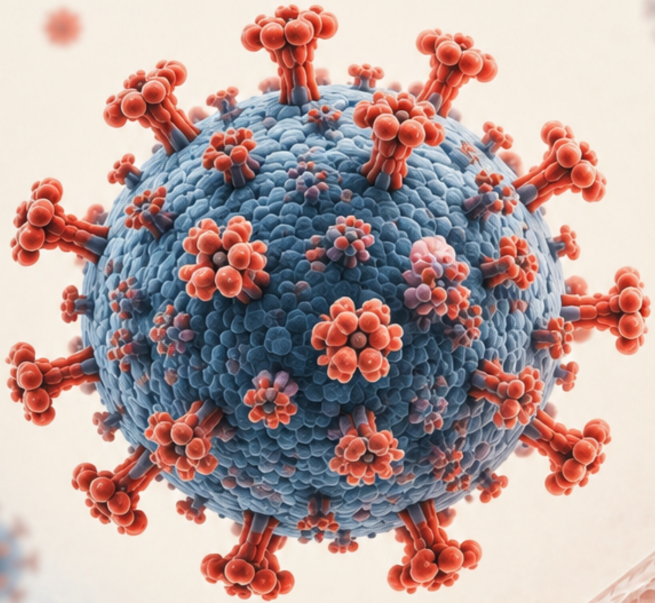
ONKOVİRÜSLER



EDİTÖR:
DR. ÖĞR. ÜYESİ TUĞBA AVAN MUTLU

BİDGE Yayınları

BİDGE Yayınları

ONKOVİRÜSLER

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Tuğba AVAN MUTLU

ISBN: 978-625-8821-94-9

1. Baskı
Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL
Yayınlama Tarihi: 2026-09-22
BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

Onkovirüslere Giriş 1
TUĞBA AVAN MUTLU

Epsteın-barr Virüsü 7
TUĞBA AVAN MUTLU

Hepatit B Virüsü 23
ÖZLEM ERKOÇ GÜLERYÜZ

Hepatit D Virüsü 45
ÖZLEM ERKOÇ GÜLERYÜZ, UMUT YILMAZ

İnsan Papillomavirüsü 62
CANBERK ÇINAR

İnsan T-lenfotropik Virüsü 81
İLKNUR BIYIK

Hepatit C Virüsü 92
BETÜL AKKUL

İnsan Herpesvirüsü 8 112
UMUT YILMAZ

Merkel Hücreli Poliyomavirüs 130
İLKNUR BIYIK

BÖLÜM 1

ONKOVİRÜSLERE GİRİŞ

TUĞBA AVAN MUTLU [1]

Giriş

Yaşadığımız yüzyılın en önemli halk sağlığı ve ekonomik problemlerinden biri kanserdir. Kanser, kontrolsüz hücre büyümesiyle karakterize, diğer doku ve organlara yayılma potansiyeli olan bir hastalıktır (Torres et al., 2025). İnsanlarda kanser gelişimine doğrudan veya dolaylı olarak yol açabilen virüsler, onkovirüs olarak tanımlanmıştır. Kanserlerin bulaşıcı bir etkenden kaynaklanabileceği teorisi 19. yüzyılın başlarında ortaya çıkmıştır. Evli çiftlerin bazen benzer kanserlerden etkilenmesi ve kanserlerin anneden çocuğa bulaştığı gözlemi, bazı kanser türlerinin bulaşıcı bir nedene bağlı olduğu yönündeki erken teoriyi desteklemiştir (McLaughlin-Drubin & Munger 2008). Gelişmekte olan ülkelerin genellikle kanser kayıt sistemlerine sahip olmamaları nedeniyle gerçek sayının düşük tahmin edilmesine rağmen tüm kanser vakalarının %8'ini oluşturan yaklaşık 1,4 milyon yeni kanser vakası viral enfeksiyonlara bağlanmaktadır (Xiao et al., 2025). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), İnsan papillomavirüsü (HPV),

[1]Dr. Öğrt. Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Orcid: 0000-0001-7242-9971

Epstein-Barr virüsü (EBV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), İnsan T-cell lymphotropic virüs tip 1 (HTLV-1), Merkel cell polyomavirüs (MCPyV), Hepatit D virüsü (HDV), Kaposi sarcoma herpes virüs (KSHV) dahil olmak üzere, Grup 1 kanserojen (insanlar için kanserojen) olarak sınıflandırılan virüsleri belirlemiştir. İnsan sitomegalovirüsü (HCMV), BK poliyomavirüsü (BKV) ve JC poliyomavirüsü (JCV) insanlarda olası (Grup 2B) kanserojen olarak bildirilmişlerdir (IARC, 2026). Tablo 1'de bu virüslerin özeti sunulmuştur.

Tablo 1: Onkojenik Virüsler, Genetik Yapıları ve İlişkili Olduğu Kanser Türleri

Virüs	Virüs Tipi	Viral Genom	İlişkili Kanserler
Epstein-Barr virüsü (EBV)	Herpesvirüs	dsDNA	Burkitt lenfoması, Hodgkin lenfoması, Hodgkin dışı lenfoma, nazofaringeal karsinom ve mide kanseri
Hepatit B virüsü (HBV)	Hepadnavirüs	Kısmi dsDNA	Hepatosellüler karsinom
İnsan papillomavirüsü (HPV)	Papillomavirüs	dsDNA	Rahim ağzı, ağız, boğaz ve genital kanserler
İnsan T-lenfotropik virüsü-1 (HTLV-1)	Retrovirüs	(+)ssRNA	Erişkin T hücreli lösemi
Hepatit C virüsü (HCV)	Flavivirüs	(+)ssRNA	Hepatosellüler karsinom
Kaposi sarkomu herpes virüsü (KSHV veya HHV-8)	Herpes virüsü	dsDNA	Kaposi sarkomu, primer efüzyon lenfoması
Merkel hücreli poliyomavirüs (MCV veya MCPyV)	Poliyomavirüs	dsDNA	Merkel hücreli karsinom

Kaynak: (Cao & Li, 2018)

İlk kez 1908 yılında Ellermann ve Bang ile 1911 yılında Rous, kuş lösemilerinin ve sarkomlarının viral bir etiyolojiden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bundan yaklaşık 50 yıl sonra, ilk insan tümör virüsü olan EBV, Sir Anthony Epstein, Bert Achong ve Yvonne Barr tarafından Burkitt lenfoması olan Afrikalı çocuk hastalardan alınan hücre kültürlerinde keşfedilmiştir (Morales-Sánchez & Fuentes-Pananá, 2014). Devam eden yıllarda birçok virüsün insanlar için onkojenik olduğuna dair araştırmalar yapılmış ve HPV'nin rahim ağzı kanserinin etkeni olarak keşfedilmesi Harald zur Hausen'e Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır (Dürst et al., 1983).

Onkojenik virüsler; tümör baskılayıcı yolların bozulması, konak genomuna entegrasyon, viral onkoproteinlerin sürekli ekspresyonu, immün kaçış ve kronik inflamasyon gibi doğrudan ve dolaylı mekanizmalar ile karsinojenez sürecine katkıda bulunmaktadırlar (Bautista & Lopez-Cortes, 2025). Bunun yanı sıra son çalışmalar, bu virüslerin viral kalıcılığı ile onkogenezi sürdürebilmek için konakçı epigenomunu yeniden programladığını ortaya koymuştur. Bu epigenetik modülasyon; DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kromatinin yeniden şekillenmesi ve kodlamayan RNA ekspresyonunun düzenlenmesiyle sağlanmaktadır (Sultan et al., 2025). Tümör baskılayıcı gen promotörlerinin hipermetilasyonu ve histon deasetilasyonu gibi virüsün yaptığı epigenetik değişiklikler bağışıklık sisteminden kaçışı ve kontrolsüz hücre çoğalmasını kolaylaştırmaktadır (Flanagan, 2007; Sultan et al., 2025).

İnsan sağlığı açısından ciddi bir klinik yük oluşturan onkojenik viral enfeksiyonlar ve bunlarla ilişkili maligniteler, etiyolojilerinin belirginliği sayesinde günümüzde büyük oranda önlenebilir hastalıklar kategorisinde değerlendirilmektedir. Özellikle yeni nesil sekanslama teknolojilerinin kanser

araştırmalarına entegrasyonu, veri analizi ve biyoinformatik süreçlerde çeşitli teknik zorluklar doğursa da henüz keşfedilmemiş onkovirüslerin ve bunlara bağlı gelişen neoplazilerin moleküler düzeyde tanımlanabilmesi adına kritik fırsatlar sunmaktadır. Viral patojenez süreçlerinin, konak hücreyle etkileşim mekanizmalarının ve epigenetik modülasyonların netleştirilmesi, elde edilen birikimi teorik çıkarımların ötesine taşıyarak koruyucu hekimlik, aşı stratejileri, antiviral tedavi protokolleri ve halk sağlığı politikalarında kanıta dayalı, hedefe yönelik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Kaynakça

Bautista, J., & Lopez-Cortes, A. (2025). Oncogenic viruses rewire the epigenome in human cancer. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 15, 1617198. https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1617198

Cao, J., & Li, D. (2018). Searching for human oncoviruses: Histories, challenges, and opportunities. Journal of cellular biochemistry, 119(6), 4897-4906. https://doi.org/10.1002/jcb.26620

Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., & Zur Hausen, H. (1983). A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 80(12), 3812-3815. https://doi.org/10.1073/pnas.80.12.3812

Flanagan J. M. (2007). Host epigenetic modifications by oncogenic viruses. Br. J. Cancer 96, 183–188. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603516

International Agency for Research on Cancer. (n.d.). Agents classified by the IARC monographs, volumes 1–135. Erişim tarihi: 3 Haziran 2026, https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/

McLaughlin-Drubin, M. E., & Munger, K. (2008). Viruses associated with human cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1782(3), 127-150. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.12.005

Morales-Sánchez, A., & Fuentes-Pananá, E. M. (2014). Human viruses and cancer. Viruses, 6(10), 4047-4079. https://doi.org/10.3390/v6104047

Sultan M. H., Zhan Q., Jin H., Jia X., Wang Y. (2025). Epigenetic modulation by oncolytic viruses: Implications for cancer

therapeutic efficacy. Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer 1880, 189270. doi: 10.1016/j.bbcan.2025.189270

Torres, M. K. D. S., Pereira Neto, G. D. S., Cayres Vallinoto, I. M. V., Reis, L. O., & Vallinoto, A. C. R. (2025). The impact of oncogenic viruses on cancer development: a narrative review. Biology, 14(7), 797. https://doi.org/10.3390/biology14070797

Xiao, Q., Liu, Y., Li, T., Wang, C., He, S., Zhai, L., ... & Liu, Y. (2025). Viral oncogenesis in cancer: from mechanisms to therapeutics. Signal transduction and targeted therapy, 10(1), 151. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02197-9

BÖLÜM 2

EPSTEIN-BARR VİRÜSÜ

TUĞBA AVAN MUTLU [1]

Giriş

Dünya çapında yetişkinlerin %90'ından fazlasını asemptomatik olarak enfekte eden Epstein-Barr virüsü (EBV), alfa (α), beta (β) ve gama (γ) herpesvirüs alt ailelerini içeren Herpesviridae ailesine ait bir insan patojenidir. α ve β herpesvirüsleri arasında herpes simpleks virüsü, varisella zoster virüsü ve sitomegalovirüs bulunur. EBV ve Kaposi sarkomuyla ilişkili herpesvirüs, γ-herpesvirüs alt ailesinin üyeleridir ve her ikisi de onkojenik karakterdedir (Murata, 2023). Yapılan çalışmalar, EBV'nin benign hastalıklar, ağız hastalıkları, bağışıklık sisteminin fonksiyonel anormallikleriyle ilgili hastalıklar, multipl skleroz, sistemik otoimmün hastalıklar, çeşitli maligniteler (hematolojik maligniteler, epitel kanserleri) ve EBV ile ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların gelişiminde nedensel bir faktör olarak rolünü aydınlatmıştır (Yu & Robertson, 2023).

[1] Dr. Öğrt. Üyesi , Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-7242-9971

EBV tanımlanan ilk insan tümör oluşturucu virüstür. İlk olarak 1964 yılında Dr. Anthony Epstein tarafından, Afrika kökenli bir Burkitt lenfoma biyopsisinden alınan kültürlenmiş hücrelerin elektron mikroskobuyla incelenmesiyle keşfedildi (Epstein et al., 1964). 1966 yılına gelindiğinde hem Burkitt lenfoma hastalarında hem de nazofaringeal karsinom hastalarında ve sağlıklı bireylerde yüksek EBV antikor seviyeleri tespit edildi ve 1968'de EBV'nin enfeksiyöz mononükleozun etken maddesi olduğu doğrulandı (Old et al.,1966; Levy & Henle, 1966; Henle et al., 1968). EBV DNA'sının varlığı, 1970'lerde hasta biyopsilerinden elde edilen anaplastik nazofaringeal karsinom örneklerinden alınan özütlerin yanı sıra B lenfosit hücrelerinde de rapor edildi (Zur Hausen et al., 1970). 1980'lerde EBV, AIDS hastalarında non-Hodgkin lenfoma ve oral kıllı lökoplaki ile de ilişkilendirildi (Yu & Robertson, 2023). 1997 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından Grup I kanserojen olarak sınıflandırılan EBV ilişkili tümörler tüm insan kanserlerinin %1,5'ini oluşturmaktadır (Cao et al.,2021).

Virüs Yapısı

EBV, elektron mikroskobu altında incelendiğinde diğer Herpesviridae üyeleriyle tamamen aynı karakteristik morfolojiyi sergiler. Yaklaşık 100 milyon daltonluk bir moleküler ağırlığa sahip olan bu virüsün olgun ve enfeksiyon yapma yeteneğindeki partikülleri, ortalama 150 ila 200 nm çapındadır. Yapısal olarak incelendiğinde, 172 kb uzunluğunda çift zincirli bir DNA genomu, bunu çevreleyen bir kapsid, protein tabakası (tegument) ve en dışta lipid yapılı bir zarftan meydana gelir. Virüsün genetik materyalini koruyan kapsid kısmı, 162 kapsomerin bir araya gelmesiyle oluşan ikozahedral simetriye sahiptir. (Katz, 2018; Kimura et al., 2008). Virüsün ana glikoproteinleri beş proteinle temsil edilir: gp350/220, gp42, BMRF2, gH/gL ve gB. gH/gL ve gB, tüm herpesvirüsleri arasında oldukça korunmuş bir füzyon çekirdeği oluşturur ve bu

çekirdek, hücrenin ve virüsün lipid zarlarının birleşmesinden sorumludur (Möhl et al.,2016).

Viral genom 85 ila 100'den fazla viral protein ve 44 miRNA kodlayan doğrusal çift sarmallı DNA (dsDNA)'dan oluşur (Zaremba et al., 2025). EBV, iki uçta yer alan terminal tekrar (TR) bölgeleri arasında, birbirine benzemeyen bir dizi sekansın iç tekrarlarla (internal) arka arkaya dizilmesiyle oluşmuş bir genom yapısına sahiptir; nitekim virüs çembersel bir form alırken bu iki terminal uç birbiriyle birleşmektedir (Murray & Young, 2001). Viral genom, TR ile homolojisi olmayan ve bazı viral faktörleri kodlayan dört iç tekrarlayan bölge (IR1, IR2, IR3 ve IR4) içerir. Tekrarların sayısı, belirli bir izolata bağlı olarak değişen özel bir özelliktir (Ba Abdullah et al., 2017). Bu bölgelerin Epstein-Barr virüsünün transformasyon yeteneğiyle ilişkili olduğu gösterilse de henüz tam olarak açıklanmamıştır. TR ve IR bölgeleri, EBV genomunu viral faktörleri kodlayan 5 tekrarlanmayan parçaya ayırır (U1-U5) (Zaremba et al., 2025).

Onkogenez Mekanizması

EBV öncelikle tükürük yoluyla bulaşır, lenfositleri ve orofaringeal epitel hücrelerini hedef alır. İlk enfeksiyonu takiben, tükürükteki EBV DNA'sının viral yükü önemli ölçüde artar. Bulaşma, öpüşme, cinsel ilişki, hematopoetik hücre ve organ nakli gibi yollarla gerçekleşebilir (Sumaya & Ench, 1986). EBV, konak seçiciliği son derece dar olan bir etkendir; laboratuvar ortamında yalnızca insanların ve belirli primat türlerinin B lenfositleri ile nazofarenks epitel hücrelerinde çoğaltılabilmektedir (Arman, 2002).

EBV, vücutta iki farklı hücre tipini (B lenfositleri ve epitel hücrelerini) farklı mekanizmalarla enfekte eden bir virüstür. Virüsün B hücrelerine girişi, zarfında yer alan gp350/220 glikoproteininin hücre yüzeyindeki CD21 reseptörüne bağlanmasıyla başlar; ardından gp42 glikoproteininin B hücresindeki HLA sınıf II

moleküleriyle etkileşime girmesi sayesinde membran füzyonu gerçekleşir ve viral genom içeri salınır (Prabhu & Wilson, 2016; Zaremba et al., 2025). Epitel hücreleri ise CD21 ve HLA sınıf II reseptörlerinden yoksun olduğundan, virüs bu hücrelere yüzeyindeki BMRF2 glikoproteinini kullanarak ve integrin reseptörlerine (ör. αVβ1) tutunarak giriş yapar (Zaremba et al., 2025). Hücre içine alım süreci endositoz veya doğrudan plazma zarıyla füzyon yoluyla gerçekleşir (Damania et al., 2022). B lenfositlerinde olgunlaşan viryonların yüzeyindeki gp42 seviyesi belirgin ölçüde azaldığından, bu partiküllerin yeniden B hücrelerine girişi kısıtlanırken epitel hücrelerini enfekte etme kapasitesi artar. Bu mekanizma doğrultusunda B lenfositleri virüsün uzun süreli saklandığı kalıcı latent depo işlevi görürken, epitel hücreleri virüsün çoğaldığı ve yayıldığı ana replikasyon sahası olarak hizmet eder (Chen et al., 2013). Hücrenin içine girdikten sonra, viral genom çekirdeğe iletilir ve burada EBV, hücre tipine ve mikroortama bağlı olarak latent bir faza girebilir veya litik replikasyona başlayabilir (Damania et al., 2022). EBV enfeksiyonundan kısa bir süre sonra, tüm latent proteinlerini, altı EBV nükleer antijenini (EBNA) ve üç membran proteinini (LMP1, LMP2A, LMP2B) içeren bir program aktive olur (Chen et al., 2013).

EBV, ilk enfeksiyonun ardından B hücrelerinde minimal viral gen ekspresyonu ile seyreden latent bir evreye geçer ve bu sayede konakçıda uykuda kalarak kalıcı enfeksiyon oluşturur. Bu süreçte viral genom, Epstein-Barr nükleer antijeni 1 (EBNA-1) proteini aracılığıyla konak kromatinine bağlanan dairesel episomlar halinde hücre çekirdeğinde varlığını sürdürür. EBV latentliği viral aktivite düzeylerine ve gen ekspresyon profillerine göre üç sınıfta incelenir: Latentlik I, minimal viral aktivite durumunu temsil eder ve sınırlı bağışıklık tespiti ile uzun süreli kalıcılığı sağlar. Latentlik II, orta düzeyde viral aktivite içerir ve genellikle epitel ve bazı lenfoid tümörlerle ilişkilidir. Latentlik III, konak bağışıklık sistemini

güçlü bir şekilde uyaran, oldukça aktif bir durumdur. Latent evrede virüs; altı EBNA (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP), üç latent membran proteini (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B), iki kodlamayan RNA (EBER1/2) ve mikroRNA'lar (miRNA) dahil olmak üzere kısıtlı sayıda gen ürününü seçici olarak ifade eder (Chen et al., 2013; Huang et al., 2023). Bu ürünlerden EBNA-1, tüm EBV ilişkili malignitelerde ortak olarak ifade edilen tek protein olup viral episomun korunması, replikasyonu ve hücrenin neoplastik dönüşümünde kritik rol üstlenir (Gruhne et al., 2009). Kodlayıcı olmayan RNA'lar arasında, EBER'ler (EBER-1 ve EBER-2), üç latentlik tipinin (I, II ve III) tamamında tutarlı ve bol miktarda ifade edilir. Bu da onları in situ hibridizasyon yoluyla doku örneklerinde latent EBV enfeksiyonunu tanımlamak için son derece güvenilir belirteçler haline getirir (Gulley, 2001; Tsao et al., 2015). EBV, hücre içindeki faaliyetlerini düzenlemek için çok sayıda miRNA üretir. Bu miRNA'ların çok büyük bir grubu, virüs DNA'sının 'BamHI A' olarak adlandırılan bölgesinden sağa doğru sentezlenen (BART) RNA'lardan köken alır. Bu miRNA'lar ağırlıklı olarak latentlik I ve II sırasında ifade edilir (Tsao et al., 2015). Stabil olmaları ve hem dokularda hem de vücut sıvılarında bulunmaları nedeniyle, BART miRNA'ları EBV ile ilişkili maligniteler için potansiyel invaziv olmayan biyobelirteçler olarak araştırılmaktadır (Zhao et al., 2019).

