mikobakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar ve Kaposi sarkomu görülebilir. Ağız içindeki ağrıların sık nedenlerinden biri de idiyomatik aftöz ülserlerdir. Yüz ağrıları, burun tıkanıklığı, postnazal akıntı ve baş ağrısı karşısında sinüzit düşünülmelidir. Bulanık görme, skotoma ve azalmış görme keskinliği karşısında CD4 sayısında 50 hücre/mm³'ün altında ise CMV retiniti öncelikle düşünülmelidir. Göz tutulumu beş nedene bağlıdır:

1-HIV retinopatisi (nonenfeksiyöz mikroanjyopati-%50-65)

2-Fırsatçı göz enfeksiyonları (en sık CMV retiniti - %40)

3-Neoplazmalar (Kaposi sarkomu ve lenfomalar - <%5)

4-Nöro-oftalmik lezyonlar (%10)

5-İlaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan lezyonlar (didanozin - %7)

-Solunum sistemi

Solunum sistemine ait sorunlar AIDS olgularının %70'inde rastlanır ve 1/3 olguda ölüm nedenidir. HIV enfekte bir hastada ortaya çıkan akciğere ait hastalıkların nedenleri Tablo 6'da görülmektedir.

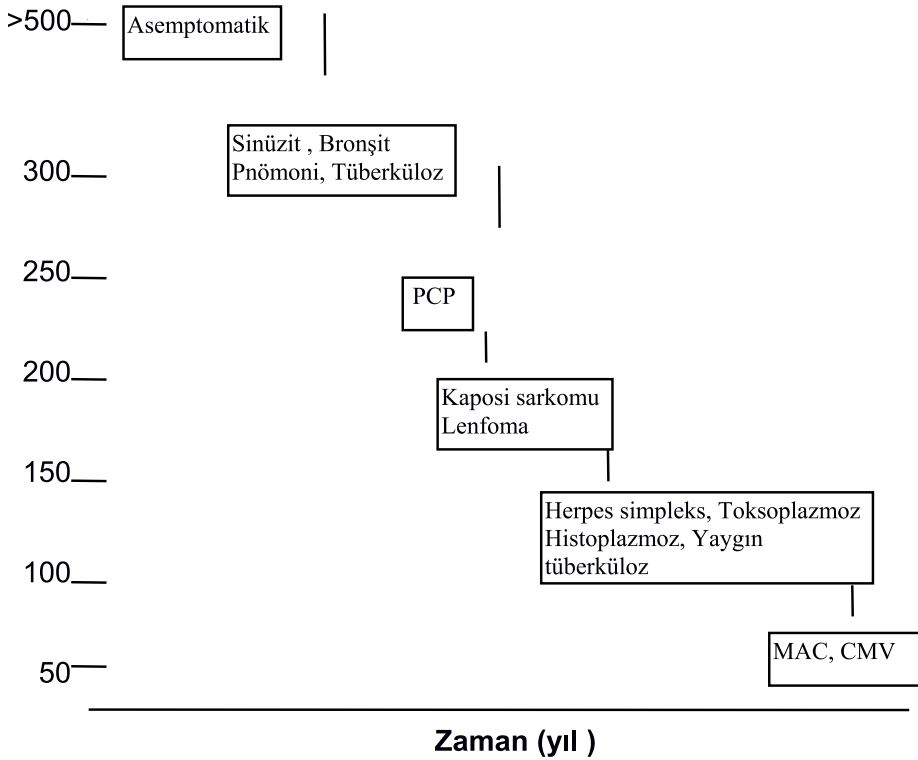
Akciğer tutulumunu değerlendiren hastalığın yaşı ve CD4 sayısında tanıya gidişte önemli ipuçları verir. Zaman ve CD4 sayısı ile hastalıklar arası ilişkiler Şekil 1'de görülmektedir. HIV enfeksiyonunun seyrinde herhangi bir evrede gelişen dispne, öksürük (kuru veya balgamlı) ve balgam (renk, miktar, koku) ayırıcı tanıda dikkatlice değerlendirilir. Hemoptizi tüberküloz, trombositopeni ve bakteriyel pnömoniye bağlı olabilir. Göğüs ağrısı pnömoni, spontan pnömotoraks, perikardit, zona ve HIV'a bağlı miyokardite bağlı olabilir. HIV enfekte hastada en sık pnömoni nedenlerinden biri Pneumocystis jirovecii'dir. Hastaların %75'inde en az bir kez PCP (Pneumocystis carinii pnömonisi) meydana gelmektedir. Sıklıkla tekrarlayıcıdır. Risk CD4 sayısı 200'ün altına düştüğünde artmaktadır. Sıklıkla ateş, kuru öksürük ve efor dispnesi vardır. Akciğer grafilerinde yaygın interstisyel veya alveolar infiltratlar mevcuttur. Laboratuvar tetkiklerinden sadece LDH yükselmesi sıklıkla PCP'ye eşlik eder. Tanı solunum sistemine ait sekresyonların ve biyopsi örneklerinin Gomori metenamin - gümüş nitrat, Gram veya Giemsa boyamaları ile organizmanın kist ve trofozoitlerinin görülmesiyle koyulmaktadır. Ayırıcı tanıda tüberküloz öncelikle düşünülmelidir. Erken evrede PPD pozitif, tutulum genellikle üst loblarda infiltrasyonlar ve kaviteler şeklindedir. Bu evrede akciğer dışı hastalık %15-20 sıklığında görülebilir. Geç evrede ise PPD genellikle negatif olup akciğer tutulumu oldukça atipiktir. Yaygın infiltratların yanısıra adenopatiler görülebilir. Bununla birlikte tamamen normal bir akciğer grafisine de rastlanabilir. Akciğer dışı hastalık sıklığı ise %50'lerin üzerindedir.

Tablo 5: Enfeksiyon nedenleri.

Viral	Bakteriyel	Mantarlar
Primer HIV enfeksiyonu	<i>S.aureus</i>	<i>Candida spp.</i>
Herpes virüsler	Beta hemolitik streptokoklar	Dermatofitler
HSV (tip I ve II)	<i>P.aeruginosa</i>	Kriptokokkoz
VZV	Basiller anjiomatoz	Histoplazmoz
EBV	Mikobakteriler	
CMV		
Human papillomavirus		
Poxvirus		
Molluscum contagiosum		

Tablo 6: HIV enfeksiyonunda akciğer tutulumunun sık görülen nedenleri.

Enfeksiyonlara yol açan etkenler	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
İnflamatuvar nedenler	
Lenfoid interstisyel pnömoni	
Nonspesifik interstisyel pnömoni	
Neoplazma	
Kaposi sarkomu	

CD4 sayısı (hücre/mm³)**Şekil 1:** Akciğeri tutan hastalıkların CD4 sayısı ve hastalık süresi arasındaki ilişki.**-Gastrointestinal sistem**

İlk başvuru sırasında olguların 1/3'ünde, daha sonraki 4 yıllık izlemlerinde olguların ¾'ünde gastrointestinal sisteme ait yakınmaların ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Disfaji, odinofaji ve retrosternal göğüs ağrısı gibi özafagusa ait yakınmalar sıklık sırasına göre Candida, CMV, HSV özafajitine bağlıdır. Tanı endoskopi ve biyopsi ile kolayca koyulabilir. Ateş ve alkalik fosfataz yüksekliği ile birlikte sağ üst kadranda karın ağrısı karşısında viral veya toksik hepatit, kolelithiyaz, M.avium complex

veya kriptosporidoz'a bağlı akalküloz kolesistit düşünülmelidir. Epigastrik ve sol üst kadranda ağrısı pankreatiti akla getirmektedir. İshal ise olguların en az %50'sinde görülebilmektedir. Sıklıkla Salmonella, Cryptosporidium, İsozpora, CMV ve HIV'in kendisi ishale yol açmaktadır.

-Sinir sistemi

Olguların %40-70'inde yakınmalarda nörolojik bozukluklar görülmektedir. AIDS nedeniyle ölen hastaların otopsi çalışmalarında %90'ından fazlasında nöropatolojik anormallikler gösterilmiştir. Merkezi ve

periferik nörolojik komplikasyonlar HIV enfeksiyonunun kendisine, fırsatçı enfeksiyonlara, kullanılan ilaçlara ve neoplazmalara bağlıdır. Sıklıkla gözlenen nörolojik komplikasyonlar Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7: Sık görülen nörolojik komplikasyonlar.

HIV Demansı	Nörosifiliz
Toksoplazma ensefaliti	Distal simetrik polinöropati
MSS lenfoması	Demiyelinizan polinöropati
Progressif Multifokal Ensefalopati	Mononöropati multipleks
CMV ensefaliti	Progressif poliradikülopati
Kriptokok menenjit	Myopati

Anabilim dalımızda yapılan bir tez çalışmasında MSS tutulumlarının etyolojik dağılımları Tablo 8'de görülmektedir. Takip edilen yaklaşık 600 olgunun 50 (%8.3)'sinde MSS tutulumuna rastlanmıştır.

Tablo 8: HIV enfeksiyonlu olgularda MSS tutulumlarının etyolojisi

Etyoloji	Sayı (n)
Toksoplazmik Ensefalit	15
HIV ensefalopatisi	8
Bakteriyel Menenjit	4
Kriptokok menenjit	3
Tüberküloz meningoensefaliti	3
Primer Beyin Lenfoması	2
Beyin apsesi	2
Beyin Metastazı	2
Küçük Damar Hastalığı	2
Nörosifiliz	2
Diğer	7

-Başlangıç değerlendirmede istenilecek rutin laboratuvar testleri

--Tam kan sayımı

Anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopenini ve CD4 sayısının değerlendirilmesi için. Üç-altı aylık aralar ile kontrol edilmelidir.

--Biyokimyasal testler

CRP, AST, ALT, bilirubinler, proteinler, lipid profili, üre ve kreatinin kontrolü.

--Mikrobiyolojik incelemeler

Kabakulak IgG, Kızamık IgG, Kızamıkçık IgG, CMV IgG, Toksoplazma IgG, Suçiçeği IgG, anti-HAV IgG, HBsAg, Anti-HBc IgG,



Anti-HBs, Anti-HCV, VDRL veya RPR testleri istenir.

--Diğer testler

Akciğer PA grafi, PAP yayması ve PPD deri testi yapılır. PPD ile karşılaştırıldığında Quantiferon TB daha güvenilir ve özgül bulunmuştur.

HIV enfeksiyonunda sürvi

Akut enfeksiyon ile AIDS gelişimi arasındaki süre tedavisiz hastalarda yaklaşık 10-12 yıldır. Tedavide saptanamaz viral yük hedef olmalıdır. Tedaviler kesilmeden devam ettirilmelidir. Tedavisiz doğal seyirde yaşam beklentisi 20 yaşında 12 yıl iken, erken tanı alan ve tedavi başlanan kişi de bugün için yaşam beklentisi 53 yıla yükselmiştir.

Tanı

Virüse ait antijenlere karşı gelişen özgül antikorların saptanması ile koyulur. Bugün için tarama testi olarak ELISA (HIV-1/2), lateks aglütinasyon, idrar ve tükürükte HIV-1 saptanması için ELISA; doğrulama testi olarak Western Blot (HIV-1/2) ve ilave testler olarak HIV-1 p24 antijeni için ELISA, HIV-1 kültürü ve PZR kullanılmaktadır. ELISA en sık kullanılan tarama testidir. Özgüllük ve duyarlılığı %99'dur. Negatif sonuç bulunduğu halde pozitif sonuç mutlaka tekrarlanmalıdır. Tekrarı da pozitif ise Western Blot ile doğrulaması yapılmalıdır. Nadiren otoimmün hastalıklar, HIV-2, multipl myeloma, alkolik hepatit ve hemodiyaliz hastalarında yanlış olarak sonuç pozitif bulunabilir. Yanlış negatif sonuçlar daha nadirdir. Serokonversiyon oluşmadan veya çok ileri evrede görülebilir. Doğrulama testi olan Western Blot'ın özgüllüğü %97.8'dir. Major HIV antijenleri doku kültüründe hazırlanır. Gel elektroforezi kullanılarak ağırlıklarına göre kağıt üzerine transfer edilir. Hastanın serumunda antikorlar varsa kağıt üzerindeki ilgili bandlara yapışırlar. Ortama HIV antijen-antikor kompleksine bağlanabilen enzim ile bağlı anti-IgG antikorları eklenip substrat ilave edildiğinde bandlar görünür hale gelir ve özgül HIV antijenine bağlanabilen antikor varlığını gösterir. Oluşan bandların sayısına göre sonuç pozitif, negatif veya kuşku olarak yorumlanır. İki veya üç band pozitif ise (gp120/160 ve p24 veya gp41) sonuç pozitifdir. Tedavi başlangıcında ve tedavinin izleminde kantitatif HIV RNA (viral yük) bakılmaktadır. Direnç gelişiminin erken

belirlenmesi için tedavi sırasında HIV RNA viral yükü 3 ayda bir düzenli aralıklarla izlenmelidir. CD4 hücre sayısı AIDS'e ilerlemenin tahmininde, tedavi başlanmasına karar vermede, tedaviyi izlemde ve fırsatçı enfeksiyonların profilaksilerinde yol göstericidir. Flow sitometre ile ölçüm yapılmaktadır. Normal değeri 800 ile 1050 hücre/mm³ arasında değişmektedir. Tedavi altındaki hastalarda 3-6 ayda bir kontrolü yapılmalıdır. CD4 yüzdesi >%29 ise CD4 hücre sayısı >500/mm³, %14-28 arasında ise 200-500/mm³ ve <%14 ise <200/mm³'e karşılık gelmektedir. CD4 sayısı ART ile viral süpresyondan sonra 4-8 haftada \geq 50/mm³, takiben yılda 50-100 hücre/mm³ artar. Başlangıçta yüksek viral yük ve düşük CD4 iyi yanıt ile ilişkilidir.

Tedavi

Tedavinin amacı yaşam kalitesini arttırmak, yaşam süresini uzatmak ve bulaşmayı engellemektir. Virolojik olarak amacımız viral yükü saptanamaz düzeylere indirmek ve bu seviyelerde tutmaktır. İmmunolojik amacımız ise CD4 sayısını normale getirmektir. Tedavide 1995 yılına kadar viral revers transkriptaz (RT) inhibitörlerinden nükleozid yapısında olanlar (zidovudin, didanozin, zalcitabin, stavudin) kullanılırdı. Tek ajan olarak kullanıldıklarında viral yükde, viral replikasyon oranında ve transkripsiyonel etkinlikte geçici azalmaya yol açarak enfeksiyonun seyirinde yavaşlama oluşturdukları görülmesine karşın asemptomatiklerde yaşam süresini uzatmadıkları ve dirençli kökenlerin ortaya çıkışına yardımcı oldukları görülmüştür. Nükleozid yapısında olmayan RT inhibitörlerinin (nevirapin, delaviridine) ise viral yükü çok hızlı azaltmalarına karşın çok çabuk direnç gelişimine neden olurlar. Tedavide Nükleozid Revers Transkriptaz inhibitörleri (NRTİ), Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ), Proteaz inhibitörleri (PI) ve İntegraz inhibitörleri (ii) kullanılmaktadır. Bugün artık birleşik antiretroviral tedavi uygulanmaktadır. Tedaviye ART (Anti Retroviral Tedavi) adı verilmektedir. Önceleri tedavi başlangıcına CD4 sayısı, klinik tablo ve viral yük zemininde karar verilirken bugün artık tanı koyulur koyulmaz tedavi başlanmaktadır. Bu kararın alınmasında ilaç yükünün ve yan etkilerinin azalması kadar saptanamaz yükü olanlarda bulaştırıcılığında olmaması etken olmuştur. Tedavi seçiminde omurga

olarak NRTI (Tenofovir/Emtricitabin, TAF, Abakavir/Lamivudin) alınır ve buna PI (Darunavir/ritonavir veya kobistat) veya İntegraz inhibitörü (Dolutegrevir veya raltegravir veya elvitegravir) eklenir. Bugün integras inhibitörleri de omurga olarak düşünüldüğü 2 NRTI eklenebilir (WHO, EACS, DHHS, IAS, BHIVA Rehberlerinin Önerileri)

Tedavide en az üç ilaç birlikte kullanılmaktadır. Hasta ilaç toksisitesinin saptanması ve antiviral etkinliğin değerlendirilmesi için yakından izlenmelidir. CD4 hücre sayısı ve viral yük başlangıç ve rejim değişikliklerinde 1-2 ayda bir, klinik olarak stabil hastalarda 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir. Tolere edilemeyen yan etkiler ortaya çıktığında, gittikçe artan viral yük ve gittikçe azalan CD4 varlığında direnç gelişen ajan tedaviden çıkartılarak yeni bir rejim oluşturulmalıdır.

-Antiretroviral ilaçlar

1-Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI): Zidovudin (AZT), didanozin (ddI), zalcitabin (ddC), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), abacavir (ABC), tenofovir disoproksil (TDF), tenofovir alafenamid (TAF)

2-Proteaz inhibitörleri (PI): İndinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (IDV), saquinavir (SQV), amprenavir (APV), lopinavir (LPV), darunavir (DRV)

3-Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI): Nevirapin (NVP), efavirenz (EFV), delavirdin (DLV), atazanavir (ATV).

4-Giriş inhibitörleri: Maraviroc (CCR5 antagonistleri)

5-İntegraz inhibitörleri: Raltegravir, Dolutegrevir, Elvitegravir

6-Füzyon inhibitörleri: Enfuvirtide (ENF)

-Kombine tedaviler

Zidovudin/Lamivudin
Lopinavir/Ritonavir
Tenofovir/Emtricitabin
Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabin
Tenofovir/Emtricitabin/Elvitegravir/
Kobisistat
Tenofovir Alafenamid/Emtricitabin/
Elvitegravir/Kobisistat
Abakavir/Lamivudin/Dolutegrevir

-Tedavi değişikliği

Aşağıda tanımlanan tedavi başarısızlığı durumlarında tedavide değişiklikler yapılmalıdır:

-Virolojik başarısızlık

Tedavideki amacımız kalıcı olarak viral yükü (VY) 50 kp/ml'nin altına indirmektir. Tedavi ile 1.haftada VY 10 kat ve 4.haftada 100 kat azalmıyorsa veya 3.-4.ayda VY 400 k/ml'nin altına inmemiş veya yanıt sonrası persisten olarak >400 kp/ml ise virolojik başarısızlıktan bahsedilir. İzlemde VY 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.

-İmmunolojik başarısızlık

HAART'ın ilk yılı CD4 sayısını 25-50/mm³ arttıramamak immunolojik başarısızlık olarak değerlendirilir. CD4 yanıtı viral baskılanma ile ilişkilidir. CD4 artışı bifazik bir seyir izler. İlk 3 ay içindeki artış 50-120/mm³'tür. İzleyerek ayda 2-7/mm³ artış olmalıdır. İzlemde CD4 sayısı 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.

-Klinik başarısızlık

HAART tedavisinin 3.ayından sonra AIDS-tanımlayıcı fırsatçı komplikasyonların ortaya çıkışı olarak tanımlanır.

-Antiretroviral tedavinin yan etkileri

Antiretroviral tedaviye bağlı her ilacın kendine özgü yan etkilerinin yanı sıra gelişebilen genel yan etkiler yakından izlenmelidir:

Renal yetersizlik**Osteoporoz**

Lipodistrofi: Yağ birikimi veya yağ atrofisi şeklinde karşımıza çıkabilir. Sıklığı %20-80'dir.

Laktik asidoz/Karaciğer yağlanması: Hipperlaktatemi laktat seviyesi>2 mM olarak tanımlanır. Asemptomatik olabileceği gibi fatal de seyredebilir. Halsizlik, miyalji, bulantı, kusma, ishal, karın şişliği, kilo kaybı ve dispne gibi yakınmalara neden olabilir.

İnsülin direnci: Kaslar tarafından glikozun alımı ve hepatik glukogenezin inhibisyonunun bozulması olarak tanımlanan insülin direnci Proteaz İnhibitörlerinin kullanımı sırasında görülebilir.

Hiperlipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski

Hepatotoksisite**Profilaksi**

Antiretroviral tedavinin yanısıra sık rastlanılan fırsatçı enfeksiyonların (Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii, Mycobacterium avium complex, Mycobacterium tuberculosis) koruyuculuğu yapılmalıdır.

Fırsatçı enfeksiyonlar saptandığında agresif olarak tedavi edilirler. Tedavi sonrası mutlaka idame tedavisine geçilmelidir. Hepatit A, hepatit B, influenza, pnömokok ve tetanoz-difteri aşıları önerilir. Kaba-kulak-Kızamık-Kızamıkçık ve suçiçeği aşıları kontrendikedir. HIV enfeksiyonunu önlemek için antiretroviral tedavileri (ART) kullanan üç biyomedikal tedavi stratejisi bağlamında yüksek doğumlu ülkelerdeki MSB'deki CYBE epidemilerini tartışmaktadır. HIV ile enfekte olmamış bireylerde yatınlığı azaltmak için profilaktik tedaviler şunlardır: post-pozlama profilaksisi (PEP), verilen advers etkileri; HIV'e yakalanmamak için sürekli yüksek riskli maruz kalma sürelerinde HIV bulaşmış olmayan kişilere verilen öncesi profilaksi (PEP). Önleme (TasP) olarak bilinen üçüncü strateji, HIV bulaşıcılığını azaltır ve enfekte olmayan partnerlere bulaşmayı önlemek için HIV enfeksiyonu teşhisi konduğu anda ART başlatmayı içerir. Bu müdahalelerin hepsi, risk telafi edilerek riskli cinsel davranışları arttırmak için öne sürülmüş ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların iletilmesini arttırmıştır²⁰. Bu nedenle, de Vries ve meslektaşları, evidentencelinkingPEP, TasP ve PREPstrategiastorisk tazminatını gözden geçirip STYPrevalansı arttırmaktadır.