Çoğu EBV ile ilişkili lenfoproliferatif lezyonda ve malignitede ifade edilen latent membran proteini (LMP), virüsün başlıca onkojenik proteinidir ve tümör gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. LMP'ler hücresel dönüşüme ve ölümsüzleşmeye aracılık eder, apoptozu inhibe eder ve hücre hareketliliğini, istilasını ve metastazını teşvik eder. Bunlar EBV enfeksiyonunu takiben patogenez için çok önemlidir (Chen et al., 2013).

Virüsün hücrelerle etkileşimi aynı zamanda gelişmiş bir savunma mekanizmasını da beraberinde getirir. Gp42 aracılı bu

etkileşim, T lenfositlerinin tanınmasını engelleyerek bağışıklık sistemi gözetiminden kaçınmayı sağlar. Ek olarak, EBV, MHC sınıf I moleküllerine müdahale eden proteinler kodlayarak, bağışıklık sisteminden kaçınmak için CD8+ sitotoksik T hücrelerinin antijen tanınmasını sınırlandırabilir (Chen et al., 2013).

EBV, belirli koşullar altında B hücrelerinde latent evreden litik evreye geçerek aktif viral replikasyonu başlatabilir. Bu litik evre boyunca hem genom replikasyonunu hem de yeni viral parçacıkların sentezini kolaylaştıran çok çeşitli EBV genleri ifade edilir (Zhao et al., 2019). EBV ile ilişkili patolojilerin temelinde virüsün latent evresi yer alsa da, litik fazda indüklenen büyüme faktörleri ve onkojenik etmenler, malign tümörlerin oluşumuna ve gelişimine katkıda bulunabilir. Buna ek olarak; sitokin ve büyüme faktörü ekspresyonunun artması, EBV'nin latent enfeksiyonunun korunmasını ve latent virüs taşıyan hücrelerin dönüşerek çoğalmasını desteklemektedir (Guo et al., 2020).

Tanı

2000 yılı öncesinde EBV tanısı, büyük oranda histolojiye ve klinik çıkarımlara dayanan, düşük verimli kalitatif yöntemlerle şekillenmiştir. Virüsün ilk kez 1964 yılında kültürlenmiş Burkitt lenfoma hücrelerinde elektron mikroskobu (EM) ile gözlenmesi, viroloji araştırmalarında mikroskobik gözlemin altın çağını başlatmıştır. Ancak EM'nin yüksek maliyeti ve karmaşıklığı, araştırmacıları daha pratik arayışlara yöneltmiştir. Bu süreçte, viral antijenlerin hücre içi lokalizasyonunu görselleştiren immünofloresan ve doku düzeyinde doğrudan saptama sağlayan immünohistokimyasal boyama teknikleri geliştirilmiştir (Sun et al., 2025). Özellikle latent EBV enfeksiyonlarının belirlenmesinde EBER-1 ve EBER-2 küçük RNA dizilerini hedefleyen in situ hibridizasyon yöntemi, doku örneklerinde "altın standart" haline gelmiştir (Fan & Gulley 2001). Serumdaki antikor düzeylerini ölçerek enfeksiyon evresini (akut, kronik, latent) ayırt etmeyi

kolaylaştıran ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) teknolojisi ve düşük viral yüklerde bile yüksek hassasiyet sunan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Sanger dizileme yöntemi, 2000 yılına gelindiğinde modern klinik teşhisin temelini oluşturmuştur (Sun et al., 2025).

2000 ile 2019 yılları arası, EBV saptama teknolojilerinde otomasyon, standardizasyon ve kantitatif analizin öne çıktığı bir dönem olmuştur. Bu dönemde protein ve RNA mikroarray (biyoçip) teknolojileri, büyük ölçekli popülasyon taramalarında ve çoklu patojenlerin eşzamanlı tespitinde yüksek verimli tarama aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır (Földes-Papp, et al., 2004; Duburcq et al., 2004). Eş zamanlı olarak, 2005 yılında ortaya çıkan yüksek verimli dizileme teknolojisi, Sanger yönteminin kısıtlamalarını aşarak milyonlarca nükleik asit molekülünün aynı anda analiz edilmesini sağlamış; EBV tüm genomunun yüksek hassasiyetle dizilenmesine ve klinik viral yük takibine imkân tanımıştır (Liu et al., 2011). Yine bu evrede, karmaşık laboratuvar ekipmanlarına ihtiyaç duymadan sabit sıcaklıkta hızlı nükleik asit replikasyonu sağlayan LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) ve RPA (Recombinase Polymerase Amplification) gibi izotermal amplifikasyon teknikleri geliştirilerek, özellikle kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde EBV DNA'sının hassas bir şekilde saptanmasının önü açılmıştır (Sun et al., 2025).

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pandemisinin yarattığı hızlı ve taşınabilir test ihtiyacı, 2019 sonrasında EBV tanı yöntemlerinde de bir teknoloji sıçramasına yol açmıştır. CRISPR/Cas sistemi (özellikle Cas12a ve Cas13a), izotermal amplifikasyon yöntemleriyle birleştirilerek ultra hassas, düşük maliyetli ve hasta başı test platformlarının geliştirilmesini sağlamıştır (Sun et al., 2025). Bu teknolojik genişlemeye paralel olarak yapay zekâ, makine öğrenimi ve derin öğrenme algoritmaları tanı süreçlerine entegre edilmiştir; PCR sonuçlarını otomatikleştiren

PCR.ai sistemi ve histopatolojik kesitlerden EBV enfeksiyonunu öngören derin öğrenme sınıflandırıcıları bunun en net örnekleridir (Muti et al.,2021; MacLean & Gunson 2024). Genomik, transkriptomik ve metabolomik gibi verileri birleştiren multi-omik yaklaşımlar, EBV ile konak immün sistemi arasındaki karmaşık etkileşimleri ve nazofarenks karsinomu gibi virüs kaynaklı tümörlerin patogenezini moleküler düzeyde aydınlatarak EBV teşhisini "akıllı ve bütüncül" yeni bir döneme taşımıştır (Sun et al., 2025).

Tedavi ve Koruma

Güncel klinik yaklaşımlar, immün sistemi normal bireylerde EBV tedavisinin destekleyici (istirahat, yeterli hidrasyonun sağlanması ve semptomatik ağrı-ateş kontrolü) nitelikte olduğunu; antiviral ajanlar ve kortikosteroidlerin rutin kullanımının önerilmediğini belirtmektedir (Sylvester et al.,2023). EBV ilişkili enfeksiyöz mononükleozda sistemik kortikosteroid kullanımının, viral saçılımı azaltmadığı ve hastalık süresini kısaltmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle kortikosteroid tedavisi rutinde önerilmemekte; yalnızca hava yolu obstrüksiyonu, ciddi trombositopeni veya otoimmün hemolitik anemi gibi komplikasyonların varlığında endike olmaktadır (Rafailidis et al.,2010; Páez-Guillán et al., 2025). Çocuklarda steroid tedavisinin enfeksiyöz mononükleoza bağlı hepatit seyrini etkileyip etkilemediğini araştıran bir çalışmada, steroid uygulanan hastalarda hastalığın ilk haftasında karaciğer enzim aktivitesinin steroid almayanlara kıyasla daha düşük seyrettiği saptanmıştır (Rutkowska & Pokorska-Śpiewak, 2023).

Asiklovir ve valasiklovir başta olmak üzere çeşitli antiviral ajanların orofarenks düzeyinde EBV saçılımını azaltsa da bu durumun klinik bir faydaya dönüşmediği bildirilmiştir. Bu nedenle, hafif seyreden enfeksiyöz mononükleoz vakalarında antiviral

kullanımı önerilmemekte; ancak EBV menenjiti, periferik nörit, hepatit veya hematolojik komplikasyonlar gibi ağır klinik tablolarda steroidlerle kombine edilerek değerlendirilebilmektedir (Pagano et al., 2018; Rafailidis et al.,2010)

İmmünsüprese bireylerde ciddi klinik tablolara yol açabilen EBV enfeksiyonlarında semptomatik tedavi, bağışıklık desteği ve ağır vakalarda IVIG uygulamasını içerirken; transplant alıcılarında gelişen EBV ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalık birinci basamak tedavisinde immünosupresyonun azaltılması ve rituksimab kullanımı benimsenmektedir. Rituksimab tedavisine yanıt vermeyen veya dirençli olan hematopoetik kök hücre transplantasyonu ve solid organ nakli alıcılarında ise EBV'ye özgü T-hücrelerinin adoptif transferi, alternatif tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır (Pociupany et al., 2024; Tischer-Zimmermann et al., 2023).

EBV'ye karşı henüz onaylı bir aşı bulunmamaktadır; bu nedenle birincil korunma stratejileri virüsün bulaş yollarının kesintiye uğratılmasına odaklanmaktadır. Tükürük yoluyla bulaşın önlenmesi amacıyla kişisel eşyaların ve içeceklerin paylaşılmaması, enfekte bireylerle yakın fiziksel temastan kaçınılması önerilmektedir (Sylvester et al.,2023).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü tarafından yürütülen Faz 1 aşı çalışmalarında 18-29 yaş arası 40 sağlıklı yetişkine üç doz uygulanan ferritin bazlı gp350 nanopartikül aşısının, EBV seronegatif katılımcılarda gp350 bağlama titresini 210. güne kadar 40 kat artırdığı ve 540 günlük takipte hiçbirinde EBV enfeksiyonu görülmediği bildirilmiştir (Zhong et al., 2024; Durkee-Shock et al.,2026). EBV gp350 glikoproteinini hedef alan bir aşı adayının Faz 2 klinik çalışmasında, aşının enfeksiyöz mononükleoz insidansını %78 oranında azalttığı saptanmıştır (Maple et al.,2022). Aşı etkinliğini daha da artırmak amacıyla, tek antijen yerine gH/gL, gB ve gp350 kombinasyonlarının kullanılmasının çok daha güçlü ve sinerjistik bir

EBV nötralizan aktivite sağladığı gösterilmiş olup, bu doğrultuda dört farklı mRNA içeren mRNA-1189 aşı adayının Faz 1 klinik çalışması da halen devam etmektedir (Cui & Snapper, 2021; Zhong et al., 2024).

Kaynakça

Arman D. Epstein-Barr virüs. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2. baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2002. 1197-201

Ba abdullah, M. M., Palermo, R. D., Palser, A. L., Grayson, N. E., Kellam, P., Correia, S., ... & White, R. E. (2017). Heterogeneity of the Epstein-Barr virus (EBV) major internal repeat reveals evolutionary mechanisms of EBV and a functional defect in the prototype EBV strain B95-8. Journal of virology, 91(23), 10-1128.

Cao, Y., Xie, L., Shi, F., Tang, M., Li, Y., Hu, J., ... & Bode, A. M. (2021). Targeting the signaling in Epstein–Barr virus-associated diseases: mechanism, regulation, and clinical study. Signal transduction and targeted therapy, 6(1), 15.

Chen, H. S., Lu, F., & Lieberman, P. M. (2013). Epigenetic regulation of EBV and KSHV latency. Current opinion in virology, 3(3), 251-259.

Cui, X., & Snapper, C. M. (2021). Epstein Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases. Frontiers in immunology, 12, 734471.

Damania, B., Kenney, S. C., & Raab-Traub, N. (2022). Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. Cell, 185(20), 3652-3670.].

Duburcq, X., Olivier, C., Malingue, F., Desmet, R., Bouzidi, A., Zhou, F., ... & Melnyk, O. (2004). Peptide− protein microarrays for the simultaneous detection of pathogen infections. Bioconjugate chemistry, 15(2), 307-316.

Durkee-Shock, J., Nguyen, H., Vostal, A. C., Hunsberger, S., Grieco, M. C., Gangler, K., ... & Cohen, J. I. (2026, January). 182.

Progress towards an EBV vaccine: Results of a Phase I, First-In-Human EBV gp350 Ferritin Nanoparticle Vaccine Candidate adjuvanted with Matrix-M®. In Open Forum Infectious Diseases (Vol. 13, No. Supplement_1, pp. ofaf695-061). US: Oxford University Press.

Epstein, M., Achong, B., Barr Y. Vırus Partıcles In Cultured Lymphoblasts From Burkıtt's Lymphoma. Lancet. 1964 Mar 28;1(7335):702-3. doi: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7.

Fan, H., & Gulley, M. L. (2001). Molecular Methods for Detecting Epstein-Barr Virus (Part I) In Situ Hybridization to Epstein-Barr Virus-Encoded RNA (EBER) Transcripts. In Molecular Pathology Protocols (pp. 301-311). Totowa, NJ: Humana Press.

Földes-Papp, Z., Egerer, R., Birch-Hirschfeld, E., Striebel, H. M., Demel, U., Tilz, G. P., & Wutzler, P. (2004). Detection of multiple human herpes viruses by DNA microarray technology. Molecular Diagnosis, 8(1), 1-9.

Gruhne, B., Sompallae, R., Marescotti, D., Kamranvar, S. A., Gastaldello, S., & Masucci, M. G. (2009). The Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(7), 2313-2318.

Gulley, M. L. (2001). Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. The Journal of molecular diagnostics, 3(1), 1-10.

Guo, R., Jiang, C., Zhang, Y., Govande, A., Trudeau, S. J., Chen, F., ... & Gewurz, B. E. (2020). MYC controls the Epstein-Barr virus lytic switch. Molecular cell, 78(4), 653-669.

Henle G., Henle W., Diehl V. Relation of burkitt's tumor-associated herpes-ytpe virus to infectious mononucleosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1968;59:94–101. doi: 10.1073/pnas.59.1.94.

Huang, W., Bai, L., & Tang, H. (2023). Epstein-Barr virus infection: the micro and macro worlds. Virology Journal, 20(1), 220.

Katz BZ. Epstein-Barr Virus (Mononucleosis and Lymphoproliferative Disorders). Fifth Edit. Vol. 1, Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2018. 1088-1095.e4 p

Kimura H, Ito Y, Suzuki R, Nishiyama Y. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease. Rev Med Virol. 2008;18(5):305-319. doi:10.1002/rmv.582

Levy J.A., Henle G. Indirect immunofluorescence tests with sera from African children and cultured Burkitt lymphoma cells. J. Bacteriol. 1966;92:275–276. doi: 10.1128/jb.92.1.275-276.1966.

Liu, P., Fang, X., Feng, Z., Guo, Y. M., Peng, R. J., Liu, T., ... & Zeng, Y. X. (2011). Direct sequencing and characterization of a clinical isolate of Epstein-Barr virus from nasopharyngeal carcinoma tissue by using next-generation sequencing technology. Journal of virology, 85(21), 11291-11299.

MacLean, A. R., & Gunson, R. (2024). Automation and standardisation of a quantitative multiplex PCR assay using PCR. Ai. Journal of Virological Methods, 329, 114981.

Maple, P. A., Ascherio, A., Cohen, J. I., Cutter, G., Giovannoni, G., Shannon-Lowe, C., ... & Gran, B. (2022). The potential for EBV vaccines to prevent multiple sclerosis. Frontiers in neurology, 13, 887794.

Möhl, B. S., Chen, J., Sathiyamoorthy, K., Jardetzky, T. S., & Longnecker, R. (2016). Structural and mechanistic insights into

the tropism of Epstein-Barr virus. Molecules and cells, 39(4), 286-291.

Murata T. Epstein-Barr virus: the molecular virology and the associated diseases. Fujita Med J. 2023 May;9(2):65-72. doi: 10.20407/fmj.2022-018. Epub 2022 Oct 28. PMID: 37234394; PMCID: PMC10206890.

Murray PG, Young LS. Epstein-Barr virus infection: basis of malignancy and potential for therapy. Expert Rev Mol Med. 2001;3(28):1-20. Published 2001 Nov 15. doi:10.1017/S1462399401003842

Muti, H. S., Heij, L. R., Keller, G., Kohlruss, M., Langer, R., Dislich, B., ... & Kather, J. N. (2021). Development and validation of deep learning classifiers to detect Epstein-Barr virus and microsatellite instability status in gastric cancer: a retrospective multicentre cohort study. The Lancet Digital Health, 3(10), e654-e664.

Old L.J., Boyse E.A., Oettgen H.F., Harven E.D., Geering G., Williamson B., Clifford P. Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured burkitt's lymphoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966;56:1699–1704. doi: 10.1073/pnas.56.6.1699.

Páez-Guillán, E. M., Campos-Franco, J., Alende, R., & González-Quintela, A. (2025). Are corticosteroids safe in adolescent and adult patients with infectious mononucleosis? A retrospective cohort study. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.), 43(1), 10-16.

Pagano, J. S., Whitehurst, C. B., & Andrei, G. (2018). Antiviral drugs for EBV. Cancers, 10(6), 197.

Pociupany, M., Snoeck, R., Dierickx, D., & Andrei, G. (2024). Treatment of Epstein-Barr Virus infection in

immunocompromised patients. Biochemical Pharmacology, 225, 116270.

Prabhu, S. R., & Wilson, D. F. (2016). Evidence of Epstein-Barr virus association with head and neck cancers: a review. Journal of the Canadian Dental Association, 82, 1-11.

Rafailidis, P. I., Mavros, M. N., Kapaskelis, A., & Falagas, M. E. (2010). Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. Journal of clinical virology, 49(3), 151-157.

Rutkowska, M., & Pokorska-Śpiewak, M. (2023). The influence of steroid therapy of complications of infectious mononucleosis on the course of Epstein-Barr virus hepatitis. Clinical and experimental hepatology, 9(4), 375-385.

Sylvester, J. E., Buchanan, B. K., & Silva, T. W. (2023). Infectious mononucleosis: rapid evidence review. American Family Physician, 107(1), 71-78.

Sumaya, C. V., & Ench, Y. (1986). Epstein-Barr virus infections in families: the role of children with infectious mononucleosis. Journal of Infectious Diseases, 154(5), 842-850.

Sun, Y., Ling, S., Tang, D., Yang, M., & Shen, C. (2025). Advances in Epstein–Barr virus detection: from traditional methods to modern technologies. Viruses, 17(8), 1026.

Tischer-Zimmermann, S., Bonifacius, A., Santamorena, M. M., Mausberg, P., Stoll, S., Döring, M., ... & Eiz-Vesper, B. (2023). Reinforcement of cell-mediated immunity driven by tumor-associated Epstein-Barr virus (EBV)-specific T cells during targeted B-cell therapy with rituximab. Frontiers in Immunology, 14, 878953.

Tsao, S. W., Tsang, C. M., To, K. F., & Lo, K. W. (2015). The role of Epstein–Barr virus in epithelial malignancies. The Journal of pathology, 235(2), 323-333.

Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. Viruses. 2023 Mar 9;15(3):714. doi: 10.3390/v15030714. PMID: 36992423; PMCID: PMC10056551.

Zaremba, A., Zaremba, P., & Zahorodnia, S. (2025). A thorough insight into the life cycle of the Epstein-Barr virus. From the molecular to the organismal level. Current Research in Microbial Sciences, 100505.

Zhao, M., Nanbo, A., Sun, L., & Lin, Z. (2019). Extracellular vesicles in Epstein-Barr virus' life cycle and pathogenesis. Microorganisms, 7(2), 48.

Zhong, L., Zhao, Q., Zeng, M. S., & Zhang, X. (2024). Prophylactic vaccines against Epstein–Barr virus. The Lancet, 404(10455), 845.

Zur Hausen H., Schulte-Holthausen H., Klein G., Henle W., Henle G., Clifford P., Santesson L. (1970). EBV DNA in biopsies of burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. Nature, 228, 1056–1058.

BÖLÜM 3

HEPATİT B VİRÜSÜ

ÖZLEM ERKOÇ GÜLERYÜZ [1]

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesi içerisinde yer alan DNA yapısında bir virüstür (Jeng et al., 2023). Viral hepatitin en sık etkeni olan HBV, dünya genelinde kronik karaciğer hastalığı, siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Asandem et al., 2024).

HBV enfeksiyonuna karşı etkili ve güvenilir aşılar mevcut olmasına rağmen, özellikle hastalığın sık görüldüğü bölgelerde aşılama oranlarının yetersiz kalması, aşının erişilebilirliği, temin edilebilirliği ve maliyetine ilişkin sorunlar nedeniyle yeni enfeksiyonların görülmeye devam ettiği bildirilmektedir (Pattyn et al., 2021). Bununla birlikte, aşılama yalnızca duyarlı bireylerde koruyucu etki sağlamakta olup, mevcut enfeksiyonu bulunan kişiler üzerinde tedavi edici bir rol üstlenmemektedir. Bu nedenle hepatit B enfeksiyonunun eradikasyonu, etkili aşılama programlarının yanı sıra enfekte bireylerin erken tanı, uygun takip ve etkin tedavi süreçleri ile desteklenmesini gerektirmektedir. Dünya Sağlık

[1]Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Kırşehir Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Mikrobiyoloji, Orcid: 0009-0006-9009-4558

Örgütü (DSÖ), 2016 yılında viral hepatitlere yönelik küresel sağlık stratejisi kapsamında, 2030 yılına kadar yeni enfeksiyon insidansında %90 ve hastalığa bağlı mortalitede %65 oranında azalma hedefi belirlemiştir (WHO, 2016). Bu hedeflere ulaşılabilmesi için sürveyans sistemlerinin güçlendirilmesi, erken tanı olanaklarının artırılması, klinik yönetim süreçlerinin iyileştirilmesi ve aşılama hizmetlerinin yaygınlaştırılması kritik önem taşımaktadır. Ayrıca, virüsün moleküler biyolojisinin ve konak hücre ile etkileşim mekanizmalarının ayrıntılı biçimde ortaya konması, daha etkili antiviral tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır (Asandem et al., 2024).