Kaynaklar

1. Benson CA, Kaplan JE, Masur H et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America, 2004:1-135
2. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2006;296:827-43.
3. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. N Engl J Med 2015;373(9):795-807.
4. Kaplan MH. Pathogenesis of HIV. Infectious Disease Clinics of North America. 1994;8:279-88.
5. Libman H, Witzburg RA (Eds). HIV Infection. Third Edition. Little, Brown and Company. Boston. 1996.
6. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections

in individuals with HIV-1 infection. J Neurovirol 2002;8(3):158-67.

7. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. J Acquir Immune Defic Syndr 2016;73(1):39-46.
8. May GR, Gill MJ, Church DL,et al. Gastrointestinal symptoms in ambulatory HIV-infected patients. Dig Dis Sci 1993;38:1388.
9. Mustafayev H. HIV enfeksiyonlu hastalarda gelişen dermatolojik tutulumların irdelenmesi. Uzmanlık Tezi, 2017.
10. Myskowski P, Ahkami R. Dermatologic complications of HIV infection. Med Clin North Am 1996;80:1415-1435.
11. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT. Et al. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS 2014;28(10):1509-19.
12. Reznik DA. Perspective-Oral Manifestations of HIV disease. Top HIV Med 2005;13(5):143-8
13. Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestations of HIV infection. Med Clin North Am 1996;80:1363-1394.
14. Taylor JM, Fahey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number, and CD4:CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. J Acquir Immune Defic Syndr 1989;2(2):114-24.
15. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002;288(2):222-35.



Hepatit B

Dr. İftihar KÖKSAL

Hepatit B virüsü (HBV), enfekte kan ve kan ürünleri, cinsel temas, kontamine iğneler ve kesici aletler veya enfekte anneden in utero veya doğum sırasında bebeklere bulaşabilen bir virüsdür. Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon (CYBE) olarak, HBV enfeksiyonu her tür popülasyonda görülmekte olup cinsel temas ve anneden bebeğe vertikal geçiş, tüm dünyada HBV enfeksiyonunun büyük çoğunluğundan sorumlu olan bulaş yollarıdır (1).

HBV enfeksiyonu, erkek eş cinsellerde (MSM), birden fazla partner varlığı ve vajinal ilişkiden daha travmatik olan anal seks ve kanama riski nedeni ile daha fazla görülmektedir (2). HBV enfeksiyonu çok sayıda cinsel partneri olan veya seks işçileriyle birlikte olan heteroseksüel bireyler arasında da son derece yaygındır .

MSM ve diğer CYBE riski altındaki bireylerde HBV enfeksiyonunun önlenmesi için hepatit B (HB) aşısıyla rutin bağışıklama yapılması önerilir. Bununla birlikte, güvenli cinsel yaşam ve prezervatif kullanımı en güvenilir ve uygun yöntem olarak HBV'nin yayılmasını doğrudan önlemektir.

HBV'nin hedef organı karaciğer olup, kronikleşebilen bir enfeksiyona neden olmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonu, kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC) neden olabilmektedir. Kronik HBV'li hastalar için antiviral tedavinin amacı, kronik karaciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak, siroz ve HCC de dahil olmak üzere komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Günümüzde HBV enfeksiyonunun tedavisinde, pegile interferon alfa (PEG-IFN- α) ve entekavir, tenofovir disoproksil fumarat (tenofovir) gibi oral antiviraller kullanılmaktadır (3).

HBV Enfeksiyonunun Etiyolojisi ve Mekanizmaları

HBV Hepadnaviridae ailesinde yer alan çok küçük, kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür. İnsanlar HBV'un tek doğal konağıdır. HBV sistemik dolaşım ile karaciğere ulaşır ve sadece hepatositlerde çoğalır. Hepatotropik bir virüs olduğundan, karaciğer hasarı, enfekte olmuş hepatositlerin immün aracılı yıkımından kaynaklanmaktadır

(4,5). Enfeksiyöz HB virionu, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren bir dış lipoprotein zarftan oluşur. HBsAg, HBV genom ve DNA polimeraz, HBe Ag ve HBcAg'i çevreler (6).

HBV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HBV enfeksiyonu akut hepatit, akut karaciğer yetmezliği, kronik hepatit veya asemptomatik bir enfeksiyona neden olabilir. Kronik HBV enfeksiyonu siroz veya HCC'ye neden olabilir. HBV ile ne kadar erken yaşta karşılaşılrsa hastalığın kronikleşme riski o kadar artar. HBV ile enfekte olan bebeklerin % 90'dan çoğunda ve 1 ile 5 yaş arasında enfekte olmuş çocukların % 25 -% 50'sinde kronik hepatit gelişecektir. HBV ile enfekte olan bebeklerin ve 6 yaşından büyük çocukların % 25'inden çoğunda HBV ile ilişkili siroz ve HCC gelişecektir (7). İlk enfekte olduğu yaşa ek olarak, HBV

enfeksiyonunun seyri genel olarak cinsiyete, HBV replikasyonunun seviyesine, HBV genotiplerine ve varyantlarına, koenfekte virüslere (hepatit C virüsü [HCV], hepatit delta virüsü [HDV], HIV), yaşam tarzına (alkol, sigara), kanserojen maddelere maruz kalma, genetik faktörlere ve muhtemelen eşlik eden hastalıklara (metabolik sendrom, diyabet ve obezite) bağlıdır (7).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri, beş evrede incelenebilir (8):

1. İmmüntoleran evre
2. İmmün aktif evre (HBeAg-pozitif kronik hepatit)
3. İnaktif kronik hepatit (immün kontrol)
4. İmmün escape (HBeAg-negatif kronik hepatit)
5. Reaktivasyon veya kronik hepatitin alevlenmesi

Bu aşamalar Tablo 9'da özetlenmiştir (9).

Tablo 9: Kronik HBV enfeksiyonu evreleri

Evre	HBeAg serolojik durumu	Pattern	Tedavi Endikasyonları
İmmüntoleran	HBeAg pozitif	- HBeAg pozitif çocukta ve genç yetişkinlerde, özellikle de doğumda enfekte olanlarda görülen aşama - Yüksek düzeyde HBV replikasyonu (HBV DNA seviyeleri > 200 000 IU / mL) - Kalıcı olarak normal ALT - Minimal histolojik hasar	Tedavi genellikle endike değil, ancak izlem gerekli
İmmün aktif evre (HBeAg-pozitif kronik hepatit)	HBeAg pozitif; anti-HBe gelişebilir	- Anormal veya aralıklarla anormal ALT - Yüksek veya dalgalı HBV replikasyon seviyeleri (HBV DNA seviyeleri > 2000 IU / mL) - Histolojik nekroinflamatuvar aktivite mevcut - HBeAg'dan anti-HBe serokonversiyonu mümkündür, ALT'nin normalleşmesi "immün kontrol" evresini destekler	Tedavi gerekebilir
İnaktif kronik hepatit (immün kontrol)	HBeAg negatif, anti-HBe pozitif	- Kalıcı olarak normal ALT - Düşük veya saptanamayan HBV DNA (HBV DNA seviyeleri <2000 IU / mL) - Siroz ve HCC riskinin azalması - HBeAg negatif hastalık gelişebilir	Tedavi genel olarak endike değil, ancak reaktivasyon ve HCC için izlem gerekli
İmmün escape (HBeAg-negatif kronik hepatit)	HBeAg negatif, anti-HBe pozitif veya negatif	- HBeAg negatif ve anti-HBe pozitif - Anormal ALT (sürekli veya aralıklarla anormal) - Orta ila yüksek düzeyde HBV replikasyonu (HBV DNA seviyeleri > 20 000 IU / mL) - Yaşlı kişiler özellikle ilerleyici hastalık riski taşıyor (fibrozis / siroz)	Tedavi gerekebilir
Reaktivasyon veya kronik hepatitin alevlenmesi	HBeAg pozitif veya negatif	- Kemoterapi veya immünoşüpresif terapi, HIV enfeksiyonu veya transplantasyon ile ilişkili veya spontan olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca antiviral direnç gelişimi veya antiviral tedavinin durdurulmasına bağlı gelişebilir - Anormal ALT - HBV replikasyonunda orta veya yüksek düzeyde artış - HBeAg negatif hastalarda HBeAg pozitifliğine seroreversiyon, - Siroz varlığında dekompanse olma riski yüksek	Tedavi gerekir

Kısaltmalar: HBV, hepatit B virüsü; HBeAg, hepatit B e antijeni; ALT, alanin aminotransferaz; anti-HBe, hepatit B e antijenine karşı antikor; HCC, hepatosellüler karsinom

Epidemioloji

Dünya nüfusunun üçte birinden fazlasının HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada yaklaşık % 5 kronik HBV taşıyıcısı vardır ve HBV enfeksiyonu her yıl bir milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmaktadır (10). Düşük riskli bölgelerde, enfeksiyon insidansının en yüksek olduğu kesim gençler ve genç yetişkinlerdir. Türkiye'deki insidans bölgelere göre değişmekle birlikte %4-5 dolayındadır (11). Dünya çapında 34 milyon HIV enfekte kişinin tahminen % 5 ila % 15'i , kronik HBV ile koenfektedir. Koinfeksiyonun en yüksek olduğu yerler Güneydoğu Asya ve Sahra altı Afrika'dır (12,13).

Kronik HBV enfeksiyonunun prevalansı coğrafik olarak % 1 ila % 20 arasında

değişmektedir. Oranları yüksek olan popülasyonlar arasında Alaska Eskimoları, Asya Pasifik adaları, Avustralya aborjinleri ve Hint yarımadası, Sahra altı Afrika ve Orta Asya bulunmaktadır. Vietnam gibi bazı yerlerde, bu oran % 30 gibi yüksek seviyelerdedir (14). Düşük prevalanslı (<% 2) bölgelerde, HBV enfeksiyonunun yaşam boyu riski % 20'den azdır. Gençlerde cinsel yol ve perkütan bulaşma enfeksiyon yayılımının ana yollarıdır. Orta prevalanslı bölgelerde ise (% 3 -% 5), cinsel ve perkütan bulaşma ile doğum sırasındaki vertikal bulaşma enfeksiyonun ana yollarıdır. Bu bölgelerde, HBV enfeksiyonu, damar içi madde bağımlıları, MSM, sağlık çalışanları ve düzenli kan transfüzyonu yapılan veya hemodiyalize giren hastalar gibi yüksek riskli gruplarında görülür (15). Yüksek pre-

valanslı (% 10-20-20) bölgelerde, bulaş en çok bebeklerde ve çocuklarda görülür. Erken çocukluk döneminde, HBV anneden bebeğe vertikal olarak geçer veya yakın temas yoluyla bulaşır.

Tanı

HBV enfeksiyonunun serolojik belirteçleri HBV enfeksiyonunun serolojik belirteçleri, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, hepatit B kor antijenine karşı oluşan anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG ile serum HBV DNA'dır. Akut veya kronik HBV enfeksiyonunun tanısı bu serolojik testler yardımı ile konulur (Tablo 10). Akut HBV enfeksiyonunda ilk saptanabilir belirteçler HBsAg ve IgM anti-HBc'dir. Hastalığın belirtileri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10: HBV enfeksiyonu için serolojik test sonuçlarının yorumlanması (16)

Serolojik gösterge				Yorum
HBsAg	Total anti-HBc	anti-HBc IgM	Anti-HBs	
-	-	-	-	Virusla karşılaşmamış
+	-	-	-	Erken akut enfeksiyon veya (18 güne kadar) aşılardan sonra geçici durum
+	+	+	-	Akut enfeksiyon
-	+	+	-	Akut düzelen enfeksiyonu
-	+	-	+	Geçirilmiş enfeksiyon ve immün
+	+	-	-	Kronik enfeksiyon
-	+	-	-	Yanlış pozitif (yani duyarlı), önceki enfeksiyon, "düşük seviye" kronik enfeksiyon, HBsAg pozitif anneden doğan bebeğe pasif transfer
-	-	-	+	Konsantrasyon> 10 mIU / mL ise bağışık, veya HBIG uygulamasından sonra pasif transfer

Kısaltmalar: HBV: hepatit B virüsü, HBsAg: hepatit B yüzey antijeni, anti-HBc: hepatit B kor antikoru, HBIG: hepatit B immün globulin.

Tablo 11: Hepatit B virüsü enfeksiyonunun belirtileri

Klinik evre	Belirtiler, semptomlar ve klinik bulgu
Akut hepatit	Genel yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, hafif ateş, sarılık, hepatomegali, splenomegali, palmar eritem, Gianotti-Crosti sendromu (papüler akrodermatit), serum benzeri sendrom, nekrotizan vaskülit poliarteritis nodosa), membranöz glomerulonefrit (MGN), kriyoglobulinemi, aplastik anemi, geçici makülopapüler döküntü.
Kronik hepatit	Akut hepatite benzer (hepatomegali, splenomegali, palmar eritem, spider anjiomu, vaskülit).
Karaciğer dekompanseasyonu dahil ilerleyici karaciğer hastalığı	Asit, sarılık, varis kanaması, periferik ödem, jinekoma, testiküler atrofi, kaput medusa, hepatik ensefalopati, uyku bozuklukları, konfüzyon, koma, koagülopati, plevral efüzyon, hepatopulmoner hastalıklar, karaciğer enfeksiyonları, karaciğer enfeksiyonları, karın ağrısı, ve portopulmoner sendrom.
Akut karaciğer yetmezliği	Asit, ateş, sarılık, hepatomegali, splenomegali, hepatik ensefalopati, uyuşukluk, uyku düzenindeki bozukluklar, mental konfüzyon, koma, varis kanaması, koagülopati.

Bulaş Yolları ve Korunma

Daha önce ifade edildiği gibi HBV, esasen HBV içeren vücut sıvılarından perkütan veya permukozal yolla bulaşır. En kritik enfeksiyon kaynağı kandır (17). HBV, enfekte anneden bebeğe vertikal yolla, enfekte kişilerden cinsel temasa, yakın ev içi temas, ortak enjektör paylaşımı ve mesleki (sağlık) maruziyet (horizontal bulaş) da dahil olmak üzere birçok şekilde bulaşabilir (4). HBV tıbbi işlemler sırasında az miktarda kan veya diğer vücut sıvılarının kazara bulaşması ile de gelişebilir. Günümüzde, kan nakli ve organ transplantasyonu, HBV bulaşmasında son derece seyrek yollardır. Cinsel temas HBV'un bulaşmasında en yaygın yoldur (4). HBV enfekte partnerle korunmasız cinsel ilişki, aşılanmamış MSM ve birden fazla partneri olan heteroseks-

süel bireyler ve seks işçileriyle korumasız seks bulaşmada önemlidir. MSM'lerde tüm CYBE oranlarında olduğu gibi HBV enfeksiyonu da diğer bireylerden daha yüksektir (18). Hastalık Kontrol ve Önleme (CDC) Merkezi 2015 yılında CYBE'lerin önlenmesi ve kontrolü için beş büyük strateji belirlemiştir (1):

1. CYBE riskini artıracak cinsel davranışları değiştirmek. CYBE riskini artıracak cinsel davranış bilgileri dikkatli bir şekilde verilmelidir.
2. Ergen ve genç yetişkinlerin CYBE karşı korunmasına ilişkin bazı yanlış bilgilerin düzeltilmesi gerekir.
3. Korunmak için, temas öncesi aşılama yapılmalıdır.
4. Asemptomatik enfekte kişilerin önceden belirlenmesi, etkin tanı, tedavi ve izlem,
5. Enfekte kişilerin partnerlerinin değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi CYBE'lerin yayılmasını önleyecektir.

Özetle, partner sayısını en aza indirmek ve koruyucu bariyer kullanmak da dahil olmak üzere güvenli seks uygulamaları, HBV enfeksiyonu riskini azaltabilir.

Hepatit B İmmün Globulin (HBIG) ve Hepatit B (HB) aşısı

HBIG yüksek konsantrasyonda anti-HBs içeren insan plazmasından hazırlanır ve HBV enfeksiyonundan kısa süreli (3-6 ay) koruma sağlar. Hiç aşı olmamış veya HB aşısına cevap vermemiş bireyler için HB aşısı ile birlikte maruz kalma sonrası profilaksi için kullanılır. HBIG'nin önerilen dozu 0.06 mL / kg'dır. (19). HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yolu HB aşılmasıdır. Yeni doğmuş bebekler için evrensel HB aşılması uygulanmasının son derece makul ve uygun maliyetli bir strateji olduğu bilinmektedir (20). DSÖ, tüm bebeklerin doğumdan sonra, tercihen 24 saat içinde, mümkün olan en kısa sürede HB aşısı yaptırmalarını önerir. 2013'te, Türkiye'nin de içinde yer aldığı 183 DSÖ üye ülkesi rutin aşılama programının bir parçası olarak bebekleri HBV'e karşı aşılama programını başlatmış ve çocukların % 81'i HB aşılarını yaptırmıştır (14). HB aşısı, üç doz olarak uygulanmakta ve üç aşısını tamamlayanların en az %90'ında bağışık yanıt sağlanmaktadır.

-Karşılaşma öncesi aşılama
HB aşısı daha önce aşılanmamış çocuk,

adölesan, HBV enfeksiyonu için yüksek riske sahip erişkinler (MSM'ler, çok sayıda partneri olan erişkinler ve İV madde bağımlıları gibi) ve korunmak isteyen herkese önerilir (21).

-Karşılaşma sonrası profilaksi
Daha önce aşılanmamış kişiler, HBsAg içeren kan veya vücut sıvılarına maruz kaldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede (tercihen ≤ 24 saat) HBIG ve HB aşısını yaptırmalıdır. HB aşısı, HBIG ile aynı zamanda uygulanabilir, ancak ayrı bir enjeksiyon sahasına uygulanmalıdır. Daha sonra aşılar tamamlanmalıdır (22).

Tedavi

HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde primer hedef karaciğer hastalığının siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC'ye ilerlemesini önlemektir. Akut hepatit B'li hastaların destek tedavisi ve istirahat dışında tedavisi yoktur. 6 ayın üzerinde HBs Ag pozitifliği devam eden hastalar kronik hepatit B olarak değerlendirilir. Kronik HBV progresyonu için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, yaşlılık, ailede HCC geçmişi, artmış alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi ve diğer virüslerle (HCV, HDV veya HIV) ko-enfeksiyon yer almaktadır (23). Genel olarak, HBV DNA'sı yüksek, ALT ve AST değerleri normalin üzerinde olan ve histopatolojik olarak nekroinflamasyon ve fibrosis saptanan hastalar tedavi için adaydır. Tedavide kullanılan ilaçlar pegile interferonlar, nükleozid ve nükleotid analoglarıdır. Pegile interferonlar haftada bir kez subkutan yoldan 48 hafta önerilir. Ancak Türkiye'de majör genotip olan genotip D'de çok etkili değildir ve başarı oranı %30-40 dolayındadır. Oral yoldan kullanılan bir nükleozid analogu olan entekavir ve nükleotid analogu olan tenofovir oldukça etkili genetik bariyeri yüksek ve direnç gelişmesi zor antiviral ilaçlardır. Ancak kullanıldıkları süre boyunca virüsü baskılayarak etki gösterdiklerinden kesilmeleri önerilmez ve sürekli kullanılmaları gereklidir (24,25).

Sonuç olarak, HBV enfeksiyonu, karaciğeri etkileyen ciddi sonuçlara yol açabilen ve mortal seyredabilen ve halk sağlığı açısından dünyada sık görülen CYBE'lerden biridir. Sanayileşmiş ülkelerde yeni HBV enfeksiyonları, cinsel yol ve damar içi uyuşturucu kullanıcıları arasında yoğunlaşmaktadır. HB aşıları, özellikle MSM ve

birden fazla partneri olan heteroseksüel kişiler için etkili bir önleme yöntemidir.

Kaynaklar

1. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update. *Microb Cell*. 2016;3:420-437.
2. Jawale R, Lai KK, Lamps LW. Sexually transmitted infections of the lower gastrointestinal tract. *Virchows Arch*. 2017 doi: 10.1007/s00428-017-2261-5.
3. Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J Hepatol* 2014 ;6: 284-292.
4. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 112-125.
5. Liang TJ . Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S13-21.
6. Coppola N, Onorato L, Minichini C, Di Caprio G, Starace M, Sagnelli C, Sagnelli E Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants. *World J Hepatol* 2015; 7: 2729-2739.
7. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol* 2015: 62(1 Suppl): S76-86.
8. EASL 2017, Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370-398.
9. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. World Health Organization Copyright World Health Organization 2015.
10. WHO (2016). Hepatitis B: Surveillance and control, Available: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/>. Erişim: 08.01.2018.
11. Türkiye Hepatit B Yol Haritası Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Yayını 2012, 1-38.
12. Modi AA, Feld JJ . Viral hepatitis and HIV in Africa. *AIDS Rev*. 2007; 9: 25-39.
13. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the



- management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in re- source-limited settings. *Semin Liver Dis.* 2012; 32: 147-157.
14. WHO (2016) "Hepatitis B: Fact sheet", Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>. Erişim:08.01.2018.
 15. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis.* 2010; 14: 1-21, vii.
 16. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137.
 17. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology.* 2007; 45: 1193-1198.
 18. Dietzman DE, Harnisch JP, Ray CG, Alexander ER, Holmes KK. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to HBsAg. Prevalence in homosexual and heterosexual men. *Jama* 1977; 238: 2625-2626.
 19. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM, Jr., Janssen RS, Ward JW. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55: 1-33.
 20. Chen DS. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 805-816.
 21. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13 Suppl 1(S47-49).
 22. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, de Perio MA, Reilly M, Byrd K, Ward JW. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(Rr-10): 1- 19
 23. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, McHugh JA, Petersen GM, Rein MF, Strader DB, Trotter HT. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl): S4-S12
 24. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63:261-283
 25. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko D, Ghany M. Hepatitis B Cure: From Discovery to Regulatory Approval. *Hepatology,* 2017; 00:000-000

Human Papilloma Virus

Dr. İmran HASANOĞLU ve
Dr. Rahmet GÜNER

Papillomavirusler, Papillomaviridae ailesinin Papilloma genusunu oluşturan çift sarmallı DNA virüsleridir. Bu virüsler, büyük ölçüde tür spesifiktir, insan papillomavirüsleri (HPV) sadece insanları enfekte eder. HPV dünya genelindeki tüm kanserlerin %5'inin etyolojisinden sorumludur(1). HPV enfeksiyonu neredeyse tüm servikal kanserlerle, anogenital (vulvar, vajina, penis ve anal)kanserlerin çoğu ile ve orofarengeal kanserlerle ilişkilidir (2). HPV enfeksiyonu, benign papillomalar ve verrüer gibi diğer cilt ve mukozal lezyonlarla da ilişkilidir (3). HPV enfeksiyonlarının çoğu semptom veya hastalığa neden olmaz ve enfeksiyon sonrası 12-24 ay içerisinde klirens sağlanır. Bu enfeksiyonların sadece çok az bir kısmı persistans gösterir ve kanser ile sonuçlanan preneoplazik lezyona ilerler.