Virüs Yapısı ve Genom

HBV, Hepadnaviridae ailesi içinde yer alan Orthohepadnavirus cinsine ait, zarflı ve kısmen çift sarmallı DNA yapısına sahip bir virüstür. Virüs, zarf proteinlerinde sunulan antijenik epitoplara göre adr, adw, ayr ve ayw olmak üzere dört ana serotipe ayrılır. Genotip olarak da günümüzde, dizi farklılığı %8'den fazla olan A'dan J'ye kadar en az 10 HBV genotipi tanımlanmıştır (Kramvis, 2014). Ayrıca %4–8 arasında farklılık gösteren çok sayıda subgenotip de bulunmaktadır. Bu genotipler kendilerine özgü coğrafi dağılım göstermekte ve enfeksiyonun seyrinde farklılıklar oluşturabilmektedir (Buti et al., 2005). HBV genotiplerinin klinik önemi tam olarak netleşmemiştir. Ancak Asya'da yapılan çalışmalar, genotip C'nin genotip B'ye kıyasla daha yüksek hepatoselüler karsinom (HSK) riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, birçok çalışma genotip A ile enfekte hastalarda pegile interferon alfa tedavisi sonrasında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) seroklirens olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmektedir (Buster et al., 2008; Lin & Kao, 2017; Viganò et al., 2018).

HBV ile enfekte bireylerin serumunda genellikle üç tip virion partikülü gözlenmektedir. Enfeksiyöz virion, diğer adıyla Dane partikülü, yaklaşık 42–45 nm çapında olup, lipid zarf içerisine gömülü HBsAg'den oluşan dış yapıya sahiptir ve nükleik asit materyaline bağlı bir ters transkriptaz enzimi içeren viral nükleokapsidi çevrelemektedir (Liang, 2009).

Bunun dışında, viral DNA içermeyen ve enfeksiyöz özellik göstermeyen, filamentöz ve küresel morfolojide iki farklı subviral partikül (SVP) tipi de bulunmaktadır. Her iki yapı da konak hücre kaynaklı lipid membrana gömülü HBsAg içermektedir (Ganem, 1991). Bu partiküller, HBV zarf proteinlerinin büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olmak üzere üç farklı formunu içerebilmektedir. Söz konusu yüzey proteinleri ortak bir C-terminal bölgeye sahiptir. Özellikle L proteininin pre-S1 bölgesinde bulunan fonksiyonel alanın, konak hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime girdiğini gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur (Asandem et al., 2024).

HBV genomu; P, preC/C, S ve X olarak adlandırılan ve birbiri üzerine çakışan dört temel açık okuma çerçevesinden (*open reading frame*, ORF) meydana gelmektedir. Bu genetik organizasyon kapsamında P geni, viral replikasyonda anahtar rol oynayan ve ters transkriptaz aktivitesi gösteren polimeraz enzimini kodlarken; S geni, virion ile subviral partiküllerin zarf yapısını oluşturan HBsAg proteinlerinin sentezini sağlar. preC/C geni ise alternatif translasyon ürünleri aracılığıyla iki farklı yapısal bileşeni ifade eder. C bölgesinden viral nükleokapsidi oluşturan core antijeni (HBcAg) sentezlenirken, preC/C dizisinden işlenerek dış ortama salınan ve aktif viral replikasyonun serolojik bir göstergesi kabul edilen e antijeni (HBeAg) meydana gelir. Son olarak X geni, viral gen transkripsiyonunun transaktivasyonunda ve konak hücresi içi sinyal yolaklarının düzenlenmesinde kofaktör olarak görev yapan HBx proteinini kodlamaktadır (Seeger & Mason, 2000; Nguyen et al., 2008). Günümüzde özellikle HBx proteininin HSK

gelişimindeki karsinojenik etkisi iyi tanımlanmış olup, HBV ile ilişkili hepatokarsinogenez sürecinde önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (Seeger & Mason, 2000; Yang et al., 2021; Zhang et al., 2021).

Bulaş Yolları ve Epidemiyoloji

2019 yılında dünya genelinde yaklaşık 296 milyon kişinin HBsAg pozitif olduğu ve kronik hepatit B enfeksiyonunun küresel prevalansının yaklaşık %3,5 olduğu bildirilmiştir (WHO, 2021). HBsAg pozitifliği ve kronik hepatit B enfeksiyonu prevalansı dünya genelinde bölgelere göre belirgin farklılıklar göstermektedir (GBD, 2022). Tüm ülkelerde, özellikle yenidoğan döneminde uygulanan rutin aşılama programlarının etkisiyle, akut enfeksiyon insidansı ve kronik HBV enfeksiyonu prevalansında, özellikle çocuklar ve genç erişkinlerde belirgin bir azalma gözlenmiştir (Thomas, 2019). Bununla birlikte, yetişkinlerde düşük aşılama oranları ve opioid kullanımındaki artış nedeniyle, Amerika Birleşik Devletleri gibi yüksek gelirli ülkelerde dahi akut HBV enfeksiyonu insidansında artışa yol açan salgınlar bildirilmektedir (Iqbal et al., 2015). Ayrıca, orta ve yüksek endemisiteye sahip ülkelerden gerçekleşen göçler nedeniyle, düşük endemisiteye sahip ülkelerde kronik hepatit B prevalansının beklenen düzeyde azalmadığı düşünülmektedir (Ott et al., 2017; Wong et al., 2021).

HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı incelendiğinde, genotip A'nın Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Afrika'da; genotip B ve C'nin Doğu Asya'da; genotip D'nin Güney Avrupa, Orta Doğu, Hindistan ve Afrika'da; genotip E'nin Batı Afrika'da; genotip F ve H'nin ise Orta ve Güney Amerika'da yaygın olduğu görülmektedir (Liu & Kao, 2013). Diğer genotiplere ilişkin veriler ise sınırlıdır. Son yıllarda artan göç hareketleri, HBV genotiplerinin dağılımını etkilemiştir. Örneğin, Asya'da en sık görülen B ve C genotipleri, HBsAg pozitif Amerikalıların

%70'inden fazlasının Asya ülkelerinden göç etmiş olması nedeniyle artık ABD'de baskın hale gelmiştir (Ghany et al., 2015).

Çevresel koşullara oldukça dayanıklı bir yapıya sahip olan virüs, dış ortamda en az yedi gün boyunca canlılığını ve enfeksiyöz kapasitesini koruyabilmekte; bu doğrultuda İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü'ne (HIV) kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bir bulaştırıcılık sergilemektedir. HBV, bağışıklığı bulunmayan duyarlı bireylere kan, semen ve tükürük gibi enfekte vücut sıvılarıyla gerçekleşen perkütanöz ya da mukozal temas yoluyla bulaşmaktadır (Viganò et al., 2018; Terrault et al., 2018). Virüsün en yaygın bulaşma yolları; korumasız cinsel ilişki, doğum sırasında anneden bebeğe geçiş (perinatal), özellikle çocuklarda aile içi yakın temas (horizontal) ve ortak enjektör kullanımıdır. HBsAg pozitif annelerin sütünde viral bileşenler tespit edilebilse de emzirme süreciyle bebeklere virüs iletiminin gerçekleştiğine dair kanıta dayalı bir bildirim bulunmamaktadır (Zhou et al., 2021).

HBV enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruplar arasında orta veya yüksek endemisite bölgelerinde doğan bireyler, damar içi madde kullanan kişiler, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, HIV enfeksiyonu olan bireyler ile HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri, ortak enjektör kullanan temaslıları ve aynı evde yaşayan kişiler bulunmaktadır (Terrault et al., 2018; Viganò et al., 2018).

Hepatit B enfeksiyonu olan bireyler, benzer bulaş yollarını paylaşan diğer virüslerle de koenfekte olabilir. Defektif bir virüs olan Hepatit D virüsü (HDV), yalnızca HBsAg pozitif bireyleri enfekte edebilmekte olup, dünya genelinde kronik hepatit B hastalarının yaklaşık %5'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Ayrıca, kronik hepatit B'li bireylerde Hepatit C virüsü (HCV) ile koenfeksiyon oranı %1–15, HIV ile koenfeksiyon oranı ise %1–2 arasında bildirilmektedir (Jeng et al., 2023).

Patogenez

HBV'nin hepatositlere giriş mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hücre içine alım sürecinde bazı özgül reseptörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle heparan sülfat proteoglikanlar (HSPG), sodyum taurokolat kotransport peptidi (NTCP) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), virüsün hücreye bağlanması ve internalizasyonunda görev alan başlıca reseptörlerdir (Iwamoto et al., 2019; Wang et al., 2019). NTCP'nin hepatositlerde eksprese edilmesi, HBV'nin belirgin hepatotropik özelliğini açıklamaktadır (Watashi & Wakita, 2015). Son yıllarda NTCP'yi hedef alan inhibitör ajanların geliştirilmesi, HBV tedavisinde umut verici yaklaşımlar arasında yer almaktadır (Kirstgen et al., 2020).

Virüs hücre içine girdikten sonra zarfını kaybederek nükleokapsidini sitoplazmaya bırakır ve ardından genom çekirdeğe taşınır (Yuen et al., 2018). Kısmen çift sarmallı DNA yapısındaki viral genom, viral polimeraz veya konak hücre onarım mekanizmaları aracılığıyla tamir edilerek kovalent kapalı halkasal DNA (cccDNA) formuna dönüştürülür. Bu yapı, HBV enfeksiyonunun sürekliliğinde merkezi rol oynayan stabil bir episomal formdur ve viral replikasyon için kalıcı bir şablon görevi görür. Ayrıca cccDNA'dan sentezlenen subgenomik RNA (sgRNA) viral proteinlerin üretiminde kullanılırken, pregenomik RNA (pgRNA) yeni viral genom sentezinin temelini oluşturmaktadır (Lamontagne et al., 2016). pgRNA, viral polimeraz ile birlikte nükleokapsid içerisine alınır ve burada ters transkripsiyon ile önce negatif zincirli DNA'ya, ardından relaks halkasal DNA (rcDNA) formuna dönüştürülür. Oluşan nükleokapsidler ya yeniden çekirdeğe taşınarak cccDNA havuzunu artırmakta ya da endoplazmik retikulum ve golgi sistemi aracılığıyla zarf kazanarak yeni virionlar şeklinde hücre dışına salınmaktadır (Grimm et al., 2011).

Enfeksiyon sürecinde tetiklenen hücresel ve immünolojik değişiklikler, patogenezi ilerleterek hastalarda karaciğer hasarı, fibrozis ve HSK gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Dandri & Petersen, 2016). HBV enfeksiyonunda karaciğer hasarının temel sorumlusunun immün sistem olduğu kabul edilmektedir. Viral klirensin sağlanması amacıyla başlatılan HBV'ye özgü T hücre yanıtının düzensizleşmesi, karaciğer hasarının başlıca nedenidir. Hem doğal (innate) hem de kazanılmış (adaptif) immün yanıt, karaciğer patolojisi ve viral temizlenmede önemli rol oynamaktadır. HBV enfeksiyonunda doğal immün yanıt hakkında bilgiler sınırlı olup, geçmişte HBV'nin doğal immün yanıtı tetiklemediği düşünülmekteydi (Ait-Goughoulte et al., 2010). Ancak bazı çalışmalar, HBV ile ilişkili karaciğer inflamasyonunda polimorfonükleer hücrelerin rol oynayabileceğini ve bunun sitokin üretimi ile diğer immün hücrelerin bölgeye çekilmesi yoluyla gerçekleşebileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, reaktif oksijen türlerinin salınımı ve mitokondriyel disregülasyon gibi hücresel stres yanıtları, enfekte hepatositlerde hücre ölümü sinyallerini başlatabilmektedir (Brenner et al., 2013). Ayrıca sentezlenen viral bileşenlerin ve konak süreçleriyle etkileşen spesifik viral proteinlerin de karaciğerdeki parankim hasarının şiddetini doğrudan etkilediği düşünülmektedir (Suhail et al., 2014).

Klinik ve Tanı

HBV'nin inkübasyon süresi 1–6 ay arasında değişmektedir. Akut enfeksiyonun klinik görünümü, asemptomatik seyirden (yaklaşık %70), yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık gibi nonspesifik semptomlarla seyreden semptomatik hepatite (yaklaşık %30) kadar değişiklik gösterebilir; ayrıca immün kompetan erişkinlerin %0,1–0,5'inde fulminan hepatit (ensefalopati ve koagülopati ile seyreden) de gelişebilmektedir (Aggarwal & Ranjan, 2004).

Akut HBV enfeksiyonunun tanısında HBsAg ve Anti-HBc IgM gibi serolojik belirteçler esastır, çünkü klinik semptomlar ve serum aminotransferazlarının yüksekliği akut hepatit B'yi diğer akut hepatit türlerinden ayırt etmek için yeterli değildir. Erken dönemde hastalarda HBsAg, Anti-HBc IgM ve HBeAg pozitifliği ile yüksek HBV DNA düzeyleri saptanır (Conners et al., 2023). İyileşme döneminde HBsAg saptanamaz hale gelir ve anti-HBs serokonversiyonu gelişir. HBsAg'nin kaybolduğu ancak anti-HBs'nin henüz saptanabilir düzeye ulaşmadığı "pencere döneminde" anti-HBc IgM akut veya yakın zamanda geçirilmiş HBV enfeksiyonunun tanısında önemli bir serolojik belirteçtir (Conners et al., 2023; Jeng et al., 2023). İyileşme sonrasında hastalarda Anti-HBs ve Anti-HBc IgG pozitif kalır; HBV DNA dolaşımda saptanamaz, ancak karaciğerde persiste olabilir (Jeng et al., 2023).

Kronik HBV enfeksiyonu, HBsAg'nin 6 aydan uzun süre kalıcı pozitifliği ve buna eşlik eden Anti-HBc IgG pozitifliği ile tanımlanır. Erken fazda HBeAg ve yüksek HBV DNA düzeyleri saptanırken, daha sonraki fazlarda Anti-HBe pozitifliği ve değişken HBV DNA düzeyleri görülür (Schillie et al., 2018; Jeng et al., 2023).

HBsAg pozitif hastaların %10'undan azında Anti-HBs'nin eş zamanlı pozitifliği bildirilmiştir, bu hastaların takip ve tedavisi diğer HBsAg pozitif hastalarla benzer şekilde yönetilmelidir (Lee et al., 2020).

HBsAg düzeyleri, HBeAg pozitif hastalarda genellikle daha yüksek olup çoğu zaman 1000 IU/mL'nin üzerindedir; HBeAg negatif hastalarda ise 10 IU/mL ile ≥1000 IU/mL arasında değişkenlik gösterebilir. Tedavi almayan hastalarda HBsAg düzeyinin izlenmesinin amacı, HBV DNA düzeyi 2000 IU/mL'nin altında olan, HSK gelişme riski düşük ve HBeAg negatif kronik

hepatit B'ye geçiş olasılığı az olan inaktif taşıyıcıların belirlenmesidir (Liaw, 2019).

İzole Anti-HBc pozitifliği saptanan vakalar klinik olarak farklı durumları temsil edebilir. Bu tablo sıklıkla, spontan HBsAg kaybı gelişmiş kronik HBV (okült/gizli HBV) varlığını ya da özellikle endemik bölgeler ile HIV/HCV koenfeksiyonlu yüksek riskli gruplarda zamanla anti-HBs titrelerinin düşmesiyle seyreden geçirilmiş HBV enfeksiyonunu yansıtmaktadır (CDC, 2008; Conners et al., 2023). Daha az sıklıkla ise testin yalancı pozitifliğine veya Anti-HBc IgM pozitifliğinin eşlik ettiği erken akut enfeksiyon dönemine işaret eder (Conners et al., 2023).

Serum HBV DNA düzeyinin kantitatif ölçümü, HBV replikasyon durumunun değerlendirilmesi, tedavi kararlarının yönlendirilmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde temel bir belirteçtir; ayrıca siroz ve HSK riskini öngörebilir (Iloeje et al., 2006; Chen et al., 2006). Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonu sırasında HBV DNA düzeyleri belirgin değişkenlik gösterebilir (<10 IU/mL ile >10^9 IU/mL arasında); bu nedenle seri ölçümler, hastalık yönetimi ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir (Jeng et al., 2023).

Tedavi ve Kontrol Stratejileri

Günümüzde hepatit B enfeksiyonu için kesin kür sağlayan bir tedavi bulunmamakta olup, mevcut tedavi seçenekleri esas olarak viral yükü baskılayarak karaciğer hasarını en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonu çoğu zaman yaşam boyu sürebilen bir enfeksiyon niteliği taşımaktadır. Buna karşın akut enfeksiyon olgularında bağışıklık sistemi virüsü tamamen temizleyebilmektedir. HBV'ye karşı geliştirilen yüksek etkinlikteki aşı, küresel kontrol programlarının en önemli bileşenlerinden birini oluşturmaktadır (WHO, 2021).

Akut hepatit B enfeksiyonu genellikle tedavi gerektirmez ve erişkin hastaların büyük çoğunluğunda enfeksiyon spontan olarak geriler. Bununla birlikte, olguların %1'inden daha azında (immünsüpresif veya fulminan hepatit gelişen hastalar gibi) erken antiviral tedavi gerekli olabilmektedir (CDC, 2017). Serumda aminotransferaz düzeyleri kalıcı olarak yüksek seyreden, yani karaciğer hasarı belirteci bulunan kronik enfekte bireylerde, siroz ve HSK riskini azaltmak amacıyla tedavi gerekli olabilir (Lai & Yuen, 2007). Kronik HBV enfeksiyonunda tedavi süresi kullanılan antiviral ajana göre değişmektedir. Pegile interferon alfa (PEG-IFNα) tedavisi sınırlı süreli olup genellikle 48 hafta uygulanırken, tenofovir veya entekavir gibi nükleoz(t)id analoglarıyla tedavi uzun süreli olarak sürdürülmekte ve tedavinin sonlandırılması hastanın virolojik, serolojik ve klinik özelliklerine göre değerlendirilmektedir (EASL, 2025).

Tedavide kullanılan ilaçlar arasında lamivudin, adefovir, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid, telbivudin ve entekavir gibi antiviral ajanlar ile interferon alfa/pegile interferon alfa gibi immün sistem modülatörleri yer almaktadır (WHO, 2015; EASL, 2017). Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde yüksek antiviral etkinliğe ve yüksek genetik direnç bariyerine sahip nükleoz(t)id analogları tercih edilmektedir. Bu amaçla entekavir, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid başlıca tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (EASL, 2025). Bu ajanlar viral replikasyonu güçlü biçimde baskılayarak serum HBV DNA düzeylerinde belirgin azalma sağlamakla birlikte, hepatositlerde persiste eden cccDNA'yı tamamen ortadan kaldırmadıklarından çoğu hastada sterilizan kür sağlayamamaktadır (EASL, 2025; Revill et al., 2019). Bu durum, mevcut tedavilere ek olarak hedefe yönelik yeni ajanların geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca interferon temelli tedavilerin bazı HBV

genotiplerinde daha etkili olduğu bildirilmiştir (Man Cho & Choe, 2016).

HBV eliminasyonu, antiviral tedavinin kesilmesinden sonra HBV DNA düzeylerinin tamamen baskılanması, HBsAg kaybı ve anti-HBs antikorlarına serokonversiyon gelişmesi ile tanımlanmaktadır. HBsAg kaybı kritik öneme sahiptir; çünkü HBsAg düzeyleri, transkripsiyonel olarak aktif kovalent kapalı halkasal DNA (cccDNA) düzeylerinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle HBsAg'nin ortadan kalkması, virüsün büyük olasılıkla inaktive olduğunu göstermektedir (Alberti & Caporaso, 2011).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016 yılında belirlenen 2030 yılına kadar HBV eliminasyonu hedefinin gerçekleştirilmesinin zor olduğu düşünülmekle birlikte, tedavi geliştirme alanında önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Nitekim, 2010 yılında geliştirilme aşamasında üç preklinik ve 11 klinik faz ilacın bulunduğu bildirilirken, 2020 yılında farklı etki mekanizmalarına sahip 17 preklinik ve 32 klinik faz ilacın geliştirilmekte olduğu rapor edilmiştir (Block et al., 2021).

Hepatit D koenfeksiyonu bulunan olgularda tedavi seçenekleri daha sınırlı olup, 2020 yılına kadar spesifik bir tedavi bulunmamaktaydı. Ancak 2020 yılında Bulevirtid, European Medicines Agency (EMA) tarafından HDV tedavisi için onay almıştır. Bu ajan, HBsAg'nin NTCP reseptörüne bağlanmasını engelleyerek etki göstermekte ve pegile interferon alfa ile kombine kullanımda daha başarılı sonuçlar vermektedir (Ferenci et al., 2022).

Aşılama, HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur (WHO,2017; CDC,2021). Üç dozluk primer seri sonrasında koruyucu anti-HBs düzeyleri (≥10 mIU/mL), bebeklerin, çocukların ve genç erişkinlerin %95'inden fazlasında gelişirken, 60

yaş üzerindeki bireylerde ise bu oran yalnızca %60–75'tir (Jeng et al., 2023). Aşı etkinliğini azaltan faktörler arasında obezite, sigara kullanımı, genetik faktörler ve kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı ile diyabet gibi eşlik eden hastalıklar yer alır (Pattyn et al., 2021). Bebeklik döneminde HBV enfeksiyonu sonrası kronikleşme riskinin yüksek olması nedeniyle, evrensel bebek aşılaması (doğum dozu dahil) kronik HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur (Muhoza et al., 2021).

2020 yılı itibarıyla dünya genelindeki ülkelerin %98'i evrensel bebek HBV aşılamasını benimsemiş ve üç-dört dozluk seri için kapsayıcılık oranı %83'e ulaşmıştır; ancak doğum dozunun zamanında uygulanma oranı hâlâ %50'nin altındadır (WHO,2021; Muhoza et al., 2021). Dünya genelinde 5 yaş altı çocuklarda kronik HBV enfeksiyonu prevalansı, aşılama öncesi dönemde yaklaşık %4,7 iken 2015 yılında %1,3'e gerilemiş ve 2019 yılında %1'in altına düşmüştür (WHO, 2017).

Birçok erişkin hâlâ duyarlı olduğundan, yüksek riskli gruplarda (birden fazla cinsel partneri olanlar, erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler ve intravenöz madde kullananlar) erişkin aşılaması gereklidir (WHO,2017; Pattyn et al.,2021). ABD'de 2022 yılında erişkin HBV aşılama önerileri genişletilmiş; 60 yaş altındaki tüm bireyler ile korunma talep eden 60 yaş ve üzerindeki bireyler kapsama alınmıştır (CDC,2022).

Anti-HBs düzeyleri zamanla azalsa da immün hafıza sayesinde aşılama sonrası koruyuculuğun 30 yıl veya daha uzun süre devam ettiği düşünülmektedir (WHO,2017; CDC,2021; Pattyn et al.,2021). Bu nedenle, sağlıklı ve tam aşılı çocuklarda ya da immün kompetan erişkinlerde rapel doz önerilmez. Ancak diyaliz hastalarında yıllık ölçümlerde anti-HBs düzeyi 10 mIU/mL'nin altına düşerse rapel doz önerilir (European Consensus Group on Hepatitis B Immunity, 2000).

Aşılama öncesinde HBV belirteçlerinin test edilmesi rutin olarak önerilmez ve aşılamaya engel oluşturmamalıdır. Ancak yüksek riskli gruplarda ve endemik bölgelerde yaşayan kişilerde aşılama öncesi test yapılması, enfekte bireylerin saptanarak uygun bakım almasını sağlayabilir (WHO,2017; CDC,2021; Pattyn et al.,2021).

Aşı sonrası anti-HBs testinin, aşı serisinin tamamlanmasından 1–2 ay sonra yapılması yalnızca aşıya yanıt verme olasılığı düşük veya maruziyet riski yüksek kişilerde (örneğin diyaliz hastaları, HBsAg pozitif annelerin bebekleri ve HBsAg pozitif kişilerin cinsel partnerleri) önerilir. Yanıt vermeyen kişilerde aynı aşının standart veya çift dozluk ikinci bir serisi uygulanabilir (WHO,2017; European Consensus Group on Hepatitis B Immunity, 2000).

HBV'ye karşı immün globulin (HBIG), genellikle ilk aşı dozu ile birlikte, HBsAg pozitif kişilerin biyolojik materyallerine maruz kalan bağışık olmayan bireylere, HBsAg pozitif annelerden doğan yenidoğanlara veya HBV ilişkili karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalara uygulanabilir (Terrault et al., 2018; WHO,2017).

Doğumda uygulanan pasif-aktif immünizasyon, anneden bebeğe geçişi (MTCT) önlemede yaklaşık %95 etkilidir (Nelson et al., 2014). Bu yaklaşım, tüm gebelerin HBsAg açısından taranmasını ve doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde bebeğe bir doz HBIG ile HBV aşısı uygulanmasının ardından üç dozluk aşılama serisinin tamamlanmasını içerir. Bebeklerde bağışıklığın doğrulanması için 9–15. aylar arasında anti-HBs testi yapılması önerilir (Terrault et al., 2018). HBV'nin anne sütü ile bulaştığına dair kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle gerekli koruyucu önlemler alındığında emzirme teşvik edilmeli ve engellenmemelidir (Terrault et al., 2018; Jeng et al., 2023).

Kaynaklar

Aggarwal, R., & Ranjan, P. (2004). Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *329*(7474), 1080–1086. https://doi.org/10.1136/bmj.329.7474.1080

Ait-Goughoulte, M., Lucifora, J., Zoulim, F., & Durantel, D. (2010). Innate antiviral immune responses to hepatitis B virus. Viruses, 2(7), 1394–1410. https://doi.org/10.3390/v2071394.

Alberti, A.,& Caporaso, N. (2011). HBV therapy: guidelines and open issues. Digestive and liver disease : officialjournal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 43 Suppl 1, S57–S63. https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60693-7.

Asandem, D. A., Segbefia, S. P., Kusi, K. A., & Bonney, J. H. K. (2024). Hepatitis B Virus Infection: A Mini Review. Viruses, 16(5), 724. https://doi.org/10.3390/v16050724.

Block, T. M., Chang, K. M., & Guo, J. T. (2021). Prospects for the Global Elimination of Hepatitis B. Annual review of virology, 8(1), 437–458. https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-062728.

Brenner, C., Galluzzi, L., Kepp, O., & Kroemer, G. (2013). Decoding cell death signals in liver inflammation. Journal of hepatology, 59(3), 583–594. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.033

Buster, E. H., Flink, H. J., Cakaloglu, Y., Simon, K., Trojan, J., Tabak, F., So, T. M., Feinman, S. V., Mach, T., Akarca, U. S., Schutten, M., Tielemans, W., van Vuuren, A. J., Hansen, B. E., & Janssen, H. L. (2008). Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. Gastroenterology, 135(2), 459–467. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.031.

Buti, M., Rodriguez-Frias, F., Jardi, R., & Esteban, R. (2005). Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 34 Suppl 1, S79–S82. https://doi.org/10.1016/s1386-6532(05)80015-0.

Centers for Disease Control and Prevention. (2008). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recommendations and Reports, 57*(RR-8), 1–20.

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). HBV FAQs for health professionals. https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm.

Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Viral hepatitis—Hepatitis B information*. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/.

Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Immunization schedule recommendations for ages 19 years or older, United States*. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html.

Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J., Jen, C. L., You, S. L., Lu, S. N., Huang, G. T., Iloeje, U. H., & REVEAL-HBV Study Group (2006). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA, 295(1), 65–73. https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65.

Conners, E. E., Panagiotakopoulos, L., Hofmeister, M. G., Spradling, P. R., Hagan, L. M., Harris, A. M., Rogers-Brown, J. S., Wester, C., & Nelson, N. P. (2023). Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations—United States,

2023. *MMWR Recommendations and Reports, 72*(1), 1–25. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7201a1.

Dandri, M.,& Petersen, J. (2016). Mechanism of Hepatitis B Virus Persistence in Hepatocytes and Its Carcinogenic Potential. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 62 Suppl 4(Suppl 4), S281–S288. https://doi.org/10.1093/cid/ciw023.

European Association for the Study of the Liver (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology, 67(2), 370–398. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021.

European Association for the Study of the Liver. (2025). EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology, 83*(2), 502–583. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.018

European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. (2000). Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *The Lancet, 355*(9203), 561–565.

Ferenci, P., Reiberger, T., & Jachs, M. (2022). Treatment of Chronic Hepatitis D with Bulevirtide-A Fight against Two Foes-An Update. Cells, 11(22), 3531. https://doi.org/10.3390/cells11223531.

Ganem D. (1991). Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. Current topics in microbiology and immunology, 168, 61–83. https://doi.org/10.1007/978-3-642-76015-0_4.

GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. (2022). Global burden of hepatitis B. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 7(9), 796–829. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00124-8.

Ghany, Marc G., Perrillo, R., Li, R., Belle, S. H., Janssen, H. L. A., Terrault, N. A., Janssen, R. S., Albrecht, J. K., Lau, D. T. Y.,

Wright, E. C., & Lok, A. S. F. (2015). HBV research network characteristics. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 13(1), 183–192. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.052.

Grimm, D., Thimme, R., & Blum, H. E. (2011). HBV life cycle and novel drug targets. Hepatology international, 5(2), 644–653. https://doi.org/10.1007/s12072-011-9261-3.

Iloeje, U. H., Yang, H. I., Su, J., Jen, C. L., You, S. L., Chen, C. J., & Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group (2006). Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology, 130(3), 678–686. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.016.

Iqbal, K., Klevens, R. M., Kainer, M. A., Baumgartner, J., Gerard, K., Poissant, T., Sweet, K., Vonderwahl, C., Knickerbocker, T., Khudyakov, Y., Xia, G. L., Roberts, H., & Teshale, E. (2015). Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 61(4), 584–592. https://doi.org/10.1093/cid/civ332.

Iwamoto, Masaya, Saso, W., Sugiyama, R., Ishii, K., Ohki, M., Nagamori, S., Suzuki, R., Aizaki, H., Ryo, A., Yun, J.-H., Park, S.-Y., Ohashi, H., Icard, V., Kusakabe, Y., Satoh, Y., Wakita, T., Tanaka, Y., Sureau, C., & Watashi, K. (2019). Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 116(17), 8487–8492. https://doi.org/10.1073/pnas.1811064116.

Jeng, W. J., Papatheodoridis, G. V., & Lok, A. S. F. (2023). Hepatitis B. *Lancet (London, England)*, *401*(10381), 1039–1052. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01468-4.

Kirstgen, M., Lowjaga, K. A. A. T., Müller, S. F., Goldmann, N., Lehmann, F., Alakurtti, S., Yli-Kauhaluoma, J., Glebe, D., & Geyer, J. (2020). Selective hepatitis B and D virus entry inhibitors from the group of pentacyclic lupane-type betulin-derived triterpenoids. Scientific reports, 10(1), 21772. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78618-2.

Kramvis, Anna. (2014). Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. Intervirology, 57(3–4), 141–150. https://doi.org/10.1159/000360947.

Lai, C. L.,& Yuen, M. F. (2007). The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. Annals of internal medicine, 147(1), 58–61. https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00010.

Lamontagne, R. J., Bagga, S., & Bouchard, M. J. (2016). Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. Hepatoma research, 2, 163–186. https://doi.org/10.20517/2394-5079.2016.05.

Lee, W. M., King, W. C., Schwarz, K. B., Rule, J., Lok, A. S. F., & HBRN Investigators (2020). Prevalence and clinical features of patients with concurrent HBsAg and anti-HBs: Evaluation of the hepatitis B research network cohort. Journal of viral hepatitis, 27(9), 922–931. https://doi.org/10.1111/jvh.13312.

Liang T. J. (2009). Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology (Baltimore, Md.), 49(5 Suppl), S13–S21. https://doi.org/10.1002/hep.22881.

Liaw Y. F. (2019). Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 16(10), 631–641. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0197-8.

Lin, C. L.,& Kao, J. H. (2017). Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. Best practice

& research. Clinical gastroenterology, 31(3), 249–255. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.010.

Liu, C. J.,& Kao, J. H. (2013). Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. Seminars in liver disease, 33(2), 97–102. https://doi.org/10.1055/s-0033-1345716.

Man Cho, S.,& Choe, B. H. (2016). Treatment strategies according to genotype for chronic hepatitis B in children. Annals of translational medicine, 4(18), 336. https://doi.org/10.21037/atm.2016.09.06.

Muhoza, P., Danovaro-Holliday, M. C., Diallo, M. S., Murphy, P., Sodha, S. V., Requejo, J. H., Wallace, A. S., & Mosser, J. F. (2021). Routine vaccination coverage—Worldwide, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 70*, 1495–1500.

Nelson, N. P., Jamieson, D. J., & Murphy, T. V. (2014). Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 3*(Suppl. 1), S7–S12.

Nguyen, D. H., Ludgate, L., & Hu, J. (2008). Hepatitis B virus-cell interactions and pathogenesis. Journal of cellular physiology, 216(2), 289–294. https://doi.org/10.1002/jcp.21416.

Ott, J. J., Horn, J., Krause, G., & Mikolajczyk, R. T. (2017). Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. Journal of hepatology, 66(1), 48–54. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.013.

Pattyn, J., Hendrickx, G., Vorsters, A., & Van Damme, P. (2021). Hepatitis B Vaccines. The Journal of infectious diseases, 224(12 Suppl 2), S343–S351. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa668.

Revill, P. A., Chisari, F. V., Block, J. M., Dandri, M., Gehring, A. J., Guo, H., Hu, J., Kramvis, A., Lampertico, P., Janssen, H. L. A., Levrero, M., Li, W., Liang, T. J., Lim, S.-G., Lu, F., Penicaud, M.-

C., Tavis, J. E., Thimme, R., Members of the ICE-HBV Working Groups, & ICE-HBV Stakeholders Group Chairs. (2019). A global scientific strategy to cure hepatitis B. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 4*(7), 545–558.

Schillie, S., Vellozzi, C., Reingold, A., Harris, A., Haber, P., Ward, J. W., & Nelson, N. P. (2018). Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports, 67*(1), 1–31. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1

Seeger, C.,& Mason, W. S. (2000). Hepatitis B virus biology. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR, 64(1), 51–68. https://doi.org/10.1128/MMBR.64.1.51-68.2000.

Suhail, M., Abdel-Hafiz, H., Ali, A., Fatima, K., Damanhouri, G. A., Azhar, E., Chaudhary, A. G., & Qadri, I. (2014). Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury. World journal of gastroenterology, 20(35), 12462–12472. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12462.

Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Jr, Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology (Baltimore, Md.), 67(4), 1560–1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800.

Thomas D. L. (2019). Global Elimination of Chronic Hepatitis. The New England journal of medicine, 380(21), 2041–2050. https://doi.org/10.1056/NEJMra1810477.

Viganò, M., Grossi, G., Loglio, A., & Lampertico, P. (2018). Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon?. Liver international: official journal of the International Association for

the Study of the Liver, 38 Suppl 1, 79–83. https://doi.org/10.1111/liv.13635.

Wang, J., Qu, B., Zhang, F., Zhang, C., Deng, W., Dao Thi, V. L., & Xia, Y. (2019). Stem Cell-Derived Hepatocyte-Like Cells as Model for Viral Hepatitis Research. Stem cells international, 2019, 9605252. https://doi.org/10.1155/2019/9605252.

Watashi, K., & Wakita, T. (2015). Hepatitis B virus and hepatitis D virus entry, species specificity, and tissue tropism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 5*(8), a021378. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021378.

Wong, Raymond J., Brosgart, Carol L., Welch, Stephanie, Block, Timothy M., Chen, Peter J., Cohen, Craig, Gish, Robert G., Gordon, Stuart C., Kim, William R., Lok, Anna S. F., Nguyen, Mindie H., Terrault, Norah A., & Lim, Joseph K. (2021). An updated assessment of chronic hepatitis B prevalence among foreign-born persons living in the United States. Hepatology, 74(2), 607–626. https://doi.org/10.1002/hep.31782.

World Health Organization. (2015). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/154590.

World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: Towards ending viral hepatitis. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177.

World Health Organization. (2017). *Hepatitis B vaccines: WHO position paper—July 2017*. *Weekly Epidemiological Record, 92*, 369–392.

World Health Organization. (2021). Hepatitis B. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.

Yang, S., Liu, Y., Feng, X., Wang, X., Wu, M., Gong, L., Shu, B., Lu, Q., & Dong, J. (2021). HBx acts as an oncogene and promotes the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma both in vivo and vitro. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 53(3), 360–366. https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.007.

Yuen, M. F., Chen, D. S., Dusheiko, G. M., Janssen, H. L. A., Lau, D. T. Y., Locarnini, S. A., Peters, M. G., & Lai, C. L. (2018). Hepatitis B virus infection. Nature reviews. Disease primers, 4, 18035. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.35.

Zhang, Yu, Yan, Q., Gong, L., Xu, H., Liu, B., Fang, X., Yu, D., Li, L., & Wei, T. (2021). C-terminal truncated HBx initiates hepatocarcinogenesis by downregulating TXNIP and reprogramming glucose metabolism. Oncogene, 40(6), 1147–1161. https://doi.org/10.1038/s41388-020-01589-y.

Zhou, M., Li, L., Han, L., Sun, F., & Yi, N. (2021). Breast-Feeding is Not a Risk Factor of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. International journal of general medicine, 14, 1819–1827. https://doi.org/10.2147/IJGM.S289804.

BÖLÜM 4

HEPATİT D VİRÜSÜ

ÖZLEM ERKOÇ GÜLERYÜZ[1]
UMUT YILMAZ[2]

Giriş

Hepatit D virüsü (HDV), RNA yapısında olup insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen en küçük hepatit virüsüdür. Güncel çalışmalar, bu virüsün Ribozyviria alemine bağlı Kolmioviridae ailesinin Deltavirüs cinsinin içerisinde sınıflandırılmasını önermektedir (EASL, 2023).

HDV enfeksiyonuna yapısal olarak defektif bir virüs neden olur. Virüs, kendi başına çoğalabilme yeteneğine sahip olmakla birlikte, olgun virüs oluşumu ve hücre dışına salınması için hepatit B virüsünün (HBV) varlığına ihtiyaç duyar. Bu nedenle HDV enfeksiyonu yalnızca HBV ile birlikte ortaya çıkar (Korkmaz et al., 2025).

[1] Uzm. Dr., Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Mikrobiyoloji, Orcid: 0009-0006-9009-4558, [2] Öğr. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Kiraz Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Orcid: 0000-0002-5793-5742

Sınıflandırma ve Virolojik Özellikler

HDV, yaklaşık 36 nm çapında küçük ve küresel bir virüstür (Lin et al., 1990; Wang et al., 1991). Viral genom, iç kısmında delta antijeni bulunan ve dış kısmı HBV yüzey antijenlerinden köken alan bir zarf ile çevrili, dairesel, tek sarmallı ve negatif polariteli bir RNA molekülünden oluşur (Lai, 1995; Casaca et al., 2011).

HDV'nin genomik RNA'sı yaklaşık 1700 nükleotidden meydana gelir ve yaklaşık 200 adet hepatit delta antijeni (HDAg) molekülü ile paketlenerek tek bir viral partikül oluşturur (Gudima et al., 2002). RNA molekülü içerisindeki yoğun baz eşleşmeleri nedeniyle genom, çift sarmallı çubuk benzeri bir yapı görünümü kazanır; bu yönüyle bitki patojenleri olan viroidlere dikkat çekici ölçüde benzerlik gösterir (Flores et al., 2012). Bununla birlikte, viroidlerden farklı olarak HDV genomu daha büyüktür; çünkü viroid RNA'ları genellikle 200–400 nükleotid uzunluğundadır. Ayrıca viroidler protein kodlama kapasitesine sahip değilken, HDV kendi HDAg antijenini kodlayabilir ve çoğalabilmek için HBV'ye gereksinim duyar (Flores et al., 2012).

Viral zarf, genomu ve Hepatit D antijenini çevreler ve HBV'nin üç yüzey antijeninden oluşur. Bunlar küçük HBsAg (S-HBsAg), orta HBsAg (M-HBsAg) ve büyük HBsAg (L-HBsAg) dir.

HDV genomu ayrıca yaklaşık 80–100 nükleotid uzunluğunda bir ribozim bölgesi kodlayarak kendi kendine bölünebilme (self-cleavage) özelliği gösterir. Yüksek GC nükleotid içeriği ve rolling-circle (çembersel yuvarlanma) replikasyon mekanizması nedeniyle HDV, hayvan virüsleri arasında oldukça özgün bir yapıya sahiptir (Dastgerdi et al., 2012). Çoğu RNA virüsünün aksine, HDV genomunu çoğaltmak için kendi replikazını veya RNA'ya bağımlı RNA polimerazını kodlamaz. Bunun yerine, konak hücrenin DNA'ya bağımlı RNA polimerazlarını kullanır.

HDV'nin genomik RNA'sı negatif polaritede olduğundan, replikasyon sırasında dairesel genomik RNA, dairesel tamamlayıcı anti-genomik RNA ve lineer anti-genomik RNA olmak üzere üç farklı RNA formu oluşur. Bu süreç rolling-circle mekanizması ile gerçekleşir. Bu mekanizma, hücresel RNA polimerazları kullanılarak dairesel genomun çok sayıda kopyasının tek yönlü olarak sentezlenmesini sağlar (Huang & Lo, 2010).