İkiyüzün üzerinde HPV tipi vardır, doku tropizmlerine dayalı olarak kütanöz veya mukozal kategori olmak üzere iki alt grupta incelenirler.

HPV, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) seksüel olarak bulaşan en sık hastalıktır. HPV'nin biyolojisi, anogenital bölge (servikal, vajinal, vulvar, penis ve anal) ve baş boyun bölgesi kanserleri ile bağlantısı üzerinde çok çalışılmıştır. HPV'nin servikal hücrelere yüksek duyarlılığı nedeni ile atfedilen hastalık yükünün ağırlıklı olarak kadınları etkilemesine rağmen, HPV hem kadınları, hem de erkekleri enfekte eder (1-3).

Mikrobiyolojik Özellikleri

- Viroloji

HPV, küçük, zarfsız, 7900 baz çifti olan bir DNA virüsüdür. HPV'nin 800 kilobaz sirküler genomu sekiz geni (ikisi yapısal protein olan L1 ve L2 dahil olmak üzere) kodlar. L1 aşılarda kullanılan immünojen olma özelliğine sahiptir. L2, L1'in enfektivitesini kolaylaştırır. DNA sekans teknikleri, HPV tiplendirmesini ve karakterizasyonunu kolaylaştırmıştır.

- Replikasyon siklusu

Virüs replikasyon döngüsü, epitel farklılaşmasına (örn., keratinositin olgunlaşması) bağlıdır. İlk olarak öncül bazal keratinositler enfekte olur, başlangıçta kopya sayısı düşüktür. Daha sonra hücre siklusuna bağlı olarak, viral yük yaklaşık 50-100 kopya/hücre sayısına ulaşır. Enfekte hücre, öncül kök hücreden ayrılarak epitelin diğer tabakalarına girer. Enfekte keratinosit farklılaşan tabakalara girdiğinde, hücre döngüsünden ayrılır. Burada viral gen ifadesinin etkili bir düzenlemesi söz konusudur ve viral DNA replikasyonu gerçekleşir. Virüsün kopya sayısı en az 1000 kopya/hücre'ye ulaşır. Yüksek riskli HPV replikasyonunda enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür (4).

- Doğal yaşam öyküsü

Çoğu HPV enfeksiyonları, karsinojen HPV genotipleri de dahil olmak üzere tipik olarak 12 ay içerisinde düzelir. Servikal HPV enfeksiyonu sırasında yapılan taramada düşük gradeli sitolojik anomaliler saptanabilir ancak genellikle geçicidir. 12 ayın ötesinde sebat eden HPV enfeksiyonları, -tüm persistan enfeksiyonların kanser öncülü olmamasına rağmen- prekanseröz veya kanseröz lezyon ihtimalini düşündürmelidir.

ABD'de, sitolojik olarak saptanan prekanseröz servikal lezyonların medyan yaşı, medyan cinsel aktivitenin başlangıç yaşından yaklaşık 10 yıl sonradır.

HPV latent dönemi olan bir virüstür. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte kadınlarda dahil olmak üzere bazı popülasyonlarda HPV'nin servikal viral reaktivasyon kanıtları da saptanmıştır (1, 5).

- HPV proteinleri

HPV genomu DNA sekansları için viral gen regülasyonu ve hücre transformasyonu ile ilişkili altı erken (E) proteini, iki tane de geç protein (L) kodlar.

HPV proteinleri içerisinde en önemlileri ve malignite patogeneğinde de rol oynayan E6 ve E7'dir. E6 ve E7, HPV taşıyan anogenital malign tümörlerde devamlı eksprese edilir. Moleküler düzeyde, E6 ve E7 proteinlerinin hücreleri dönüştürme yeteneği kısmen iki hücre içi protein olan p53 ve retinoblastoma (Rb) ile olan etkileşimleri ile ilgilidir.

--p53 Proteini

Normal hücrede p53 proteini, hücre döngüsünün G0 / G1'den S fazına geçişi

kontrol eden negatif hücre büyüme düzenleyicisidir ve aynı zamanda kromozom hasarından sonra hücre büyümesini durdurup DNA tamir enzimlerinin işlev görmesine izin vererek bir tümör baskılayıcı protein olarak işlev görür. p53'ün E6'ya bağlanmasını takiben p53, E6-ilişkili protein varlığında parçalanır. Bu kontrolsüz hücreyel sikluslar, DNA tamiri olmaksızın kromozomal mutasyonların birikimine izin veren antiapoptotik etki ile sonlanır ve yüksek risk HPV içeren hücrelerde kromozomal instabiliteye sebep olur. E6'nın p53 ile etkileşimi, nonreseptör tirozin kinazların Src ailesinin regülasyonunu ve / veya bozulmasını etkileyebilir, bu da potansiyel olarak enfekte hücrelerdeki mitotik aktivitenin uyarılmasında rol oynar.

E6 proteininin aksine, E7 proteini, vahşi tip p53 içeren hücreleri apoptoza duyarlı hale getirirken, mutasyona uğramış p53 içeren hücrelerde ise anti-apoptotik etkiye sebep olur.

--Retinoblastoma (Rb) Proteini

Rb proteini pozitif büyüme etkisinin regülasyonunu baskılar ve DNA hasarına cevap olarak hücre apoptozunu indükler veya hücre üremesine engel olur. Rb'nin fonksiyonlarından biri, E2F transkripsiyon faktörünü bağlamak ve pasifleştirmektir. E2F, DNA sentezi ve siklin fonksiyonunu kontrol eder ve hücre döngüsünün S fazını teşvik eder. E7 bir E2F / Rb protein kompleksi yoluyla Rb proteini ile etkileşir. E7, Rb proteinine bağlandığında, E2F serbestleşir ve hücre siklusunu uyararak siklin A'ya izin verir. E7'nin Rb ile etkileşimi, DNA'sı hasarlı hücrelerin normalde vahşi tip p53 ile indüklenen G1 büyüme durmasını bertaraf etmesine izin verebilir [31]. Bu durumlar, genomik instabilite varlığında malign değişime sebep olan kontrolsüz hücre üremesine sebep olur. E7'nin hücreyel transformasyondaki önemine destek olarak, E7'nin Rb'ye bağlanmasının inhibisyonu onun transformasyon yeteneğini ortadan kaldırır.

--Diğer proteinler

Hücrenin malign transformasyonunda sorumlu olan diğer HPV proteinleri;

E1: DNA replikasyonunun regülasyonu ve epizomal formda virüsün idamesi

E2: E1 ile birlikte viral DNA replikasyonu, E6 ve E7 ekspresyonunun azalması

E5: Hücre büyümesinin regülasyonu



HPV genomu iki formdadır. En sık olarak sirküler epizomal formda bulunur ve konak hücre kromozomu dışında fakat konak hücre nükleusu içerisinde otonom olarak replike olur. Yüksek grade skuamöz intraepitelial lezyonların, kanserin varlığı ve gelişimi ile ilişkili belli koşullar altında epizom linearize olur ve konak hücre genomuna entegre hale gelir.

Epizomal formun linearizasyon alanı genellikle E2 viral gen içerisindedir ve E2 gen ürününün değişimine, E2'nin baskılayıcı fonksiyonlarının bozulmasına, E6 ve E7 onkoproteinlerinin artmış ekspresyonuna neden olur (4,5).

HPV Genotipleri ve Doku Tropizmi

HPV'ler, antijenik yapılarından çok, DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. HPV'lerin sınıflandırılmasında; tür orijini ve DNA hibridizasyonu ile tespit edilen viral genomlar arasındaki homolojinin derecesi önemlidir. DNA sekanslarına göre de papilloma virüslerin filogenetik sınıflandırılması yapılmıştır. Belirli HPV tipleri farklı vücut alanlarını enfekte etme ve farklı enfeksiyonlara neden olma özelliğine sahiptir (Tablo 12).

- Kutanöz HPV Tipleri:

Belli HPV tipleri kutanöz epitelyumu

etkileme eğilimindedirler ve plantar verrü- lerde, verrüko vulgaris, verrüko plana, and butcher's wart'ta (et, kümes hayvanları ve balıkçılarda sık görülen verrüler) bulunur- lar. Plantar verrüler ve verrüko vulgaris ile ilişkili HPV tipleri; tip 1, 2 ve 4'tür. Verrüko planaya genellikle tip 3 ve 10 neden olurken, butcher wartsa sebep olan tip 7 ve 2'dir.

- Anogenital epitel HPV tipleri:

Bu bölgede penis, perianal bölge, vajinal introitus, vulva ve serviks en sık etkilenen alanlardır. Mukozal HPV genotiplerinin 40'tan fazlası genital kanalı enfekte edebilir. Anogenital hastalık bulguları HPV tipine göre farklıdır;

Genital verrüler (Kondiloma akkümintum) : Bunlar benign anogenital verrülerdir ve sıklıkla HPV tip 6 ve 11 ile gelişirler.

Skuamöz intraepitelial lezyonlar ve/veya vajen, vulva, serviks, anüs veya penisin kanserleri: Kanser ilişkili yaklaşık 15 HPV tipi vardır ve yüksek riskli, kanserojen veya kanser ilişkili olarak bilinir. HPV 16 en sık görülendir ve kansere ilerleme riski yüksektir.

- Diğer mukozal yüzeyler:

HPV tip 16 oral mukozayı enfekte eder ve oral kavitenin skuamöz hücreli kanseri ile ilişkilidir. HPV tip 6 ve 11, respiratuvar mukozanın enfeksiyonuna yol açan tiplerdir ve özellikle küçük çocuk ve infantları etkiler.

HPV Genotipleri ve Kanser Riski

HPV genotipleri ile kanser riski değişiklik göstermektedir. Aşağıda bu veriler özetlenmiştir:

1- Servikal kanser: Servikal kanser riski ile ilişkili olan HPV serotipleri geniş bir gruptur:

- Yüksek risk – HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68

- Düşük risk – HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 ve 81

Tip 16 ve 18 servikal kanserlerde en sık izole edilen tiplerdir. Tip 16 vakaların yaklaşık %50'sinden sorumludur. Ancak HPV tip 16 veya 18'in neden olduğu enfeksiyonların hepsi kansere ilerlemez. Dahası, tek onkogenik HPV tipleri içinde, farklı onkogenik potansiyel ile ilişkili varyantlar mevcuttur (1, 4).

2- Baş ve boyun kanseri : HPV enfeksiyonu özellikle orofarenkstekiler olmak üzere oral skuamöz hücre kanserlerinin bazı klinik formları ile ilişkilidir. Onkogenite açısından yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte hastalarda orofarenks ve oral kavite kanserlerinde yaklaşık 2-4 kat artış vardır.

Ayrıca, anogenital HPV ile ilişkili kanser riskini artıran cinsel davranışlar, özellikle de HIV koenfeksiyonu, HPV ilişkili orofaringeal skuamöz hücre kanseri riskini de artırabilir (6).

HIV pozitif ve negatif erkek ve kadınlarda yapılmış olan bir çalışmada, oral HPV enfeksiyonunun artmış sıklığı (%34) gösterilmiştir. HIV negatif bireylerde orogenital veya oroanal seks partnerlerinin sayısı ile HPV enfeksiyonunun riski artmıştır. HIV pozitif bireylerde düşük CD4+ T hücre sayısı ve seks partnerlerinin fazlalığı ile risk yüksektir (7).

3- Anal kanser : HPV'nin anal kanserde de rolü vardır ve anal kanaldaki HPV tipleri de tanımlanmıştır (1,8).

Bazı çalışmalarda HIV koenfeksiyonunun olup olmasının, anal kansere sebep olan HPV genotipini etkilediği gösterilmiştir. Kazanılmış immün yetmezlik (AIDS) hastalarındaki mukozal immünetteki bozukluk, HPV replikasyonunun da artması ile sonuçlanmaktadır. Ancak, HPV tip 16 anal kanser için de en yüksek oranda sorumlu tutulan tiptir (9-11).

Tablo 12: Hastalıklar ve ilişkili HPV tipleri*

Hastalık	Sıklıkla ilişkili HPV tipi
<i>Kutanöz siğiller</i>	
Verrüko vulgaris ve verrüko plantaris	1, 2 ve 4
Verrüko plana	3, 10
Butcher's wart	7, 2
<i>Bowen hastalığı</i>	
Genital	16
Ekstragenital	2, 3, 4, 16
<i>Epidermodisplazi verrükiformis</i>	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
<i>Kondiloma akkümintata</i>	6, 11
<i>Skuamöz intraepitelial lezyonlar**</i>	
Düşük grade	16, 31, 6, 11
Yüksek grade	16, 31, 52, 18
<i>Orofaringeal kanser</i>	16
<i>Anal kanser</i>	16
<i>Respiratuvar papillomatozis</i>	6, 11

*Tabloda listelenen HPV tipleri, coğrafik özelliklere ve popülasyon temelli demografik çalışmalara göre farklılık gösterebilir.

** Burada bahsedilen tipler serviks, vajen, vulva, anüs ve penisin kanserleri ve intraepitelial lezyonlarıdır. Diğer skuamöz intraepitelial lezyonlarla ilişkili yüksek risk tipleri 33, 45 ve 58'dir (2, 4).

4- Penil kanser: HPV enfeksiyonu, penis kanseri için bir diğer risk faktörüdür. Bir vaka kontrol çalışmasında 67 penis kanserinin 33'ünde HPV pozitif (%70 HPV 16) saptanmıştır (12). Ayrıca kondüloma akkürinata öyküsü olan erkeklerde penis kanseri riski 5.9 kat daha yüksek saptanmıştır.

HPV enfeksiyonlarının, epiteliyal kanserlerin etyolojisindeki rolünü destekleyen bulgular aşağıda özetlenmiştir (13):

1. HPV DNA'nın orofarengeal kanserlerde, anogenital kanser öncülü lezyonlarda ve invaziv kanserlerde saptanması
2. Viral onkojenlerin E6 ve E7'nin ekspresyonunun lezyon dokusunda ısrarla demonstre edilmesi
3. E6 ve E7 gen ürünlerinin, büyümeyi düzenleyen konak hücre proteinleri ile ilişkileri yoluyla dönüştürme özelliğine sahip olması
4. Servikal karsinoma hücre dizilerinde, malign fenotipi korumak için gerekli olan E6 ve E7 ekspresyonunun devam etmesi
5. Epidemiyolojik çalışmalarda serviks kanseri gelişiminde HPV enfeksiyonlarının majör faktör olduğunun gösterilmesi

HPV ve Sebep Olduğu Hastalıklar

-Kadınlarda HPV ilişkili hastalıklar

--Servikal kanser

Dünya genelinde kadınlarda en sık dördüncü kanserdir. HPV'nin servikal kansere neden olduğuna dair çok ciddi çalışmalar mevcuttur. HPV 16 vakaların yarısından, HPV 18 %20'sinden sorumludur. Yüksek riskli serotiplere ait geniş vaka katılımlı çok merkezli çalışmalar mevcuttur (14, 15).

--Vulvar ve vajinal kanser

Vulvar ve vajinal kanserler daha nadir görülen kanserlerdir. Servikal kanserden farklı olarak, dış genital organların tüm kanserleri HPV enfeksiyonuyla ilişkili değildir. Vulvar kanserlerin %29-43'ü, vulvar intraepiteliyal neoplazilerin %87'si, vajinal kanserlerin %70'i, vajinal intraepiteliyal neoplazilerin %69-100'ü HPV enfeksiyonuna atfedilmiştir. HPV tip 16 ve 18 HPV pozitif vulvar kanserin yaklaşık %35-77'sinden, HPV pozitif prekanseröz vulvar lezyonların %75-80'inden ve HPV pozitif vajinal kanser ve prekanseröz vajinal lezyonların %60'ından sorumludur (16-18).

Eksternal genital organların HPV ile ilişkiz kanserlerine zıt olarak, HPV ilişkili vulvar

kanserler daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir, P53 mutasyonu görülmez ve seksüel risk faktörleri ile bağlantılıdır. HPV ilişkili vajinal kanserler benzer özelliklere sahiptir ancak HPV ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (1, 4, 16-18).

-Kadınlarda ve Erkeklerde HPV-ilişkili Hastalıklar

--Nongenital verrüler

HPV cilt yüzeyinden cilt yüzeyine yayılır ve kutanöz HPV enfeksiyonları genel popülasyonda en yaygın bulunan enfeksiyonlardandır. Verrüler çocukların yüzde 10'unda görülür ve yaşları 12 ila 16 yaşlar arasında pik yapar (19). Nongenital verrüler sadece pediatrik yaş grubunu etkilemez, erişkinlerin %3,5'inde de herhangi bir zamanda görülmeye olasıdır. Verrüka vulgaris, tüm kutanöz verrülerin yüzde 71'ini oluştururken bunu plantar verrüler ve verrüka plana (sırasıyla yüzde 34 ve yüzde 4) izler. Yakın temasta, kutanöz verrülerin bulaşında çok önemlidir (20).

--Genital verrüler

Seksüel olarak aktif hasta grubunda yapılan popülasyon temelli çalışmalarda prevalansı %1-10 arasında değişmektedir. HPV tip 6 ve tip 11 genital HPV verrülerinin yaklaşık %90'ını oluşturur.

--Anal kanser

Anal kanser genel popülasyonda nisbeten daha az sıklıkta. Prekanseröz anal lezyonların veya anal kanserlerin %90 kadarı HPV tip 16 ve 18 ile gelişmektedir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir ancak özellikle erkek-erkeğe seksüel temasta (MSM) ve HIV ile enfeksiyon durumunda görülme sıklığı yüksektir.

--Orofarengeal Kanser

HPV enfeksiyonu baş ve boyunun skuamöz hücreli kanserlerinde önemli rol oynar. Penil ve vulvar kanserde olduğu gibi orofarengeal kanserler HPV ilişkili olan ve ilişkili olmayan olmak üzere iki geniş kategoride hastalık tablosuna sahiptir. HPV ilişkili orofarengeal kanserler primer olarak orofarenkste, dil kökü ve tonsil üzerinde bulunur. HPV'nin larenks kanseri ile ilişkisi de gösterilmiştir. HPV ilişkili orofarengeal kanserler daha genç yaşta görülme eğilimindedirler ve seksüel risk faktörleri ile ilişkilidirler (1, 2).

--Rekürren respiratuvar papillomatosis

Çocukluk yaş grubunun en sık benign larengeal tümörüdür ve enfekte anneden

doğum kanalından geçerken HPV ile enfekte olmaktan kaynaklanır. HPV 6 ve 11 en sık sebep olan tiplerdir.

--Diğer cilt hastalıkları

Bowen hastalığı, hem genital hem de ekstrapenital formu olan yüksek-grade intraepiteliyal neoplazidir. Parmaklar, parmaklar, avuç içi, ayak ve genital mukozada görülebilir.

Bu lezyonlardan 16, 18, 31, 32, 34 ve diğer HPV türleri de dahil olmak üzere çoklu HPV türleri izole edilmiştir (4, 5).

Epidermodisplasia verruciformis nadir, büyük olasılıkla otozomal resesif geçişli karakterize bir klinik tablodur.

-Erkeklerde HPV-ilişkili Hastalıklar

--Penil kanser ve öncülü olan lezyonlar

Penil kanser nadir görülür ve serviks kanserine benzemeksizin dış genital organları kanserlerinin hepsi HPV ilişkili değildir. HPV tip 16 ve 18 penil kanserlerin %35-40 kadarını oluştururken, HPV pozitif penil kanserlerin %70-80 kadarından sorumludur. Dış genital organların HPV negatif kanserlerine zıt olarak, HPV ilişkili penil kanserler daha genç yaşta görülürler, keratinizan patoloji yerine bazaloid patolojiye sahiptirler, p53 mutasyonlarına sahip değildirler ve seksüel risk faktörleri ile ilişkilidirler.

Anogenital HPV Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Anogenital HPV enfeksiyonları, en sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Bütün cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda olduğu gibi en sık olarak cinsel aktivite sonrasındaki 10 yıl içerisinde görülür. Özellikle çoğu batı ülkesinde 15-25 yaşlarda hastalığın görülme sıklığı pik yapar. ABD'de yapılan çalışmalarda anogenital HPV enfeksiyonunun cinsel açıdan aktif genç kadınlarda sık olduğunu, prevalansın 20 milyon enfeksiyon ve yıllık insidansın 5.5 milyon enfeksiyon olduğu tahmin edilmektedir. Erişkinlerde 18-59 yaşlar arasında herhangi bir HPV tipinin saptanma oranı %42.5, yüksek riskli HPV tipleri ise %22.7 oranında saptanmıştır (21). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), ABD'de genital HPV prevalansının araştırılması amacı ile yürütülen bir çalışmadır. Bu çalışmanın verilerine göre aşı öncesi dönemde yedi yüksek risk HPV tipi ile enfeksiyonun

serolojik kanıtı 14-59 yaş aralığındaki 2603 kadın hastada %30 oranında bulunmuştur (22). Bu oranın doğal enfeksiyonunun her zaman saptanabilir antikor düzeyleri ile birlikte olmaması ve ilerleyen yaşla birlikte azalmasından dolayı gerçek rakamın altında olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmalar noktasal prevalansa aittir, gerçek yaşamda HPV ile karşılaşma insidansı çok daha yüksektir.