Lineer poliadenillenmiş anti-genomik RNA, mesajcı RNA (mRNA) olarak görev yapar ve HDAg sentezinde kullanılır. HDV, yalnızca iki izoformu bulunan tek bir HDAg proteinini kodladığından, protein kodlama kapasitesi oldukça sınırlıdır. Bu nedenle yaşam döngüsü için gerekli olan transkripsiyon, replikasyon, posttranskripsiyonel değişiklikler ve translasyonel modifikasyonlar gibi temel süreçleri gerçekleştirebilmek için konak hücre mekanizmalarını ve hücresel proteinleri kullanır (Sikora et al., 2009; Greco-Stewart & Pelchat, 2010).

HDV enfeksiyonu daima HBV ile birliktedir ve koenfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde ortaya çıkmaktadır. HDV ile enfekte bireylerde HBV replikasyonu, mekanizması tam olarak aydınlatılamamış bir şekilde baskılanırken, HDV hepatositler içerisinde oldukça yüksek düzeylerde çoğalmaya devam edebilir (Korkmaz et al., 2025).

Patogenez

HDV replikasyonu yalnızca karaciğer dokusunda gerçekleştiğinden, enfeksiyona bağlı patolojik değişiklikler esas olarak bu organla sınırlı kalmaktadır. HDV enfeksiyonunda gelişen karaciğer hasarının büyük ölçüde immün mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı kabul edilmekle birlikte, deneysel olarak enfekte edilmiş şempanzelerde elde edilen erken dönem bulgular, özellikle primer enfeksiyon sürecinde virüsün hepatositler üzerinde

doğrudan sitopatik etki gösterebileceğini düşündürmüştür (Canese et al., 1984; Tseligka et al., 2021).

Akut hepatit D olgularında, enfekte hepatositlerde küçülmüş eozinofilik sitoplazma, piknotik çekirdek yapısı ve belirgin dejeneratif değişiklikler gözlenmiş, buna karşın karaciğer parankiminde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun sınırlı olduğu bildirilmiştir. Bu histopatolojik görünüm, doğrudan sitopatik hepatoselüler hasarı desteklemektedir. Söz konusu bulgular hem hücre kültürü çalışmalarında hem de insan temelli araştırmalarda ortaya konmuştur (Lefkowitch et al., 1987). Ayrıca, HDAg'nin küçük izoformunun bu doğrudan hücresel hasarda rol oynadığı ileri sürülmektedir (Cole et al., 1991). Bununla birlikte, enfekte hepatositlerin çevresinde inflamatuvar hücrelerin saptanması ve hastaların serumlarında çeşitli otoantikorların gösterilmesi, karaciğer hasarının esas olarak immün aracılı mekanizmalarla geliştiğini desteklemektedir. Ayrıca, HDV varlığında HBV replikasyonunun çoğu zaman baskılanması nedeniyle, gelişen karaciğer hasarının ağırlıklı olarak HDV kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Akut ve kronik HDV enfeksiyonu sırasında immün yanıtın niteliği ve şiddetinin değişkenlik göstermesi, hastalığın klinik seyrindeki farklılıkların başlıca nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Casey et al., 2006; Fiedler & Roggendorf, 2006). Virüsün eliminasyonunda temel rolü sitotoksik T lenfositler üstlenmekte olup, bu hücreler HDV ile enfekte hepatositleri hedef alarak viral klirensi sağlamaktadır. Buna karşılık, viral epitopların sınırlı düzeyde tanınmasına bağlı gecikmiş veya yetersiz immün yanıtın, enfeksiyonun persiste etmesine ve kronikleşmesine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Öte yandan, özellikle hücresel immün yanıtın aşırı aktivasyonu, akut karaciğer yetmezliği gelişen olgularda masif hepatosit nekrozu ve ciddi karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Hansson et al., 1991). Sonuç olarak, HDAg-

spesifik T hücre yanıtı ve enfekte hücrelerin sitotoksik yıkımı, bir yandan viral temizlenmeyi sağlarken diğer yandan karaciğer hasarının şiddetlenmesine neden olmaktadır (Negro, 2014).

Epidemiyoloji

HDV, 1977 yılında keşfedilmiş olup kronik viral hepatitin en ağır formlarından biri olarak kabul edilmektedir. HBV ile birlikte görülen HDV enfeksiyonu, HBV hastalarına kıyasla progresif fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riskini belirgin şekilde artırmaktadır.

HDV enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalıklarının yüküne önemli ölçüde katkı sağlayan bir etken olup, HBV ile enfekte hastalarda görülen siroz olgularının yaklaşık %18'i ile hepatoselüler karsinom vakalarının %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Giersch & Dandri, 2015; Lempp et al., 2016; Stockdale et al., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 296 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve bu bireylerin yaklaşık %5'inin, başka bir ifadeyle 14 milyondan fazlasının HDV koenfeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir (Asandem et al., 2024). Özellikle damar içi madde kullanan kişiler, tekrarlayan kan transfüzyonu öyküsü bulunanlar, korunmasız cinsel temas öyküsü olan bireyler, homoseksüel bireyler ve HDV prevalansının yüksek olduğu bölgelerden göç eden kişiler yüksek risk grubunda yer almaktadır.

Günümüzde HDV epidemiyolojisine ilişkin bilgiler büyük ölçüde, kronik HBV enfeksiyonu üzerine gelişen HDV süperenfeksiyonu olgularından elde edilmektedir (Korkmaz et al., 2025). Bölgesel prevalans farklılıkları ise bulaş yollarındaki çeşitlilik, toplumların hijyenik ve sosyoekonomik düzeyi, HBV aşılamasının yaygınlığı ve uygulanma zamanı, göç hareketleri ile

HDV genotipleri arasındaki virülans farklılıkları ve konak genetik yatkınlığı gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (EASL, 2023).

HBsAg pozitif bireylerde HDV enfeksiyonunun prevalansının dünya genelinde yaklaşık %4,5 ile %14,6 arasında değiştiği bildirilmektedir (Chen et al., 2019; Stockdale et al., 2020). Bununla birlikte, yakın dönemde popülasyon temelli düzeltmeler uygulanarak gerçekleştirilen bir çalışmada; coğrafi farklılıklar, hastalığın klinik evresi ve özel risk grupları dikkate alındığında bu oranın %2,2 düzeyinde olduğu hesaplanmıştır (Pearlman, 2023).

Türkiye verileri incelendiğinde, yapılan bir çalışmada, HDV prevalansı 2010 yılı ve sonrasında %5,5 olarak bildirilmiştir (Uraz et al., 2023). Bölgesel dağılım açısından değerlendirildiğinde ise HBsAg pozitif bireylerde HDV prevalansının Batı Anadolu'da %1,8–6,8, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %4–19,5, İç Anadolu Bölgesi'nde ise %1–4,2 arasında değiştiği gösterilmiştir (Örmeci & Erdem, 2023).

HDV genetik olarak birbirinden farklı sekiz ayrı genotipe sahiptir. Genotip 1, dünya genelinde en yaygın olandır ve Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygındır. Türkiye'de de en sık HDV genotip 1'e rastlanmaktadır. Genotip 2, Asya ve Orta Doğu'da baskın genotiptir. Genotip 1 ile karşılaştırıldığında genotip 2'nin hastalık şiddeti daha düşüktür. Genotip 3, Güney Amerika'da ve genotip 5,6,7 ve 8 Afrika'da özellikle de Batı Afrika'da yaygın olarak görülmektedir (Alves et al., 2013; Pearlman, 2023).

Klinik

HDV enfeksiyonunun klinik seyri, enfeksiyonun tipi (koenfeksiyon veya süperenfeksiyon), konak immün yanıtı, viral yük düzeyi ve HDV genotipine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Rizzetto & Ciancio, 2012). HBV'ye duyarlı bireylerde her iki virüsün eş zamanlı enfeksiyonu sonucu gelişen akut HBV-HDV koenfeksiyonu, çoğunlukla halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma,

sarılık ve hepatomegali gibi akut viral hepatitin tipik bulgularıyla seyreder (Sagnelli et al., 2021). Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde sıklıkla iki fazlı (bifazik) bir yükselme izlenir. İmmünkompetan erişkinlerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon kendiliğinden iyileşir ve kronikleşme oranı %5'in altındadır. Ancak tek başına HBV enfeksiyonu ile karşılaştırıldığında, akut koenfeksiyonda fulminan karaciğer yetmezliği gelişme riski anlamlı derecede daha yüksektir (Smedile et al., 1982; Negro & Lok, 2023).

Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde gelişen HDV süperenfeksiyonu ise genellikle mevcut kronik hepatit tablosunda ani bir alevlenme veya ağır akut hepatit benzeri bir klinikle kendini gösterir. Bu formda kronikleşme oranı oldukça yüksektir (%70–90) ve olguların büyük bir kısmında kalıcı HDV enfeksiyonu gelişir (Yurdaydin et al., 2010; Farci & Niro, 2012).

Kronik hepatit D, tüm viral hepatitler arasında en hızlı ilerleyen ve en kötü prognoza sahip formdur. Hastalık, kronik HBV enfeksiyonuna kıyasla çok daha hızlı fibrozis ilerlemesi gösterir. Tanı anında hastaların %30–70'inde siroz mevcut olabilirken, izleyen 5–10 yıl içinde siroz gelişme oranı %50–80'e ulaşmaktadır. Siroz gelişen olgularda asit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompansasyon bulguları ile hepatoselüler karsinom (HSK) riski belirgin şekilde artar. Kronik hepatit D'de yıllık HSK insidansı %2–4 civarında olup, bu oran tek başına HBV enfeksiyonuna göre 2–3 kat daha yüksektir (Romeo et al., 2009; Fattovich et al., 2000; Miao et al., 2020).

HDV genotipleri de klinik seyri etkilemektedir. Küresel olarak en yaygın olan Genotip 1 ve Güney Amerika'da görülen Genotip 3 daha ağır hastalık tabloları ile ilişkiliyken, Uzak Doğu'da görülen Genotip 2 genellikle daha hafif bir klinik seyir göstermektedir (Su et al., 2006).

Laboratuvar Tanısı

HDV enfeksiyonunun tanısı, serolojik belirteçler ile moleküler yöntemlerin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Güncel uluslararası kılavuzlar, tüm HBsAg pozitif bireylerin HDV açısından taranmasını önermektedir (Pan et al., 2023). Tarama amacıyla en sık kullanılan ilk basamak test, anti-HDV total (IgG ve IgM) antikor testidir. Bu testin pozitif saptanması geçirilmiş veya aktif HDV enfeksiyonunu düşündürür; ancak enfeksiyonun aktivitesi hakkında tek başına bilgi vermez (EASL, 2017). Anti-HDV IgM antikorları akut enfeksiyon sırasında yüksek titrelerde pozitifleşebilmekle birlikte aktif kronik enfeksiyonlarda da düşük titrelerde saptanabilir. Bu nedenle akut ve kronik enfeksiyon ayrımında tek başına yeterli değildir (Wranke et al., 2014).

Akut HBV-HDV koenfeksiyonu ile kronik HBV enfeksiyonu zemininde gelişen HDV süperenfeksiyonunun ayırıcı tanısında anti-HBc IgM testi önemlidir. Koenfeksiyonda anti-HBc IgM genellikle yüksek titrelerde pozitif iken, süperenfeksiyonda çoğunlukla negatif veya düşük titrelerde bulunur (Negro, 2014).

Anti-HDV pozitif bireylerde aktif enfeksiyonun doğrulanması ve vireminin değerlendirilmesi için HDV RNA testi gereklidir. En duyarlı yöntem, gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile HDV RNA'nın kantitatif olarak ölçülmesidir. HDV RNA düzeyi, tedavi endikasyonunun belirlenmesi, antiviral tedavi yanıtının izlenmesi ve nüksün saptanmasında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Chen et al., 2023).

Karaciğer biyopsisinde immünohistokimya ile intrahepatik delta antijeninin gösterilmesi günümüzde rutin klinik uygulamada nadiren kullanılmakta olup, daha çok seçilmiş olgular veya araştırma amaçlı değerlendirilmektedir.

Tedavi ve Korunma

Kronik hepatit D tedavisinde uzun yıllar boyunca başlıca tedavi seçeneği pegile interferon-alfa (PegIFN-α) olmuştur (Abbas & Abbas, 2025). Haftalık subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan PegIFN-α için önerilen tedavi süresi genellikle 48 haftadır. Ancak tedavi sonrası sürdürülebilir virolojik yanıt oranları sınırlı olup yaklaşık %20–35 düzeyindedir. Ayrıca miyelosupresyon, depresyon, tiroid disfonksiyonu ve otoimmün olaylar gibi önemli yan etkiler nedeniyle tolerabilitesi düşüktür (Wedemeyer et al., 2011; Yurdaydin et al., 2019).

Son yıllarda, HDV yaşam döngüsünü hedefleyen yeni antiviral ajanlar geliştirilmiştir. Bu ajanların başında, hepatosit yüzeyindeki sodyum taurokolat kotransport polipeptidini (NTCP) inhibe ederek HBV ve HDV'nin hücreye girişini engelleyen bulevirtid yer almaktadır. Bulevirtid, Avrupa'da kronik hepatit D tedavisi için ruhsatlandırılmış olup günlük subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (Billi et al., 2025). Klinik çalışmalar, bulevirtidin önemli bir hasta grubunda HDV RNA baskılanması ve biyokimyasal iyileşme sağladığını göstermektedir. PegIFN-α ile kombinasyonu ise bazı hastalarda daha yüksek yanıt oranları sağlayabilmektedir (Asselah et al., 2024). Araştırma aşamasındaki diğer ajanlar arasında farnesiltransferaz inhibitörü lonafarnib, nükleik asit polimerleri (NAP'ler), siRNA temelli tedaviler ve HBsAg hedefli immünoterapiler yer almaktadır (Bazinet et al., 2021; Yurdaydin et al., 2022).

Dekompanse sirozlu hastalarda interferon tedavisi kontrendikedir. İleri evre karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler karsinom gelişen uygun olgularda karaciğer transplantasyonu yaşam kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası HBV rekürrensini önlemek amacıyla nükleoz(t)id analogları ile profilaksi uygulanır; HBV kontrolü sağlandığında HDV nüks riski daha düşüktür.

Korunmada en etkili yaklaşım HBV enfeksiyonunun önlenmesidir. HDV, çoğalabilmek için HBsAg varlığına bağımlı olduğundan, evrensel hepatit B aşılama programları dolaylı olarak HDV enfeksiyonunu da önlemektedir. Ayrıca güvenli enjeksiyon uygulamaları, kan ürünlerinin uygun tarama testlerinden geçirilmesi, temas riskinin azaltılması ile yüksek riskli gruplarda düzenli tarama ve danışmanlık hizmetleri korunmada temel stratejileri oluşturmaktadır (EASL, 2023).

Kaynakça

Abbas, Z., & Abbas, M. (2025). Hope on the horizon: Emerging therapies for hepatitis D. World journal of hepatology, 17(6), 107963. https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i6.107963

Alves, C., Branco, C., & Cunha, C. (2013). Hepatitis delta virus: a peculiar virus. Advances in virology, 2013, 560105. https://doi.org/10.1155/2013/560105

Asandem, D. A., Segbefia, S. P., Kusi, K. A., & Bonney, J. H. K. (2024). Hepatitis B Virus Infection: A Mini Review. Viruses, 16(5), 724. https://doi.org/10.3390/v16050724

Bazinet, M., Pântea, V., Cebotarescu, V., Cojuhari, L., Jimbei, P., Anderson, M., Gersch, J., Holzmayer, V., Elsner, C., Krawczyk, A., Kuhns, M. C., Cloherty, G., Dittmer, U., & Vaillant, A. (2021). Persistent Control of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection Following REP 2139-Ca and Pegylated Interferon Therapy in Chronic Hepatitis B Virus/Hepatitis Delta Virus Coinfection. Hepatology communications, 5(2), 189–202. https://doi.org/10.1002/hep4.1633

Billi, M., Soloperto, S., Bonora, S., D'Avolio, A., & De Nicolò, A. (2025). Clinical Pharmacology of Bulevirtide: Focus on Known and Potential Drug-Drug

Interactions. Pharmaceutics, 17(2), 250. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020250

Canese, M. G., Rizzetto, M., Novara, R., London, W. T., & Purcell, R. H. (1984). Experimental infection of chimpanzees with the HBsAg-associated delta (delta) agent: an ultrastructural study. Journal of medical virology, 13(1), 63–72. https://doi.org/10.1002/jmv.1890130108

Casaca, A., Fardilha, M., da Cruz e Silva, E., & Cunha, C. (2011). The heterogeneous ribonuclear protein C interacts with the hepatitis delta virus small antigen. Virology journal, 8, 358. https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-358

Casey, J. L., Tennant, B. C., & Gerin, J. L. (2006). Genetic changes in hepatitis delta virus from acutely and chronically infected woodchucks. Journal of virology, 80(13), 6469–6477. https://doi.org/10.1128/JVI.00245-06.

Chen, H. Y., Shen, D. T., Ji, D. Z., Han, P. C., Zhang, W. M., Ma, J. F., Chen, W. S., Goyal, H., Pan, S., & Xu, H. G. (2019). Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut, 68(3), 512–521. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316601

Chen, S., Zhang, X., Xu, L., Tian, Y., Fan, Z., Cao, Y., Pan, Z., Gao, Y., Zheng, S., Duan, Z., Liu, M., & Ren, F. (2023). Performance of Hepatitis Delta Virus (HDV) RNA Testing for the Diagnosis of Active HDV Infection: Systematic Review and Meta-analysis. Journal of clinical and translational hepatology, 11(6), 1368–1376. https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00107

Cole, S. M., Gowans, E. J., Macnaughton, T. B., Hall, P. D., & Burrell, C. J. (1991). Direct evidence for cytotoxicity associated with expression of hepatitis delta virus antigen. Hepatology (Baltimore, Md.), 13(5), 845–851.

Dastgerdi, E. S., Herbers, U., & Tacke, F. (2012). Molecular and clinical aspects of hepatitis D virus infections. World journal of virology, 1(3), 71–78. https://doi.org/10.5501/wjv.v1.i3.71

European Association for the Study of the Liver. (2017). EASL clinical practice guidelines: HBV infection. Journal of Hepatology, 67(2), 370–398. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021

European Association for the Study of the Liver. (2023). EASL clinical practice guidelines on hepatitis delta virus. Journal of Hepatology, 79(2), 433–460. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.001

Farci, P., & Niro, G. A. (2012). Clinical features of hepatitis D. Seminars in liver disease, 32(3), 228–236. https://doi.org/10.1055/s-0032-1323628

Fattovich, G., Giustina, G., Christensen, E., Pantalena, M., Zagni, I., Realdi, G., & Schalm, S. W. (2000). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut, 46(3), 420–426. https://doi.org/10.1136/gut.46.3.420

Fiedler, M., & Roggendorf, M. (2006). Immunology of HDV infection. Current topics in microbiology and immunology, 307, 187–209. https://doi.org/10.1007/3-540-29802-9_10

Flores, R., Ruiz-Ruiz, S., & Serra, P. (2012). Viroids and hepatitis delta virus. Seminars in liver disease, 32(3), 201–210. https://doi.org/10.1055/s-0032-1323624

Giersch, K., & Dandri, M. (2015). Hepatitis B and Delta Virus: Advances on Studies about Interactions between the Two Viruses and the Infected Hepatocyte. Journal of clinical and

translational hepatology, 3(3), 220–229. https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00018

Greco-Stewart, V., & Pelchat, M. (2010). Interaction of host cellular proteins with components of the hepatitis delta virus. Viruses, 2(1), 189–212. https://doi.org/10.3390/v2010189

Gudima, S., Chang, J., Moraleda, G., Azvolinsky, A., & Taylor, J. (2002). Parameters of human hepatitis delta virus genome replication: the quantity, quality, and intracellular distribution of viral proteins and RNA. Journal of virology, 76(8), 3709–3719. https://doi.org/10.1128/jvi.76.8.3709-3719.2002

Hansson, B. G., Riesbeck, K., Nordenfelt, E., & Weiland, O. (1991). Successful treatment of fulminant hepatitis B and fulminant hepatitis B and D coinfection explained by inhibitory effect on the immune response?. Progress in clinical and biological research, 364, 421–427.

Huang, C. R., & Lo, S. J. (2010). Evolution and diversity of the human hepatitis d virus genome. Advances in bioinformatics, 2010, 323654. https://doi.org/10.1155/2010/323654

Korkmaz, P., Türkoğlu, E., Çelen, M. K., & Tekin, S. (2025). Chronic HDV infection management. Klimik Dergisi, 38(2), 139–157. https://doi.org/10.36519/kd.2025.5241

Lai, M. M. (1995). Molecular analysis of HDV. Journal of Hepatology, 22(Suppl. 1), 127–131.