Yüzelli binin üzerinde normal servikal sitolojili kadın hastanın verisini içeren bir metaanalizde HPV'nin nokta prevalansı yaklaşık %10 bulunmuştur. En yüksek bölgesel prevalans Afrika'dadır ve HPV enfeksiyon oranı %22'dir (23). En sık HPV tipi 16 ve 18'dir ve aşı ile önenebilir tiplerdir.

Ülkemizde çok merkezli yürütülmüş ve 6388 hastanın dahil edildiği bir çalışmada HPV pozitiflik oranı %25, anormal sitolojisi olanlarda %57, normal olanlarda ise %27 oranında HPV pozitifliği tesbit edilmiştir. Çalışmada HPV tiplerinin sıklığı sırasıyla HPV 16 (%32), HPV 6 (%17), HPV 11 (%9), HPV 18 (%8), HPV 31 (%6), HPV 51 (%5), HPV 33 (%3) olarak bulunmuştur (24). Barut ve ark.nın 532 hastayı içeren retrospektif değerlendirmesinde multipl enfeksiyon oranı %59, HPV tip 16 ile enfeksiyon %18.9, HPV-18 %13, HPV-31 %4.9, olarak bulunmuştur (25). Bir başka çalışmada 673 kadın hastada %13.5 HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. HPV tip 16 %5.1, tip 18 %1.5, tip 53 %0.9 ve tip 31 %0.6 oranında bulunmuştur (26). HPV DNA pozitifliğinin %8.5 bulunduğu 410 hastada yapılan bir başka çalışmada, serotip dağılımında en sık serotip 16 (%28.5) iken bunu tip 45 ve 53 (%11.4) izlemiştir. Hastaların %67.4'ü yüksek riskli tiplerle enfekte bulunurken, %37.1 oranında multipl HPV pozitif sonuç bildirilmiştir (27). Penil kondüloma tanısı olan hastalarda %22 oranında displazi saptanmıştır ve 10 displastik lezyonun beşinde yüksek riskli HPV DNA saptanmıştır (28).

HPV Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri

Genital HPV enfeksiyonları korunması seksüel ilişki ve enfekte alanla cilt, cilde yakın fiziksel temasla bulaşmaktadır. Kanıtları kesin olmamakla birlikte, virüsü bulaştıran fomit, dijital / anal, dijital / vajinal temas, bulaştan sorumlu olabilir.

Primer ve sekonder immün yetmezlikler (özellikle HIV koenfeksiyonu) hastalarda

HPV enfeksiyonuna ve etkilenen dokularda kanser oluşumuna zemin hazırlar.

Genital ve servikal HPV enfeksiyonları, primer olarak genital-genital veya anal-genital temas yoluyla bulaşmaktadır. Vajinal ve anal cinsel ilişki HPV enfeksiyonu için şart olmasa da seksüel HPV enfeksiyonunun en değişmezi cinsel aktivitedir (29, 30). HPV enfeksiyonunun prevalansı cinsel ilişkiye hiç girmemiş kişilerde çok daha düşüktür. Anal ilişki HPV'nin anal kanala yayılımın en önemli faktörü olmakla birlikte şart değildir. Temasin diğer tipleri bulaşta rol oynayabilir; parmaklar, oyuncaklar, HPV ile enfekte diğer genital organlar bulaş için risk oluşturabilir.

Doğru ve devamlı kondom kullanımı HPV enfeksiyonu riskini azaltır ancak cilt cilde temas ile bulaş olabildiğinden tam olarak engellemez.

Erkekler: 1990-2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalara ait sistematik bir derlemede erkeklerde HPV prevalansı %1-73 arası değişmektedir (31). Prevalansın geniş aralığı pek çok faktöre bağlıdır. Örneklenen anatomik alan, işleme alınan örneklerin sayısı, saptama metodu dahil sonuçları etkilemektedir. Demografik gruplar arasında artmış seksüel aktivite ve yüksek risk HPV genotipleri arasındaki ilişki sabit bulgu olarak saptanmıştır. ABD'de erkekler arasında penil sürüntü örneklerinde genital HPV enfeksiyon prevalansı bütün tiplerde %45, yüksek risk tiplerde ise %25 olarak bulunmuştur (21).

Erkeklerde HIV enfeksiyonu, mevcut halde ve geçmişteki seksüel eğilimler, cinsel partnerlerin artmış sayısı, kondom kullanmama, önce ki geçirilmiş cinsel enfeksiyonlar, ırk, etnik durum, sünnet HPV enfeksiyonu prevalansını etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (32-34).

Erkek-erkeğe seks (MSM) yapanlar: Genç erişkin yaş grubunda, 30 yaş altı MSM'lerde anogenital HPV enfeksiyon yükü yüksektir. HIV ile enfekte olmayan hasta grubunda yapılmış olan 53 gözlemsel çalışmanın metaanalizinde herhangi bir HPV tipi ve herhangi bir yüksek risk HPV tipi ile anal enfeksiyon prevalansı %37-64 arasında bulunmuştur (35). Yine HIV ile enfekte olmayan 1218 MSM hasta grubunda elde edilen verilerde HPV enfeksiyonunun total prevalansı %57 olarak bulunmuş yaş grupları arasında prevalansın değişmediği,

en sık anal kanser için yüksek riskte olan HPV 16 tipinin saptandığı bildirilmiştir (36).

Heteroseksüel erkekler

HPV genital enfeksiyonu heteroseksüel erkekler arasında siktir. Yapılan çalışmalarda HPV enfeksiyon prevalansı %21-53 ve onkojen HPV tipi %7.5-27 arasında saptanmıştır. Ancak dünyanın çeşitli bölgelerinde oranlar çok farklılık göstermektedir. Enfeksiyon varlığını yaş, evlilik durumu partner sayısı, geçirilmiş HPV enfeksiyonu gibi durumlar etkilemektedir (37-39).

Sünnetin etkisi

Sünnetli erkeklerde genital HPV enfeksiyonu belirgin olarak daha düşük orandadır (40).

HPV örneklem alanlarının etkisi

Yapılan çalışmalarda spesifik genital alanlardaki etkilenim bölgelerinin özellikle erkek hastalarda tartışmalı olduğu, her çalışmada geçerli olduğu gösterilmemiş olmakla birlikte penil şafttan alınan örneklerdeki pozitiflik oranı en yüksek iken, üretra ve semende en düşük oranda olduğu saptanmıştır (41).

HPV enfeksiyonu tanısı

Moleküler olmayan teknikler

Çıplak gözle muayene, kolposkopi, sitoloji ve histoloji gibi teknikler kullanılarak HPV tanısına gidilebilir. Bu yöntemler arasında değerlendirilen, sitolojik ve histolojik inceleme sonuçları ile HPV'nin varlığı arasında korelasyon vardır. Ancak moleküler biyolojideki gelişmeler HPV enfeksiyonu tanısını kolaylaştırmıştır. Üç ana başlık altında tanısal yaklaşım toplanabilir;

1-HPV DNA testi

Rutin klinik test amaçlı olarak geliştirilmiş klinik kullanımda olan testtir. Pek çok çalışma, HPV DNA testinin servikal sitolojiye eklenmesi ile, servikal intraepitelial neoplazi (CIN) 2 ve 3 gibi servikal kanser prekürsörlerinin saptanmasında duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, spesifitenin azalması hastaların kolposkopi için gereksiz sevkine neden olmaktadır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış Hybrid Capture 2, Cervista ve PZR temelli Cobas 4800 testi klinik kullanımdadır.

2-HPV ribonükleik asit (RNA) testi:

E6 ve / veya E7 RNA ekspresyonunu araştıran HPV RNA testi, aktif HPV onkogen ifadesinin, HPV DNA testine göre eşdeğer duyarlılık ve daha iyi özgüllük sağlayabilir. RNA temelli test, servikal HPV testi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayını servikal intraepitelyal neoplazi evre 2 ve üstü (CIN2+) özgüllüğünü önemli oranda geliştirmesi ve HPV DNA testine göre yalancı pozitiflik oranını azaltması nedeni ile almıştır.

3-Hücrel markırların saptanması:

Hücrel markır saptanması, HPV ile ilişkili hastalığın teşhisinde farklı bir yaklaşıma sahiptir. HPV E7 proteini hücre siklusunu bozarak hücre p16 protein ekspresyonunda bir artışa neden olur. Yüksek dereceli CIN lezyonları yüksek düzeyde p16 içerir ve patoloğlar servikal biyopside kullandıkları immün boyama ile yüksek dereceli CIN ile immatür skuamöz metaplaziyi (HPV ile ilişkili değildir ve kanser öncülü değildir) ayırt etmede bu yöntemi kullanırlar (42).

HPV aşılıarı

HPV enfeksiyonlarına karşı geliştirilmiş profilaktik ve terapötik amaçlı aşılıar mevcuttur. Profilaktik aşılıar, sağlıklı kişilerde HPV enfeksiyonunun önlenmesi, terapötik aşılıarda ise, prekanseröz lezyon ve serviks kanseri gelişmiş olgularda lezyonların remisyonunu sağlamak amaçlanmaktadır. Ergenlik çağındaki kişilerin ve genç erişkinlerin rutin olarak HPV aşılması, HPV ile ilişkili hastalığın yanı sıra HPV enfeksiyon yükünde belirgin düşüş ile ilişkilendirilmiştir.

Profilaktik bivalan HPV 16/18, kuadriyalan HPV 6/11/16/18 ve 9 valanlı aşı mevcuttur. Aşılıarın ciddi yan etkileri olmaksızın HPV enfeksiyonuna karşı yüksek oranda etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Kuadriyalan aşı, kadınlarda genital siğiller, vajinal intraepitelyal neoplazi, vulvar intraepitelyal neoplazi, in situ adenokarsinoma ve servikal kanser ile ilişkili HPV 6/11/16/18'in önlenmesi için üretilmiştir. Bivalan aşı ise HPV 16 ve 18'e karşı koruyan özellikle servikal kanser ve öncülü lezyonları engellemeye yöneliktir. Oluşan antikor titrelerinin uzun süreli yüksek düzeyde kaldığı gösterilmiştir (43). Var olan HPV ile ilişkili lezyonların gerilemesini sağlamak için tasarlanmış terapötik aşılıar geliştirme aşamasındadır ancak klinik olarak henüz kullanımda değildirler.