Lefkowitch, J. H., Goldstein, H., Yatto, R., & Gerber, M. A. (1987). Cytopathic liver injury in acute delta virus hepatitis. Gastroenterology, 92(5 Pt 1), 1262–1266. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(87)91086-9

Lempp, F. A., Ni, Y., & Urban, S. (2016). Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment

options. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, 13(10), 580–589. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.126

Lin, J. H., Chang, M. F., Baker, S. C., Govindarajan, S., & Lai, M. M. (1990). Characterization of hepatitis delta antigen: specific binding to hepatitis delta virus RNA. Journal of virology, 64(9), 4051–4058. https://doi.org/10.1128/JVI.64.9.4051-4058.1990

Miao, Z., Zhang, S., Ou, X., Li, S., Ma, Z., Wang, W., Peppelenbosch, M. P., Liu, J., & Pan, Q. (2020). Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. The Journal of infectious diseases, 221(10), 1677–1687. https://doi.org/10.1093/infdis/jiz633

Negro F. (2014). Hepatitis D virus coinfection and superinfection. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 4(11), a021550. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021550

Negro, F., & Lok, A. S. (2023). Hepatitis D: A Review. JAMA, 330(24), 2376–2387. https://doi.org/10.1001/jama.2023.23242

Örmeci, N., & Erdem, H. (2023). Epidemiology of delta virus infection. Viral Hepatitis Journal, 29(1), 1–9.

Pan, C., Gish, R., Jacobson, I. M., Hu, K. Q., Wedemeyer, H., & Martin, P. (2023). Diagnosis and Management of Hepatitis Delta Virus Infection. Digestive diseases and sciences, 68(8), 3237–3248. https://doi.org/10.1007/s10620-023-07960-y

Pearlman B. (2023). Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. Seminars in liver disease, 43(3), 293–304. https://doi.org/10.1055/a-2133-8614

Rizzetto, M., & Ciancio, A. (2012). Epidemiology of hepatitis D. Seminars in liver disease, 32(3), 211–219. https://doi.org/10.1055/s-0032-1323626

Romeo, R., Del Ninno, E., Rumi, M., Russo, A., Sangiovanni, A., de Franchis, R., Ronchi, G., & Colombo, M. (2009). A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 136(5), 1629–1638. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.052

Sagnelli, C., Sagnelli, E., Russo, A., Pisaturo, M., Occhiello, L., & Coppola, N. (2021). HBV/HDV Co-Infection: Epidemiological and Clinical Changes, Recent Knowledge and Future Challenges. Life (Basel, Switzerland), 11(2), 169. https://doi.org/10.3390/life11020169

Sikora, D., Greco-Stewart, V. S., Miron, P., & Pelchat, M. (2009). The hepatitis delta virus RNA genome interacts with eEF1A1, p54(nrb), hnRNP-L, GAPDH and ASF/SF2. Virology, 390(1), 71–78. https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.04.022

Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. Y. R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., & Geretti, A. M. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. Journal of hepatology, 73(3), 523–532. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008

Su, C. W., Huang, Y. H., Huo, T. I., Shih, H. H., Sheen, I. J., Chen, S. W., Lee, P. C., Lee, S. D., & Wu, J. C. (2006). Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. Gastroenterology, 130(6), 1625–1635. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035

Tseligka, E. D., Clément, S., & Negro, F. (2021). HDV Pathogenesis: Unravelling Ariadne's Thread. Viruses, 13(5), 778. https://doi.org/10.3390/v13050778

Uraz, S., Deniz, Z., Zerdali, E. Y., Araslanova, A., Tahan, V., Tabak, F., & Ozaras, R. (2023). The changing epidemiology of delta hepatitis in Türkiye over three decades: A systematic review. Journal of viral hepatitis, 30(7), 588–596. https://doi.org/10.1111/jvh.13834

Wang, C. J., Chen, P. J., Wu, J. C., Patel, D., & Chen, D. S. (1991). Small-form hepatitis B surface antigen is sufficient to help in the assembly of hepatitis delta virus-like particles. Journal of virology, 65(12), 6630–6636. https://doi.org/10.1128/JVI.65.12.6630-6636.1991

Wedemeyer, H., Yurdaydin, C., Dalekos, G. N., Erhardt, A., Çakaloğlu, Y., Değertekin, H., Gürel, S., Zeuzem, S., Zachou, K., Bozkaya, H., Koch, A., Bock, T., Dienes, H. P., Manns, M. P., & HIDIT Study Group (2011). Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. The New England journal of medicine, 364(4), 322–331. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912696

Wranke, A., Heidrich, B., Ernst, S., Calle Serrano, B., Caruntu, F. A., Curescu, M. G., Yalcin, K., Gürel, S., Zeuzem, S., Erhardt, A., Lüth, S., Papatheodoridis, G. V., Bremer, B., Stift, J., Grabowski, J., Kirschner, J., Port, K., Cornberg, M., Falk, C. S., Dienes, H. P., … HIDIT-2 Study Group (2014). Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. PloS one, 9(7), e101002. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101002

Yurdaydin, C., Idilman, R., Bozkaya, H., & Bozdayi, A. M. (2010). Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. Journal of viral hepatitis, 17(11), 749–756. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x

Yurdaydin, C., Abbas, Z., Buti, M., Cornberg, M., Esteban, R., Etzion, O., Gane, E. J., Gish, R. G., Glenn, J. S., Hamid, S., Heller, T., Koh, C., Lampertico, P., Lurie, Y., Manns, M., Parana, R., Rizzetto, M., Urban, S., Wedemeyer, H., & Hepatitis Delta International Network (HDIN) (2019). Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. Journal of hepatology, 70(5), 1008–1015. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.022

Yurdaydin, C., Keskin, O., Yurdcu, E., Çalişkan, A., Önem, S., Karakaya, F., Kalkan, Ç., Karatayli, E., Karatayli, S., Choong, I., Apelian, D., Koh, C., Heller, T., Idilman, R., Bozdayi, A. M., & Glenn, J. S. (2022). A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. Hepatology (Baltimore, Md.), 75(6), 1551–1565. https://doi.org/10.1002/hep.32259

BÖLÜM 5

İNSAN PAPİLLOMAVİRÜSÜ

CANBERK ÇINAR[1]

Giriş

İnsan papillomavirüsleri (HPV), Papillomaviridae ailesine ait, zarfsız, çift sarmallı DNA virüsleridir (Bzhalava et al., 2015). Dünya genelinde en yaygın cinsel yolla bulaşan viral enfeksiyonlardan biri olup, özellikle anogenital ve orofaringeal bölgelerde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıklarla ilişkilidir. Cinsel olarak aktif olan hemen hemen tüm bireyler yaşamları boyunca HPV'ye yakalanmakta ve en yüksek yaygınlık, cinsel ilişkiye başladıktan kısa bir süre sonra ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülmektedir (Cohen et al., 2018). HPV enfeksiyonları çoğu zaman asemptomatik seyretmesine rağmen, belirli viral tiplerin persistan enfeksiyonu prekanseröz lezyonlara ve invaziv malignitelere yol açabilmektedir. HPV enfeksiyonu ayrıca siğiller ve benign papillomlar gibi diğer deri ve mukoza lezyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir (de Sanjosé et al., 2018). Yapılan çalışmalarda geçtiğimiz kırk yılda HPV biyolojisi, patogenezi ve önlenmesine ilişkin bilgi birikimi olağanüstü bir hızla genişlemiştir.

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8355-7749

Bugün 200'den fazla HPV genotipi tanımlanmış; bunların bir kısmının yüksek onkojenik potansiyel taşıdığı kesin olarak belirlenmiştir (de Villiers et al., 2004).

Sınıflandırma ve Virolojik Özellikler

HPV genomu, yaklaşık 8.000 baz çifti (8 kb) uzunluğunda dairesel, çift sarmallı bir DNA molekülüdür. Genom üç fonksiyonel bölgeye ayrılmaktadır: erken bölge (early region, E), geç bölge (late region, L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region, LCR; upstream regulatory region, URR) (McBride, 2022). Tablo 1'de HPV'ye ait erken ve geç bölge proteinleri ve fonksiyonları özetlenmiştir.

HPV virionu, yaklaşık 55 nm çapında, zarfsız, ikozahedral simetriye sahip bir kapsidden oluşmaktadır. Kapsid, iki yapısal proteinden meydana gelir: major kapsid proteini L1 ve minor kapsid proteini L2 (Buck et al., 2013). 72 kapsomer (pentamer) halinde düzenlenen 360 L1 proteini virionun ana yapı taşı olan ikozahedral kafes yapısını oluşturur. L1'in en önemli özelliklerinden biri, rekombinant ekspresyon sistemlerinde kendiliğinden virüs benzeri partiküller (VLP) oluşturabilmesidir. Bu özellik, profilaktik HPV aşılarının geliştirilmesinin temelini oluşturmuştur. VLP'ler morfolojik olarak doğal viriona benzer, güçlü nötralizan antikor yanıtı uyandırır, ancak viral DNA içermediğinden enfeksiyöz değildir (Schiller & Müller, 2015). Taksonomik sınıflandırma ise, L1 kapsid proteinini kodlayan genin nükleotid dizisi benzerliğine dayanmaktadır. L1 açık okuma çerçevesinde (ORF) %90'dan fazla nükleotid benzerliği gösteren izolatlar aynı tip olarak kabul edilirken, %60-70 benzerlik gösteren tipler aynı cins altında gruplandırılmaktadır (Bernard et al., 2010). Minör kapsid L2 ise her kapsomerde bir kopya bulunacak şekilde, kapsid yapısına daha az miktarda katılır. L2, virüsün hücreye girişinde ve viral DNA'nın çekirdeğe transportunda kritik roller üstlenmektedir. Ayrıca L2,

farklı HPV tipleri arasında L1'e kıyasla daha korunmuş bölgeler içerdiğinden, geniş spektrumlu ikinci nesil aşı adaylarının hedefi olarak araştırılmaktadır (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2024; Wang & Roden, 2013).

HPV'nin zarfsız yapısı, virüse çevresel koşullara karşı kayda değer bir direnç kazandırmaktadır. Virion, kuruluğa, ısıya ve birçok dezenfektana karşı dayanıklıdır; bu durum, direkt temas dışında fomitler aracılığıyla bulaşma potansiyelini de gündeme getirmektedir (Ryndock et al., 2014).

Tablo 1. HPV erken ve geç bölge proteinleri ve fonksiyonları

Protein	Fonksiyon	Klinik Önemi
E1	Viral DNA helikaz; replikasyon başlangıç noktasına bağlanır, DNA replikasyonu için gerekli ATP'az ve helikaz aktivitesine sahiptir	Antiviral ilaç hedefi olarak araştırılmaktadır
E2	Transkripsiyon düzenleyici; E1 ile birlikte replikasyonu başlatır, E6 ve E7 ekspresyonunu baskılar	Viral DNA entegrasyonunda E2 kaybı onkogenezin kritik basamağıdır
E4	Geç dönem proteini; sitokeratin ağını bozar, virion salınımını kolaylaştırır	Koilositik değişikliklerin oluşumuna katkı sağlar
E5	Büyüme faktörü reseptör sinyalizasyonunu artırır (özellikle EGFR); MHC I ekspresyonunu azaltır	Erken onkogenezde ve immün kaçışta rol oynar
E6	Onkoprotein; p53'ü ubikuitin-proteazom yoluyla degrade eder; telomeraz aktivasyonu sağlar	HR-HPV E6, malign transformasyonun anahtar faktörüdür

E7	Onkoprotein; pRb'yi inaktive eder; hücre döngüsü kontrolünü bozar	HR-HPV E7, kontrolsüz proliferasyona yol açar

Kaynak: (Knipe & Howley, 2013)

HPV Tipleri ve Onkojenik Potansiyel

Günümüze kadar 200'ü aşkın HPV genotipi tanımlanmış ve bunlar beş cinse (alfa, beta, gama, mu, nu) ayrılmıştır. Klinik açıdan en önemli grup, mukozal epiteli enfekte eden alfa-papillomavirüslerdir. Bu cins içinde yer alan HPV tipleri, onkojenik potansiyellerine göre iki temel kategoride değerlendirilmektedir (Muñoz et al., 2003). Klinik açıdan HPV tipleri, düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki ana gruba ayrılır (Li et al., 2023). Düşük riskli HPV tipleri (özellikle HPV 6 ve 11), genellikle benign lezyonlar ve genital siğiller ile ilişkilidir. Buna karşılık yüksek riskli HPV tipleri (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68), servikal kanserin yanı sıra anal, penil, vulvar ve orofaringeal kanserlerin gelişiminde rol oynarlar. Özellikle HPV 16 çok güçlü onkojenik potansiyele sahiptir (Serrano et al., 2018).

Patogenez

HPV patogenezi, virüsün çok katlı yassı epitel hücrelerini enfekte etmesi ve yaşam döngüsünü konak hücrenin diferansiyasyon sürecine bağımlı olarak sürdürmesiyle karakterizedir. Enfeksiyon, cilt veya mukozadaki mikrotravmalar aracılığıyla virüsün bazal tabakadaki keratinositlere ulaşmasıyla başlar. Bu hücrelerde viral genom çekirdekte episomal formda bulunur ve düşük düzeyde replikasyon ile enfeksiyonun devamlılığı sağlanır. Çoğu bireyde bu evrede enfeksiyon immün sistem tarafından temizlenir ve klinik olarak belirti vermez. Düşük riskli HPV tiplerinde (özellikle HPV 6 ve 11), viral E6 ve E7 proteinlerinin konak hücre tümör baskılayıcı proteinleri üzerindeki etkisi sınırlıdır ve hücre döngüsünde belirgin

bir malign transformasyon gelişmez (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2024). Bu durum, enfekte keratinositlerin aşırı proliferasyonuna ve epitel kalınlaşmasına yol açarak benign verrüköz lezyonlar (siğiller) oluşmasına neden olabilir. Siğil oluşumu, viral replikasyonun üst epitel tabakalarında tamamlanması ve olgun virüslerin hücre lizisi olmaksızın deskuamasyonla salınması sonucu gelişir (Kirk et al., 2024). Yüksek riskli HPV tiplerinde ise patogenez farklı bir seyir izler ve viral E6 ve E7 onkoproteinlerinin sürekli ekspresyonu temel belirleyici faktördür. Yüksek riskli HPV tiplerinde patogenez, viral E6 ve E7 onkoproteinlerinin süreğen ekspresyonu ile şekillenir (Peng et al., 2024). E6 onkoproteini p53'ü ubikuitin-proteazom yolağıyla yıkarak apoptozu baskılar ve telomeraz aktivasyonunu indüklerken (Klingelhutz et al., 1996); E7 onkoproteini retinoblastom (pRb) proteinini inaktive ederek hücre döngüsünün denetimsiz biçimde S fazına ilerlemesini sağlar (Hoppe-Seyler et al., 2018). Bu çift yönlü moleküler baskı, hücresel proliferasyonu kontrolsüzce artırırken konak genomunda DNA hasarının birikmesine ve genomik instabiliteye zemin hazırlar (Hoppe-Seyler et al., 2018; Peng et al., 2024). Viral genomun konak hücre genomuna entegrasyonu ve E6/E7 ekspresyonunun artışı ile bu lezyonlar invaziv kansere progresyon gösterebilir (McBride, 2022). HPV'ye bağlı malign transformasyon sürecinde konak ve çevresel kofaktörler hastalığın seyrini belirgin şekilde etkiler. Sigara kullanımı, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, eşlik eden cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve immünsüpresyon, viral persistanlığı artırarak displaziden kansere progresyon riskini yükseltir. Özellikle hücresel immün yanıtın zayıfladığı durumlarda HPV enfeksiyonu temizlenemez ve kronikleşir. Yüksek riskli HPV tiplerinde ilerleyen evrelerde viral genomun konak hücre genomuna entegrasyonu, patogenezin kritik bir dönüm noktasıdır. Entegrasyon sırasında sıklıkla E2 geninin kaybı meydana gelir ve bu durum E6 ve E7 onkoproteinlerinin kontrolsüz aşırı ekspresyonuna yol açar. Sürekli

E6/E7 ekspresyonu, hücre döngüsü kontrolünün tamamen kaybolmasına, telomeraz aktivasyonuna ve hücrelerin ölümsüzleşmesine neden olur (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2024). Persistan yüksek riskli HPV enfeksiyonu, yıllar içinde kademeli olarak displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinom gelişimine yol açabilir (Magalhães et al., 2021; Vogelstein et al., 2000).

Epidemiyoloji

HPV epidemiyolojisi, virüsün olağanüstü yayılım hızı ve karsinojenik potansiyeli nedeniyle küresel halk sağlığı stratejilerinin temel odak noktalarından birini oluşturmaktadır. HPV, dünya genelinde en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyon olup, seksüel aktif bireylerin yaklaşık %80'inin yaşamlarının herhangi bir döneminde en az bir HPV tipi ile enfekte olacağı öngörülmektedir (WHO, 2024). Küresel ölçekte, normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda HPV prevalansı yaklaşık %12 olarak tahmin edilmektedir (Bruni et al., 2023). HPV, dünya genelindeki kanser vakalarının yaklaşık %4,5'inden sorumlu tutulmaktadır. Servikal kanserlere ek olarak HPV'ye bağlı orofaringeal kanser artık oldukça yaygındır (Roman et al., 2021). Ayrıca, dünya genelinde her 70 kadından birinde servikal kanser etkeni olarak görülmekte olup, her 10 kadından biri hayatının bir döneminde HPV'den etkilenmektedir. Yükün neredeyse %70'i dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde dağılmıştır (Pimple et al., 2022).

Klinik

HPV enfeksiyonlarının klinik seyri, virüsün doku tropizmi (yerleştiği doku) ve konağın immün yanıtı arasındaki karmaşık etkileşime bağlı olarak geniş bir spektrumda tezahür eder (Magalhães et al., 2021). Enfeksiyonların yaklaşık %90'ı bağışıklık sistemi tarafından temizlendiğinden, çoğu vaka klinik olarak

asemptomatik kalmaktadır (Gravitt, 2011). Ancak, düşük riskli genotipler (özellikle HPV 6 ve 11) tarafından tetiklenen enfeksiyonlar, anogenital bölgede "kondiloma aküminata" olarak tanımlanan siğillerin oluşumuna yol açar. Anogenital siğiller, düşük riskli HPV tiplerinin (başlıca HPV 6 ve 11) neden olduğu benign proliferatif lezyonlardır. Cinsel yolla bulaşan en sık viral hastalıklar arasında yer alırlar ve yaşam boyu insidans %5-10 civarındadır (Patel et al., 2013). Klinik olarak siğiller, genital ve perianal bölgede yumuşak, pembe-beyaz renkli, papillomatöz, karnabahar görünümünde ekzofitik lezyonlar şeklinde prezente olur. Kadınlarda vulva, vajina giriş ve perianal bölge en sık tutulum yerleridir; erkeklerde prepisyum, glans penis ve perianal bölge sık tutulur. Lezyonlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, boyutlarına ve lokalizasyonlarına bağlı olarak kaşıntı, yanma veya kanama ile seyredebilir (Lacey, 2006). HPV'nin serviksteki etkileri ise, subklinik enfeksiyondan invaziv kansere uzanan geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Servikal HPV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu klinik bulgu vermez. Sitolojik olarak koilositoz (perinükleer halo ile karakterize nükleer değişiklikler) saptanabilir; ancak pek çok enfeksiyon sitolojik olarak da sessizdir. HPV enfeksiyonlarının %90'dan fazlası, 1-2 yıl içinde immün yanıtla temizlenir (Ho et al., 1998). Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlar (LSIL / CIN 1), epitel kalınlığının alt üçte birinde sınırlı displastik değişikliklerle karakterizedir. LSIL, çoğunlukla aktif HPV enfeksiyonunun morfolojik yansımasıdır ve bir "prekanser" olmaktan ziyade enfeksiyonun kendisini temsil eder. Olguların %60-80'i 2 yıl içinde spontan olarak regrese olur. Bu nedenle CIN 1 genellikle tedavi gerektirmez; izlem tercih edilir (Östör, 1993). Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL / CIN 2-3) ise daha yüksek karsinojenik risk taşır. CIN 2, ara bir kategori olarak değerlendirilir; olguların bir kısmı regrese olurken (özellikle genç kadınlarda), bir kısmı progrese olur. CIN 3, gerçek bir prekanseröz lezyondur ve

tedavi edilmezse invaziv kansere ilerleme riski %30'un üzerindedir (McCredie et al., 2008). CIN 3'ün tedavi edilmeden bırakılması kabul edilebilir bir yaklaşım değildir. İnvaziv servikal kanser ise en tehlikeli durumdur. Histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinom (%75-80) ve adenokarsinom (%20-25) başlıca alt tipleridir. Skuamöz hücreli karsinom genellikle HPV 16, adenokarsinom ise HPV 18 ile daha güçlü ilişki gösterir (Li, 2011). Orofaringeal skuamöz hücreli karsinom ise HPV ile ilişkili kanserlerin en dikkat çekici epidemiyolojik değişimini yaşayan tümör grubudur. Özellikle gelişmiş ülkelerde HPV pozitif OPSCC insidansı son 30 yılda dramatik biçimde artmış, öyle ki bu artış "epidemi" olarak nitelendirilmektedir (Chaturvedi et al., 2011). HPV-pozitif OPSCC tipik olarak genç (50-60 yaş), erkek, sigara kullanımının sınırlı veya hiç olmadığı, yüksek sosyoekonomik düzeyde bireylerde görülür. Primer tümör genellikle palatinal tonsillerde veya dil kökünde lokalizedir. HPV negatif ise OPSCC ağır sigara ve alkol kullanım öyküsüne sahip yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (Gillison et al., 2000). Bunların dışında anal kanser, vulvar kanser, penis kanseri ile de ilişkili olarak bulunmuştur. Skuamöz hücreli anal kanserlerin yaklaşık %88'i HPV ile ilişkilidir; HPV 16 baskın tiptir (De Martel et al., 2017). Vulvar kanserlerin yaklaşık %40-50'si HPV ile ilişkilidir. HPV ile ilişkili vulvar kanserler genellikle daha genç kadınlarda görülür ve "basaloid" veya "warty" histopatolojik alt tiplere karşılık gelir. HPV bağımsız vulvar kanserler ise genellikle yaşlı kadınlarda, liken sklerozus zemininde gelişir ve keratinize skuamöz hücreli karsinom alt tipindedir. Vaginal kanserlerin yaklaşık %70'i HPV pozitiftir (del Pino et al., 2013). Penis kanseri nadir bir malignitedir; olguların %50-60'ında HPV saptanmaktadır (Alemany & Cubilla, 2016). HPV respiratuvar sistemi de etkilemekte olup rekürren respiratuar papillomatozise (RRP) neden olabilir. RRP, larenks ve trakeobronşiyal sistemde tekrarlayan papillomatöz lezyonlarla karakterize nadir bir hastalıktır. Etkeni

başlıca HPV 6 ve HPV 11'dir (Derkay & Wiatrak, 2008). Klinik seyir değişkendir; bazı hastalarda yalnızca birkaç cerrahi müdahale yeterli olurken, ağır olgularda onlarca operasyon gerekebilmektedir. HPV 11 ile ilişkili olgular daha agresif seyretme ve nadiren malign transformasyon gösterme eğilimindedir (Derkay & Bosch, 2019).