HPV Aşısının Kadınlarda Etkinliği

Özellikle serviks kanserinin %70 oranında etkeni olan HPV tip 16 ve 18'e karşı 9 valanlı, kuadriyalan ve bivalan aşılıarın etkinliği gösterilmiştir. HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58; 9 valanlı aşılıarın kapsamındadır ve ilave %20 koruyuculuk sağlar. HPV tip 16 ve 18 aynı zamanda anal kanserlerin yaklaşık yüzde 90'ından, vajinal, vulvar veya orofarengeal kanserlerin önemli bir kısmından sorumludur. Kuadriyalan veya 9 valanlı HPV aşılıarı ile aşılama yüzde 90'ına HPV tip 6 ve 11 neden olduğu anogenital verrülelere karşı da koruma sağlar.

HPV aşılıarının olumsuz etkileri genellikle hafif lokal reaksiyonlarla sınırlıdır.

HPV Aşılıarının Erkeklerde Etkinliği

Erkeklerde HPV aşılması, anal kanserlerin %90'ından, orofarengeal ve penil kanserlerin önemli bir kısmından sorumlu olan tip 16 ve 18'e karşı doğrudan yarar sağlar. Kuadriyalan aşı ve 9 valanlı aşı anogenital verrülerden de korunma sağlar.

Kaynakları kısıtlı olan ülkelerde toplum sağlığı açısından primer olarak genç kadınların aşılması mutlak yarar ve maliyet etkinlik açısından çok daha anlamlı görünmektedir.

Amerika İmmünizasyon Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), bütün kadın ve erkeklere HPV aşılıarını rutin olarak önermektedir. Aşılıarın önerildiği yaş aralıkları ise şöyledir;

-Kadınlarda; HPV aşılıarı 11-12 yaşlarda önerilir. Dokuz yaşında iken başlanabileceği gibi 13-26 yaşlar arasındaki daha önce aşılammamış veya aşı şeması tamamlanmış kişiler için de önerilir.

-Erkeklerde; HPV aşılıarı 11-12 yaşlarda önerilir. Dokuz yaşında iken başlanabileceği gibi 13-21 yaşlar arasındaki daha önce aşılammamış veya aşı şeması tamamlanmış kişiler için de önerilir. 22-16 yaşlar arasındaki erkeklerde HPV aşılması, eğer kişi MSM veya immünkompromize (HIV dahil) ise önerilir. Bu durumda aşılama tavsiye şeklindedir, mutlak yapılmalı önerisi şeklinde değildir.

'Catch up' aşılamanın 26 yaştan sonra önerilmemesinin ana sebebi, HPV tiplerine yaşla birlikte giderek artan orandaki maruziyettir. Kaynakları kısıtlı ülkelerde ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 9-14 yaş

aralığındaki kızlara aşılıarı öncelikli öneri olarak sunmaktadır.

Aşı ile ilgili olarak anormal Papanicolaou test sonucu, genital verrülerin varlığı veya HPV enfeksiyonu kontrendikasyon oluşturmaz.

HPV aşılıarı, yaşa uygun diğer aşılıarla aynı anda, farklı bir anatomik bölgede güvenle uygulanabilir. Diğer aşılıarla (ör: tetanoz, aselüler boğmaca ve difteri aşılıarı ve inaktif poliovirüs aşılıarı) aynı anda HPV aşılıarının uygulanması, HPV aşılıarına veya eşlik eden aşılıara verilen bağışıklık yanıtını etkilemez (44, 45).

Kaynaklar

1. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15.
2. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013;31:11-31.
3. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015;25: 2-23.
4. De Sanjose, Brotons M, Pavon AM. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;1-12.
5. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. www.uptodate.com (erişim tarihi 14 Ocak 2018).
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944-1956.
7. Beachler DC, Weber KM, Margolick JB, et al. Risk factors for oral HPV infection among a high prevalence population of HIV-positive and at-risk HIV-negative adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21:122-33.
8. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis* 1998; 177:361-367.

9. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.
10. Mensah FA, Mehta MR, Lewis JS Jr, Lockhart AC. The Human Papillomavirus Vaccine: Current Perspective and Future Role in Prevention and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia and Anal Cancer. *Oncologist* 2016;21:453-60.
11. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:1350-8.
12. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19-24.
13. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690-698.
14. Tamarozzi ER, Giuliatti S. Understanding the Role of Intrinsic Disorder of Viral Proteins in the Oncogenicity of Different Types of HPV. *Int J Mol Sci* 2018;19. pii: E198. doi: 10.3390/ijms19010198.
15. Tommasino M, Adamczewski JP, Carloti F, et al. HPV16 E7 protein associates with the protein kinase p33CDK2 and cyclin A. *Oncogene* 1993; 8:195-202.
16. Demers GW, Foster SA, Halbert CL, Galloway DA. Growth arrest by induction of p53 in DNA damaged keratinocytes is bypassed by human papillomavirus 16 E7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:4382-6.
17. Longworth MS, Laimins LA. The binding of histone deacetylases and the integrity of zinc finger-like motifs of the E7 protein are essential for the life cycle of human papillomavirus type 31. *J Virol* 2004;78:3533-41.
18. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J* 1996; 15:1950-60.
19. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:365-369.
20. Bonne W, Reichman RC. Papillomaviruses. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Fifth Edition, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2000. p.1630.
21. US Department of Health and Human Services. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. NCHS Data brief. No 80. April 2017. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db280.pdf> (Erişim tarihi 15 Aralık 2017).
22. Liu G, Markowitz LE, Hariri S, et al. Seroprevalence of 9 Human Papillomavirus Types in the United States, 2005-2006. *J Infect Dis* 2016; 213:191.
23. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453-459.
24. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, Çağlar M, Haberal A, Güngör T et al. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers / Türkiye'deki HPV Tipleri: Türk Jinekolojik Onkoloji Grubuna Üye Merkezlere Başvuran 6388 Hastanın Retrospektif Analizi. *Türk Patoloji Derg* 2013; 29: 210-216.
25. Barut MU, Yıldırım E, Kahraman M, et al. Human Papilloma Viruses and their genotype distribution in women with high socioeconomic status in central anatolia, Turkey: A pilot study. *Med Sci Monit* 2018; 4: 58-66.
26. Tunç SY, Onan MA, Turp AB, Kuşvuran ED, Fidan I, Güner H. Prevalence and types of cervical human papillomavirus among Turkish women and its relationship with demographic factors in a gynecology outpatient clinic. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37: 53-58.
27. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14: 503-506.
28. Baydar DE, Kulaç I, Ozagari A, Guler Tezel G. Occurrence of dysplasia and human papilloma virus typing in penile condylomas. *Urology* 2013;81:211.e9-15. doi: 10.1016/j.urology.2012.09.009.
29. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218-226.
30. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:52-61.
31. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194:1044-1057.
32. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, et al. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004; 31:601-607.
33. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105-1112.
34. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health* 2010;46:12-19.
35. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487-500.
36. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis* 2004;190:2070-2076.
37. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis* 2011; 203:58-65.
38. Nyitray AG, da Silva RJ, Baggio ML, et al. The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex

- with men and men having sex with women and men: the HIM study. *Sex Transm Dis* 2011; 38:932-940.
39. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; 377:932-40.
 40. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2017;19:125-131.
 41. Palefsky JM. HPV infection in men. *Dis Markers* 2007;23:261-72.
 42. Palefsky JM, Cranston RD. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer. www.uptodate.com (Erişim tarihi 9 Ocak 2018).
 43. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. www.uptodate.com (Erişim tarihi 11 Ocak 2018).
 44. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf* 2017;26. doi:10.1007/s40264-017-0625-z.
 45. Ismail SJ, Deeks SL. Human papillomavirus vaccines. *CMAJ* 2017;189:E1212. doi: 10.1503/cmaj.150465.





SORULAR

1. 30 yaşında gebeliğin 38. haftasında aktif primer genital herpesi olan hastaya ne önerirsiniz?
 - a. Asiklovir 3x400 mg, 10 gün
 - b. Valasiklovir 1x500 mg, 10 gün
 - c. Famsiklovir 1x500 mg, 3 gün
 - d. Normal doğum endikedir
 - e. Yenidoğan bebeğe mutlaka profilaktik antiviral başlanmalıdır
2. HIV pozitif bir hastada rekürren genital herpes enfeksiyonunda hangi tedaviyi önerirsiniz?
 - a. Asiklovir 3x400 mg, 5 gün
 - b. Valasiklovir 1x500 mg, 10 gün
 - c. Famsiklovir 2x500 mg, 3 gün
 - d. Asiklovir merhem, 5 gün
 - e. Hiçbiri
3. HSV enfeksiyonu için altın standart tanı yöntemi hangisidir?
 - a. Tzanck yayma
 - b. Viral kültür
 - c. Histopatolojik inceleme
 - d. Serolojik değerlendirme
 - e. PCR
4. HIV en sık hangi cinsel aktivite ile bulaşır?
 - a. Oral seks
 - b. Öpüşme
 - c. Heteroseksüel ilişki
 - d. Reseptif anal ilişki
 - e. İnsertif anal ilişki
5. HIV enfeksiyonuna tanı koyulduğunda Anti Retroviral Tedaviye ne zaman başlanmalıdır?
 - a. CD4 sayısı 500'ün altına indiğinde
 - b. CD4 sayısı 350'nin altına indiğinde
 - c. CD4 sayısı 200'ün altına indiğinde
 - d. CD4 sayısı 100'ün altına indiğinde
 - e. CD4 sayısından bağımsız olarak tanı koyulduğunda
6. Hepatit B virüsü aşağıdaki yollardan hangisi ile bulaşır?
 - a. Cinsel yol
 - b. Kan ve kan ürünleri
 - c. Enfekte anneden bebeğe
 - d. Delici kesici aletlerle kazai yaralanmalar
 - e. Yukardakilerin tümü
7. Hepatit B'li biri ile cinsel ilişki veya kazai yaralanma sonrasında daha önce bağışıklığı olmayan bir kişiye yapılması gereken aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Aşı yapmak
 - b. Her ay HBIG yaptırmak
 - c. İlk 24 saat içinde HBIG ve hepatit B aşısı yaptırmak
 - d. Dezenfektan uygulamak
 - e. Su ve sabunla yıkamak
8. HPV'nin kişiden kişiye bulaşı hakkında aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Enfekte kişilerle ortak yemek yeme
 - b. Seksüel aktivite
 - c. Enfekte kişiyle el teması
 - d. Çürük gıdalarla
 - e. Hijyen koşulları kötü ortamlar
9. HPV enfeksiyonlarının önlenmesinde hangisi geçerlidir?
 - a. HPV aşısı
 - b. El yıkama
 - c. Sağlıklı gıda tüketimi
 - d. Ortam dezenfeksiyonu
 - e. Çok eşlilik
10. Erkek hastalar genital verrü ve anal kanserlerden korunması için yapılması gerekenler arasında yer almayan hangisidir?
 - a. Aşılama
 - b. Kondom kullanımı
 - c. Tek eşlilik
 - d. Cinsel aktiviteden kaçınma
 - e. Önerilen sıklıkta kanser taraması