Laboratuvar Tanısı

HPV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında sitolojik tarama yöntemleri ve moleküler testler birlikte kullanılmaktadır. Servikal sitoloji, George Papanicolaou tarafından geliştirilen Pap smear yöntemi ile servikal epitel hücrelerindeki morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesine dayanır ve uzun yıllardır servikal kanser taramasının temelini oluşturmaktadır. Sitolojik sonuçlar Bethesda sınıflamasına göre raporlanmakta olup NILM, ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL ve AGC gibi kategoriler içerir (Peirson et al., 2013). Ancak sitolojinin tek başına duyarlılığının sınırlı olması nedeniyle günümüzde moleküler HPV testleri taramada ve tanıda önemli bir yer kazanmıştır. HPV DNA testleri, servikal örneklerde viral DNA'nın saptanmasına dayanır ve PCR bazlı yöntemler veya hibrit yakalama teknikleri ile gerçekleştirilebilir (Meijer et al., 2009). Bu testler sitolojiye göre daha yüksek sensitiviteye sahip olup primer tarama yöntemi olarak, sitoloji ile kombine veya refleks test olarak kullanılabilmektedir (Ronco et al., 2014). Moleküler yöntemler arasında "altın standart" kabul edilen HPV DNA testleri, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı sistemler aracılığıyla virüsün genomik materyalini yüksek duyarlılıkla saptayabilmektedir. Bu testler, sadece virüsün varlığını değil, aynı zamanda onkojenik riski belirlemek amacıyla spesifik tiplerin (HPV 16, 18 gibi) genotiplendirilmesine de olanak tanır (Jan et al., 2003). Son yıllarda, sadece virüs varlığını değil, hücredeki malign dönüşümün başladığını gösteren E6/E7 mRNA transkript testleri, yalancı pozitiflik oranlarını düşürerek testin spesifisitesini artırmıştır

(Derbie et al., 2025). Ayrıca, immünohistokimyasal bir belirteç olan p16/Ki-67 çift boyama yöntemi, yüksek dereceli displazilerin (CIN 2+) ayırıcı tanısında laboratuvarın en güçlü yardımcılarından biri haline gelmiştir (Wentzensen et al., 2015).

Tedavi ve Koruma

HPV enfeksiyonu ve buna bağlı gelişen patolojilerin yönetimi, spesifik bir antiviral tedavinin henüz bulunmaması nedeniyle primer korunma, sekonder korunma ve lezyon odaklı aktif tedavi stratejilerinin entegrasyonuna dayanmaktadır. Genital siğillerin tedavisinde hedef görünür lezyonların ortadan kaldırılmasıdır; virüsün eradikasyonu mümkün değildir. Tedavide imikimod %5 krem, podofilotoksin %0,5, sinekatekinler %15 merhem, kriyoterapi, triklorasetik asit (TCA) %80-90, cerrahi eksizyon/elektrokoter, CO_2 lazer kullanılabilir. Tedavi seçimi lezyon boyutuna, sayısına, lokalizasyonuna, hasta tercihine ve maliyet etkinliğine göre bireyselleştirilmelidir. Hiçbir tedavinin diğerlerine kesin üstünlüğü gösterilmemiştir ve rekürens tüm yöntemlerde sorun olmaya devam etmektedir (O'Mahony et al., 2019). Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) yönetimi, lezyon derecesine, hastanın yaşına, fertilite arzusuna ve klinik koşullara göre belirlenir. Ablasyon veya eksizyon yöntemleri uygulanabilir. Eksizyon, ablasyona tercih edilen yöntemdir; çünkü çıkarılan dokunun patolojik incelenmesine olanak tanır, hem tanısal (histopatolojik değerlendirme) hem terapötik amaçla kullanılır (Martin-Hirsch et al., 2013). Tedavi sonrası izlem kritik öneme sahiptir. 2019 ASCCP kılavuzları, tedavi sonrası HPV-bazlı sürveyansın 25 yıl sürdürülmesini önermektedir; çünkü tedavi sonrası bile uzun dönemde kanser riski genel popülasyondan daha yüksek kalmaktadır (Perkins et al., 2020). Korunmada temel strateji profilaktik aşılamadır: L1 kapsid proteini kaynaklı VLP teknolojisine dayanan üç lisanslı formülasyon (bivalan (Cervarix®), kuadrivalan

(Gardasil®) ve nonavalan (Gardasil 9®)) mevcuttur; nonavalent aşı servikal kanserlerin ~%90'ını kapsayarak günümüzde tercih edilen seçenek konumundadır (Joura et al., 2015). Tablo 2'de profilaktik HPV aşılarının karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 2. Profilaktik HPV aşılarının karşılaştırılması

Özellik	Bivalent (Cervarix)	Quadrivalent (Gardasil)	Nonavalent (Gardasil 9)
HPV tipleri	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Üretim sistemi	Böcek hücreleri (bakulovirüs)	Maya (S. cerevisiae)	Maya (S. cerevisiae)
Adjuvan	AS04	AAHS	AAHS
Servikal kanser kapsamı	~%70	~%70	~%90
Siğil koruması	Hayır	Evet	Evet

Kaynak: (Joura et al., 2015).

HPV aşılarının etkinliğine dair kanıt temeli son derece güçlüdür ve hem randomize kontrollü çalışmalar hem de gerçek dünya verileriyle desteklenmektedir. 17 yaşından önce aşılanan kadınlarda servikal kanser riski %88 azalma göstermiştir (Lei et al., 2020). İngiltere ulusal programı verileri ise 12-13 yaşında aşılanan kohortta servikal kanser oranlarında %87, CIN 3'te ise %97 azalma bildirmiştir (Falcaro et al., 2021). Bu veriler, HPV aşılamasının servikal kanseri gerçekten önlediğine dair tartışmaya yer bırakmayan kanıtlardır. Uzun dönem izlem verileri, aşı korumasının en az 12-14 yıl sürdüğünü ve antikor düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmadığını göstermektedir. Mevcut kanıtlar, rapel dozun gerekli olmadığına işaret etmektedir (Nygård et al., 2015).

Kaynakça

Alemany, L., & Cubilla, A. (2016). Role of human papillomavirüs in penile carcinomas worldwide. Eur Urol, 69(5), 953-961. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.007

Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., Zur Hausen, H., & de Villiers, E. M. (2010). Classification of papillomavirüses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology, 401(1), 70-79. https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002

Bruni, L., Albero, G., Rowley, J., Alemany, L., Arbyn, M., Giuliano, A. R., ... & Broutet, N. (2023). Global and regional estimates of genital human papillomavirüs prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health, 11(9), e1345-e1362. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4

Buck, C. B., Day, P. M., & Trus, B. L. (2013). The papillomavirüs major capsid protein L1. Virology, 445(1-2), 169-174. https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.038

Bzhalava, D., Eklund, C., & Dillner, J. (2015). International standardization and classification of human papillomavirüs types. Virology, 341-344. https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.015

Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Weiderpass, E., Ericson, K., ... & Gillison, M. L. (2011). Human papillomavirüs and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol, 29(32), 4294-4301. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596

Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2018). Cervical cancer. Lancet, 169-182. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X

De Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. International Journal of Cancer, 141(4), 664-670. https://doi.org/10.1002/ijc.30745

De Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirüs infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 47, 2-13. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015

De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomavirüses. Virology, 324(1), 17-27. https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033

Del Pino, M., Rodriguez-Carunchio, L., & Ordi, J. (2013). Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Histopathology, 62(1), 161-175. https://doi.org/10.1111/his.12034

Derbie, A., Mekonnen, M., & Woldeamanuel, Y. (2025). HPV E6 and E7 mRNA Test for the Detection of High-Grade Cervical Lesions. JAMA Netw Open, 8(2). https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.59698

Derkay, C. S., & Bosch, A. (2019). Update on recurrent respiratory papillomatosis. Otolaryngol Clin North Am, 52(4), 669-679. https://doi.org/10.1016/j.otc.2019.03.011

Derkay, C. S., & Wiatrak, B. J. (2008). Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope, 118(7), 1236-1247. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a7135

Falcaro, M., Castañon, A., Ndlela, B., Checchi, M., Soldan, K., Lopez-Bernal, J., ... & Sasieni, P. (2021). The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a

register-based observational study. Lancet, 398(10316), 2084-2092. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4

Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., ... & Sidransky, D. (2000). Evidence for a causal association between human papillomavirüs and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst, 92(9), 709-720. https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.709

Gravitt, P. E. (2011). The known unknowns of HPV natural history. J Clin Invest, 121(12), 4593-4599. https://doi.org/10.1172/JCI57149

Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., & Burk, R. D. (1998). Natural history of cervicovaginal papillomavirüs infection in young women. N Engl J Med, 338, 423-428. https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380703

Hoppe-Seyler, K., Bossler, F., Braunstein, S. J., & Hoppe-Seyler, F. (2018). The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets. Trends Microbiol, 26(2), 158-168. https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.007

Jan, B. E., van den Brule, A. J., Snijders, P. J., & Meijer, C. J. (2003). Human papillomavirüs and cervical cancer. Clin Microbiol Rev, 16(1), 1-17. https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003

Joura, E. A., Giuliano, A. R., Iversen, O. E., Bouchard, C., Manson, S., Westra, W. H., ... & Lux, G. W. (2015). A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med, 372(8), 711-723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413912

Kirk, A., & Gaston, S. (2024). The human papillomavirüs late life cycle and links to keratinocyte differentiation. J Med Virol, 96(2), e29461. https://doi.org/10.1002/jmv.29461

Klingelhutz, A. J., Foster, S. A., & McDougall, J. K. (1996). Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirüs type 16. Nature, 380, 79-82. https://doi.org/10.1038/380079a0

Knipe, D. M., & Howley, P. M. (Eds.). (2013). Fields virology (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.

Lacey, C. J. (2006). Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions. Vaccine, 24, S35-S41. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.015

Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., Wang, J., Westman, A., Lehtinen, M., ... & Sparén, P. (2020). HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med, 383(12), 1340-1348. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338

Li, N., Franceschi, S., Howell-Jones, R., Snijders, P. J., & Clifford, G. M. (2011). Human papillomavirüs type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. International Journal of Cancer, 128(4), 927-935. https://doi.org/10.1002/ijc.25396

Li, T., Chen, S., & Wu, J. (2023). The features of high-risk human papillomavirüs infection in different female genital sites and impacts on HPV-based cervical cancer screening. Virol J, 20(1), 116. https://doi.org/10.1186/s12985-023-02073-4

Magalhães, G. M., Vieira, É. L., & Lima, M. A. (2021). Update on human papillomavirus - part I: epidemiology,

pathogenesis, and clinical spectrum. An Bras Dermatol, 96(1), 1-16. https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003

Martin-Hirsch, P. P., Paraskevaidis, E., Bryant, A., & Dickinson, H. O. (2013). Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev, (12), CD001318. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001318.pub3

McBride, A. A. (2022). Human papillomavirüses: diversity, infection and host interactions. Nat Rev Microbiol, 20(2), 95-108. https://doi.org/10.1038/s41579-021-00617-5

McCredie, M. R., Sharples, K. J., Paul, C., Baranyai, J., Medley, G., Jones, R. W., & Skegg, D. C. (2008). Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol, 9(5), 425-434. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70103-7

Meijer, C. J., Berkhof, J., Castle, P. E., Wentzensen, N., Snijders, P. J., & Arbyn, M. (2009). Guidelines for human papillomavirüs DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer, 124(3), 516-520. https://doi.org/10.1002/ijc.24010

Mlynarczyk-Bonikowska, B., Rütten, L., & Majewski, S. (2024). HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. Int J Mol Sci, 25, 7616. https://doi.org/10.3390/ijms25147616

Muñoz, N., Bosch, F. X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., ... & Meijer, C. J. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirüs types associated with cervical cancer. N Engl J Med, 348, 518-527. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021641

Nygård, M., Saah, A., Vogel, I. S., Saav, S., Holten-Andersen, M., Dilley, A., ... & Munk, C. (2015). Evaluation of the long-term anti-human papillomavirüs 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. Clin Vaccine Immunol, 22(8), 943-948. https://doi.org/10.1128/CVI.00133-15

O'Mahony, C., Gomberg, M., Skerlev, M., Alraddadi, A., de Las Heras-Alonso, M. E., Edwards, S., ... & Cusini, M. (2019). Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol, 33(6), 1006-1019. https://doi.org/10.1111/jdv.15570

Östör, A. G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol, 12(2), 186-192. https://doi.org/10.1097/00004347-199304000-00018

Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., & Kothari, S. (2013). Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis, 13(1), 39. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-39

Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D., & Warren, R. (2013). Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev, 2(35). https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-35

Peng, Q., Wang, L., & Wu, J. (2024). HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor. Cancer Gene Ther, 31(1), 9-17. https://doi.org/10.1038/s41417-023-00682-3

Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., ... & Massad, L. S. (2020). 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low

Genit Tract Dis, 24(2), 102-131. https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000563

Pimple, S., & Mishra, G. A. (2022). Cancer cervix: Epidemiology and disease burden. Cytojournal, 19, 21. https://doi.org/10.25259/CMAS_03_02_2021

Roman, B. R., Aragones, A., & Adunka, O. F. (2021). Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. J Surg Oncol, 124(6), 920-922. https://doi.org/10.1002/jso.26687

Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J., Arbyn, M., ... & Kitchener, H. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet, 383(9916), 524-532. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7

Ryndock, E. J., & Meyers, C. (2014). A risk for non-sexual transmission of human papillomavirüs? Expert Rev Anti Infect Ther, 12(10), 1165-1170. https://doi.org/10.1586/14787210.2014.959497

Schiller, J. T., & Müller, M. (2015). Next generation prophylactic human papillomavirüs vaccines. Lancet Oncol, 16(5), e217-e225. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71179-9

Serrano, B., Brotons, M., Bosch, F. X., & Bruni, L. (2018). Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 47, 14-26. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006

Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2000). The path to cancer—three strikes and you're out. Nature, 408(6810), 307-310. https://doi.org/10.1038/35042675

Wang, J. W., & Roden, R. B. (2013). L2, the minor capsid protein of papillomavirüs. Virology, 445(1-2), 175-186. https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.017

Wentzensen, N., Fetterman, B., Castle, P. E., Schiffman, M., Wood, S. N., Stiemerling, E., ... & Kinney, W. (2015). p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. J Natl Cancer Inst, 107(12). https://doi.org/10.1093/jnci/djv257

WHO. (2024). Human papillomavirüs (HPV) and cervical cancer. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virüs-and-cancer

BÖLÜM 6

İNSAN T-LENFOTROPİK VİRÜSÜ

İLKNUR BIYIK [1]

Giriş

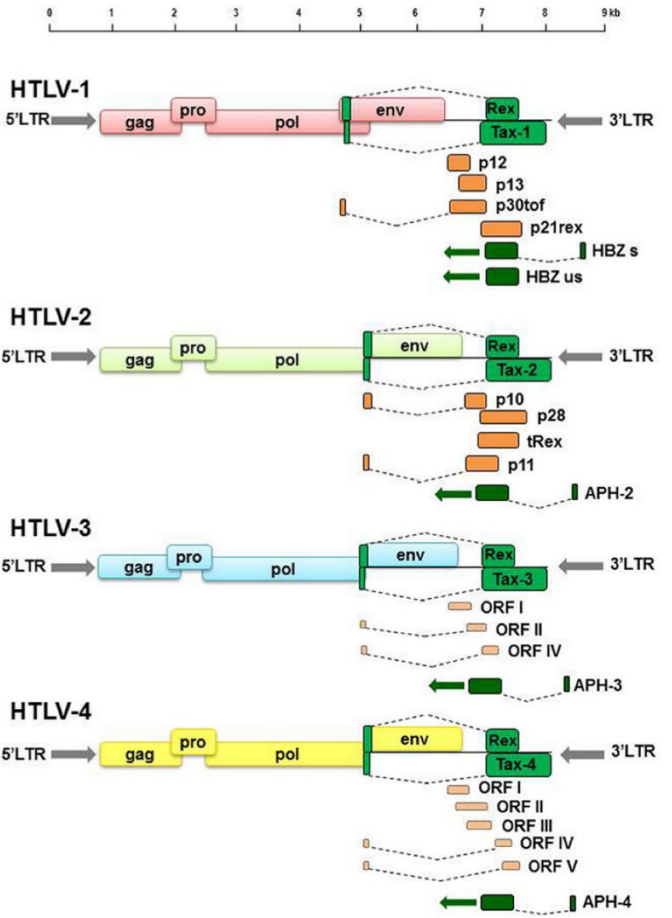
İnsan T-lenfotropik virüsü (insan T-hücreli lenfotropik virüs; insan T-hücreli lösemi-lenfoma virüsü; human T-cell lymphotropic virus; HTLV), Retroviridae ailesinin Deltaretrovirus cinsinin içinde sınıflandırılan bir retrovirüs (zarflı, tek iplikli, pozitif polariteli RNA virüsleri) grubudur. Bu grup içinde dört ana alt tip tanımlanmıştır: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 ve HTLV-4 (Calattini et al., 2005; Gallo, 2005; Mahieux & Gessain, 2009; Poiesz et al., 1980; Yoshida et al., 1982).

Retrovirüsler, RNA'dan DNA'ya geçişi katalize eden ters transkriptaz adlı bir enzimi kodlayan, RNA zinciri içeren virüslerdir. Retrovirüsler, genom organizasyonları ve gen ekspresyon stratejilerine göre basit ve kompleks olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Her iki grupta da ortak olarak üç temel gen bölgesi bulunur: gag (matriks, kapsid ve nükleokapsid proteinlerini kodlar), pol (proteaz, ters transkriptaz ve integraz enzimlerini kodlar) ve env (yüzey [SU] ve transmembran [TM] glikoproteinlerini kodlar). Bu

[1] Arş. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-3247-883X

gen bölgeleri üç açık okuma çerçevesi (ORF) içerisinde organize edilmiştir. Kompleks retrovirüsler ise buna ek olarak, daha karmaşık gen düzenlemelerine ve virüs-konak etkileşimlerinde kritik rol oynayan aksesuar genlere sahiptir. Bu bağlamda, HTLV genomunda yer alan tax ve rex genleri, viral replikasyonun düzenlenmesi ve konak hücre yanıtının modülasyonunda önemli işlevler üstlenmektedir (Şekil 1) (Taşkın, 2023). Tax, çeşitli transkripsiyonel yolakların güçlü bir aktivatörü olması ve in vitro koşullarda T hücrelerini ölümsüzleştirebildiğinin gösterilmesi nedeniyle, HTLV patogenezinde merkezi bir moleküler belirleyici olarak kabul edilmektedir. Bu özellikleri doğrultusunda, hücresel transformasyon süreçlerinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Yao & Wigdahl, 2000). Rex, viryon protein ekspresyonunun düzenleyicisi olarak görev yapmakta olup, viral RNA üzerinde trans-etkili mekanizmalar aracılığıyla primer transkriptin kesilip birleştirilmesini (splicing) baskılamaktadır. Rex aktivitesi, viral yapısal proteinlerin ekspresyonu için zorunlu bir faktör olarak kabul edilmektedir (Hidaka et al., 1988). Ayrıca viral genomun 3' ucundan antisense olarak transkribe edilen HBZ (HTLV-1 bZIP factor), Tax ekspresyonu baskılandığında bile tümörijenik aktiviteyi ve hücresel proliferasyonu sürdüren kilit bir onkojenik faktördür (Matsuoka & Jeang, 2011; Satou et al., 2006).

Şekil 1. HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 ve HTLV-4'ün genomik organizasyonlarının diyagramı. Yeşil kutular düzenleyici proteinleri kodlayan açık okuma pencereleri (Open Reading Frame, ORF), koyu turuncu kutular yardımcı proteinler için ORF'leri ve açık turuncu kutular genomik dizi analizinden çıkarılan varsayımsal ORF'leri vurgulamaktadır



Kaynak: (Romanelli et al., 2013)

İnsan retrovirüslerinin araştırılmasının sürdürülmesini teşvik eden önemli gelişmelerden biri, Eski Dünya gibon maymunundan Yeni Dünya yünlü maymununa belgelenmiş türler arası gibon maymunu lösemi virüsü (GaLV) bulaşmasıdır. Retrovirüslerin türler arasında geçiş yapabildiği daha önce bilinmekle birlikte, bu tür olaylar çoğunlukla birçok hayvanın hücresel DNA analizleri sonucunda ortaya çıkarılan, evrimsel açıdan oldukça eski enfeksiyonlara dayanmaktadır. Ancak söz konusu olay, türler arası bulaşmanın doğrudan gözlemlenebildiği güncel bir örnek olması bakımından dikkat çekicidir. Bu bulaşma sonucunda, yünlü maymunlarda simian sarkoma virüsü olarak tanımlanan viral bir enfeksiyonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (Wong-Staal et al., 1981).

HTLV-1 ilk kez 1979 yılında izole edilmiştir. İlk tanımlama, J. Minna ve A. Gazdar tarafından, kutanöz T hücreli lenfoma tanısı alan bir hastadan elde edilen T hücre hattının analizine dayanmaktadır. Söz konusu hastalık, klinik özelliklerine bağlı olarak mikozis fungoides veya Sézary sendromu/T hücreli lösemi olarak da adlandırılmaktadır (Poiesz et al., 1981). HTLV-1'in keşfini izleyen çalışmalarda, farklı HTLV-1 izolatları tanımlanmış; saflaştırılmış HTLV-1 p24 antijeni ve ters transkriptaz proteinleri karakterize edilmiş; ayrıca entegre HTLV-1 provirüsü hem T hücre malignitelerinde hem de sağlıklı bireylerde gösterilmiştir. Bu bulgular, HTLV-1'in belirli T hücreli malignitelerle ilişkisini destekleyen güçlü kanıtlar sağlamıştır. Bunun yanı sıra, Japonya'da erişkin T hücreli lösemi/lenfoma hastalarında elde edilen pozitif serolojik sonuçlar da bu ilişkiyi doğrulamıştır (Miyoshi et al., 1981). Daha sonra, 1981 yılında bir T hücreli lösemi olgusundan HTLV-2 izole edilmiş; ancak HTLV-2'nin HTLV-1'e kıyasla daha düşük patojenite gösterdiği bildirilmiştir (Kalyanaraman et al., 1982). HTLV-1 ve HTLV-2 uzun yıllardır tanımlanmış ve epidemiyolojik açıdan en yaygın insan T-lenfotropik virüsleri olarak kabul edilirken,

HTLV-3 ve HTLV-4 daha yakın dönemde tanımlanmış olup biyolojik özellikleri ve klinik önemleri henüz sınırlı düzeyde karakterize edilmiştir (Tablo 1) (Branda et al., 2025).

Tablo 1. HTLV Tiplerine (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4) Göre Klinik İlişki, Patojenite ve Epidemiyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Tür	Klinik ilişki ve patojenite	Coğrafi veya epidemiyolojik notlar
HTLV-1	ATL (Adult T-cell leukemia/lymphoma) ve HAM (HTLV-1 Associated Myelopathy)/TSP (Tropical Spastic Paraparesis) ile güçlü ilişki; yüksek patojenite ve onkojenik potansiyel	Endemik kümeler: Japonya, Karayipler, Afrika, Güney Amerika, Okyanusya bölgeleri
HTLV-2	Genel olarak daha düşük patojenite; nadiren nörolojik sorunlarla ilişkilendirilebilir	Yerel yüksek prevalans: bazı Amerikan yerlileri ve enjeksiyon ilaç kullanıcıları
HTLV-3	Az karakterize; klinik etkiler belirsiz, simian HTLV'lere genetik yakınlık bildirildi	Orta Afrika'da tespit edilmiş; muhtemel zoonotik köken
HTLV-4	Çok sınırlı veri; patojenite ve epidemiyoloji büyük ölçüde bilinmiyor	İlk keşifleri Merkezi Afrika'da bildirildi; simian ilişkili olduğu düşünülüyor

Kaynak: (Branda et al., 2025)

HTLV-1 tanısı, klinik ve virolojik özellikleri nedeniyle zorlayıcı olabilmektedir ve genellikle tek bir test ile kesin tanı konulamamaktadır. Tanı süreci çoğunlukla enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) ile kan örneklerinde HTLV-1

antikorlarının taranmasıyla başlar. Ancak ELISA tek başına kesin tanı için yeterli olmadığından, doğrulama amacıyla farklı HTLV-1 proteinlerine karşı antikorları tespit eden Western blot veya line immunoassay (LIA) gibi serolojik testler ya da konak hücre genomuna entegre proviral DNA'yı belirleyen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR/qPCR) gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Bu kombine tanı yaklaşımı, HTLV-1 enfeksiyonunun doğrulanması ve HTLV-2 gibi daha az yaygın ve genellikle daha düşük patojeniteye sahip diğer HTLV tiplerinden ayırt edilmesi açısından önem taşımaktadır. PCR yöntemi, konak hücre genomuna entegre olmuş proviral DNA'yı tespit ederek hem varlığını doğrulamakta hem de viral yükün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. HTLV'nin hücreye entegre bir retrovirüs olması ve hücre dışı serbest virüsün plazmada nadiren bulunması nedeniyle, HTLV-1 RNA tespiti tanıda rutin olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca güncel yaklaşımlar arasında hızlı serolojik testler de yer almakta olup, örneğin ASSURE HTLV-I/II hızlı testinin yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğu ve özellikle tarama ile kan bankası uygulamalarında kullanılabileceği bildirilmektedir (Branda et al., 2025; Myers et al., 2024; WHO, 2021; Rashid et al., 2025).

HTLV-1'in bulaşı başlıca cinsel temas, emzirme, iğne paylaşımı ve güvenli olmayan kan transfüzyonu yoluyla gerçekleşmektedir. Anne-çocuk bulaşı çoğunlukla emzirme aracılığıyla meydana gelmekte olup yaklaşık %20–30 oranında görülmekte ve emzirme süresinin kısalmasının bulaş riskini azalttığı bildirilmektedir. Cinsel yolla bulaş, enfekte lenfositleri içeren semen, vajinal sekresyon ve kan gibi vücut sıvıları aracılığıyla gerçekleşirken, erkekten kadına bulaşın daha yüksek verimliliğe sahip olması ve menide daha fazla lenfosit bulunması bu durumu açıklayabilecek faktörler arasında değerlendirilmektedir. Ayrıca, HTLV-1 enfeksiyonu olan bireylerden elde edilen hücresel kan ürünlerinin transfüzyonu ve organ nakli yüksek bulaş riski taşırken,

hücre içermeyen plazma transfüzyonunun düşük ya da ihmal edilebilir düzeyde risk taşıdığı belirtilmektedir. İğne ve şırınga paylaşımı da özellikle damar içi uyuşturucu kullanan bireyler arasında, enfeksiyonun yayılımında önemli bir risk faktörü olup güvenli enjeksiyon uygulamalarının benimsenmesi bulaşın önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra vertikal bulaş; plasental geçiş, doğum ve özellikle emzirme yoluyla gerçekleşebilmekte, ancak zarflı virüslerin genel özelliğiyle uyumlu olarak HTLV'nin normal koşullarda hava, toz veya cansız yüzeyler aracılığıyla bulaşmadığı bildirilmektedir (WHO, 2021; Vieira et al., 2022).

Sonuç

HTLV enfeksiyonunda hastalık gelişimi multifaktöriyel bir süreç olup, viral genotip, proviral yük, konak genetik duyarlılık ve çevresel/epidemiyolojik faktörlerin etkileşimi önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle klinik tablo bireyler arasında farklılık gösterebilmekte ve hastalığın seyri çok değişken bir özellik gösterebilmektedir. Öte yandan, mevcut terapötik seçeneklerin sınırlı olması nedeniyle hastalığın kontrolünde tedaviden ziyade toplum temelli önleme yaklaşımları ve tarama stratejileri halk sağlığı açısından öncelikli bir konuma sahiptir (Bellon et al., 2024; Myers et al., 2024; Wang et al., 2024; Yaguchi et al., 2024).

Kaynakça

Bellon, M., Jain, P., & Nicot, C. (2024). Characterization of HTLV-1 Infectious Molecular Clone Isolated from Patient with HAM/TSP and Immortalization of Human Primary T-Cell Lines. Viruses, 16(11), 1755. https://doi.org/10.3390/v16111755

Branda, F., Romano, C., Pavia, G., Bilotta, V., Locci, C., Azzena, I., . . . Giovanetti, M. (2025). Human T-lymphotropic virus (HTLV): Epidemiology, genetic, pathogenesis, and future challenges. Viruses, 17(5), 664. https://doi.org/10.3390/v17050664

Calattini, S., Chevalier, S. A., Duprez, R., Bassot, S., Froment, A., Mahieux, R., & Gessain, A. (2005). Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. Retrovirology, 2(1), 30. https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-30

Gallo, R. C. (2005). The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. Retrovirology, 2(1), 17. https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-17

Hidaka, M., Inoue, J., Yoshida, M., & Seiki, M. (1988). Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. The EMBO journal, 7(2), 519-523. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb02840.x

Kalyanaraman, V. S., Sarngadharan, M. G., Robert-Guroff, M., Miyoshi, I., Blayney, D., Golde, D., & Gallo, R. C. (1982). A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*, 218(4572), 571–573. https://doi.org/10.1126/science.6981847

Mahieux, R., & Gessain, A. (2009). The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. Pathologie Biologie, 57(2), 161-166. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.02.015

Matsuoka, M., & Jeang, K. T. (2011). Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: Viral infectivity, cellular reorganization, host defenses, and oncogenesis. *Lancet Infectious Diseases*, 11(12), 947–956. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70178-0

Miyoshi, I., Kubonishi, I., Yoshimoto, S., Akagi, T., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y., . . . Hinuma, Y. (1981). Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. Nature, 294(5843), 770-771. https://doi.org/10.1038/294770a0

Myers, C. S., Williams, E., Cornejo, C. B., Pongas, G., Toomey, N. L., Sanches, J. A., . . . Moskaluk, C. A. (2024). Distinctive genomic features of human T-lymphotropic virus type 1-related adult T-cell leukemia-lymphoma in Western populations. Haematologica, 109(12), 4021. doi: 10.3324/haematol.2024.285233

World Health Organization. (2021). Human T-lymphotropic virus type 1.

Poiesz, B. J., Ruscetti, F. W., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Minna, J. D., & Gallo, R. C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proceedings of the National Academy of Sciences, 77(12), 7415-7419. https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415

Poiesz, B. J., Ruscetti, F. W., Reitz, M. S., Kalyanaraman, V., & Gallo, R. C. (1981). Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. Nature, 294(5838), 268-271. https://doi.org/10.1038/294268a0

Rashid, M. I., Sunagawa, J., Matsuki, A., Yamada, A., Watanabe, T., Iwanaga, M., . . . Yasunaga, J.-i. (2025). Machine

learning based characterization of high risk carriers of HTLV-1-associated myelopathy (HAM). Scientific Reports, 15(1), 25111. https://doi.org/10.1038/s41598-025-09635-2

Romanelli, M. G., Diani, E., Bergamo, E., Casoli, C., Ciminale, V., Bex, F., & Bertazzoni, U. (2013). Highlights on distinctive structural and functional properties of HTLV Tax proteins. Frontiers in microbiology, 4, 271. doi: 10.3389/fmicb.2013.00271

Satou, Y., Yasunaga, J. I., Yoshida, M., & Matsuoka, M. (2006). HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(3), 720–725. https://doi.org/10.1073/pnas.0507631103

Taşkın, Z. (2023). Multipl skleroz hastalığı etiyopatogenezinde, insan endojen retrovirüs-W (HERV-W)'nın rolü [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Necmettin Erbakan Üniversitesi Açık Erişim Sistemi. https://hdl.handle.net/20.500.12452/10158

Vieira, F. F. V., da Silva Corrêa, J., de Almeida Martins, R., dos Santos Cardoso, D., Dantas, T. A., Bandeira, E. d. O. V., . . . de Azevedo, A. P. (2022). Paciente portador do vírus t-linfotrópico humano do tipo 1 (HTLV tipo 1): Um relato de experiencia. Revista Feridas, 10(53), 1910-1918. https://doi.org/10.36489/feridas.2022v10i53p1910-1918

Wang, T. T., Hirons, A., Doerflinger, M., Morris, K. V., Ledger, S., Purcell, D. F., . . . Ahlenstiel, C. L. (2024). Current state of therapeutics for HTLV-1. Viruses, 16(10), 1616. DOI: 10.3390/v16101616

Wong-Staal, F., Favera, R. D., Gelmann, E. P., Manzari, V., Szala, S., Josephs, S. F., & Gallo, R. C. (1981). The v-sis transforming gene of simian sarcoma virus is a new onc gene of primate origin. Nature, 294(5838), 273-275. https://doi.org/10.1038/294273a0

Yaguchi, H., Melamed, A., Ramanayake, S., Kiik, H., Witkover, A., & Bangham, C. R. (2024). The impact of HTLV-1 expression on the 3D structure and expression of host chromatin. PLoS Pathogens, 20(3), e1011716. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011716

Yao, J., & Wigdahl, B. (2000). Human T cell lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signaling pathways during neurodegenerative disease and leukemia. Front Biosci, 5, D138-D168. doi: 10.2741/yao.

Yoshida, M., Miyoshi, I., & Hinuma, Y. (1982). Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. Proceedings of the National Academy of Sciences, 79(6), 2031-2035. https://doi.org/10.1073/pnas.79.6.2031

BÖLÜM 7

HEPATİT C VİRÜSÜ

BETÜL AKKUL[1]

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV); Flaviviridae ailesinin Hepacivirus cinsine ait, zarflı, pozitif iplikli ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür (Roger et al., 2021). Dünya genelinde HCV enfeksiyonları; Hepatit B virüsü (HBV) ile birlikte viral hepatite bağlı ölümlerin %96'sını oluşturmaktadır (WHO, 2022). Akut HCV enfeksiyonu geçiren kişilerin yaklaşık %30'unda virüs kendiliğinden elimine olurken, geriye kalan yaklaşık %70'inde kronik hepatit gelişimi izlenmektedir. Kronik Hepatit C enfeksiyonu değişen seviyelerde karaciğer fibrozisi ile ilişkilendirilmektedir (Micu et al., 2020). Siroz; en ileri seviye karaciğer fibrozisini tanımlamakta olup hepatosellüler kanser (HSK) gelişimi için zemin oluşturmaktadır (Erman et al., 2019).

Virüsün replikasyon özellikleri ve yüksek genetik çeşitliliği nedeniyle bulaşı önleyecek bir aşı halen geliştirilememiştir (Balakrishnan et al., 2025). Ancak doğrudan etkili antivirallerin

[1] Uzman Doktor, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Orcid: 0000-0002-0046-5188

kullanıma girmesiyle %95'in üzerinde oranlarda kalıcı viral yanıt sağlanmaktadır (Shen et al., 2020).

Virolojik Özellikler

HCV, yaklaşık 9600 nükleotitten oluşan pozitif yönlü tek sarmallı bir RNA virüsüdür. HCV genomu; yaklaşık 9100 nükleotid uzunluğunda bir açık okuma çerçevesi (open reading frame, ORF) ve bunu her iki ucundan çevreleyen 5' ve 3' çevrilmeyen bölgelerden (untranslated region, UTR) oluşmaktadır. Genomun 5' UTR ucu yüksek oranda korunmuş bir bölge olması nedeniyle genotip tayininde rol oynamaktadır (Karsligil et al., 2010). 5' UTR bölgesi ayrıca iç ribozom giriş bölgesi (internal ribosome entry site-IRES) ismi verilen, konak hücre proteinlerine gerek duymadan translasyonun başlatılmasını sağlayan son derece önemli bir RNA dizisine sahiptir. IRES; 40S ribozomal alt birimin 5'UTR bölgesine doğrudan bağlanmasını sağlayarak başlangıç kodonunun doğru konumlandırılmasına aracılık eder. Yapılan güncel çalışmalar, 3' UTR bölgesinin de IRES bağımlı translasyon sürecini kolaylaştırdığını göstermektedir (Bai et al., 2013). IRES bölgesinin genomun translasyonu için elzem olması onu antiviral ilaçların hedef moleküllerinden birisi haline getirmektedir (Dibrov et al., 2014).

Viral RNA'nın IRES aracılı doğrudan translasyonu dev bir poliprotein oluşumu ile sonuçlanır. Buradan üç yapısal ve yedi yapısal olmayan proteinin serbestlenmesi hem konak hem de viral proteazlar aracılığıyla sağlanır. Yapısal proteinler (core, E1, E2), p7 ve NS2 konak hücrenin sinyal peptidazları ile serbestlenir. NS2 ve NS3 bir arada bir oto-proteaz kompleksi oluşturur ve NS2/NS3 bağlantı noktasını ayırır. Bu adım önemlidir çünkü serbestlenen NS3; NS4A kofaktörlüğünde geriye kalan yapısal olmayan proteinlerin (NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) serbestlenmesini sağlar (Tabata et al., 2020). Proteinlerin işlevleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. HCV Proteinleri ve Fonksiyonları

Protein	Tip	Görevi
Core	Yapısal	Viral nükleokapsidi oluşturur. Viral RNA'yı paketler. Hücresel sinyal yollarını etkileyerek steatoz, apoptoz ve onkogenezde rol oynar.
E1	Yapısal	Zarf glikoproteini Virüsün hücreye girişinde rol oynar. E2 ile füzyon sürecine katkı sağlar.
E2	Yapısal	Hücre reseptörlerine (CD81, SR-BI vb.) bağlanmayı sağlar. Nötralizan antikorların hedefidir. Bağışıklık kaçışında rol oynar.
p7	Yapısal	İyon kanalı proteini Virion montajı ve salınımında rol oynar.
NS2	Yapısal olmayan	NS2/NS3 proteaz aktivitesi Poliproteinin NS2-NS3 bölgesinde kesilmesini sağlar.
NS3	Yapısal olmayan	Serin proteaz (NS4A ile birlikte çalışır.) Helikaz/NTPaz aktivitesi ile RNA replikasyonunda görev alır.
NS4A	Yapısal olmayan	NS3 proteazının kofaktörü Replikasyon kompleksinin stabilizasyonu
NS4B	Yapısal olmayan	Membranöz ağ oluşumunu sağlar. Viral replikasyon için uygun membran ortamı oluşturur.
NS5A	Yapısal olmayan	RNA replikasyonu ve virion montajında rol

		oynar. İnterferon yanıtını modüle eder.
NS5B	Yapısal olmayan	RNA-bağımlı RNA polimeraz Viral RNA'nın sentezinden sorumludur.

Kaynak: (Dubuisson, 2007; Tabata et al., 2020)

HCV Genotipleri ve Onkojenik Potansiyel

Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin (International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV) güncel sınıflamasına göre HCV'nin 8 farklı genotipi, 80'den fazla alt tipi tanımlanmıştır (ICTV, 2026). Dünya genelinde farklı coğrafi bölgelerde farklı HCV genotipleri ön plana çıkmaktadır. Ülkemizde en sık karşılaşılan genotip, genotip 1b'dir (Abacioglu et al., 1995).

RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin yüksek hata oranı genotip ve alt tip çeşitliliğinin gelişimine yol açmaktadır. Nükleotid farklılıkları, genotipler arasında %30-35, alt tipler arasında %15-25 arasında değişmektedir. Genetik farklılıklar genomun NS5A, E1 ve özellikle E2 bölgelerinde daha belirgindir. 5' UTR bölgesi ise genotipler arasında bile %90'dan fazla özdeşlik gösteren en korunmuş bölgedir. Nispeten iyi korunan core ve NS5B bölgeleri ile 5' UTR, HCV genotiplemesinde en sık kullanılan genom bölgeleri olup E1 bölgesi daha çok filogenetik analizlerde kullanılmaktadır (Simmonds et al., 2005). HCV genotiplendirmesi; epidemiyolojik araştırmaların yanı sıra doğrudan etkili antiviral tedavilerin seçimi ve yönetiminde önemini sürdürmektedir (Pawlotsky et al., 2020).

HCV'ye bağlı gelişen HSK, genellikle altta yatan siroz varlığına bağlıdır. Ancak bazı HCV genotiplerinin sirozdan bağımsız olarak risk faktörü oluşturup oluşturmadığı literatürde tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda HCV genotip 1b ve 3, fibrozisin hızlı ilerlemesi, HSK ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Farooq et al., 2024; Kanwal et al., 2014; Nkontchou et al., 2011). Bunların yanı

sıra HCV genotiplerinin HSK sağkalımına etkisini inceleyen bir araştırmada genotip 2 iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Park et al., 2019).

Patogenez

HCV hepatositlere tropizm gösteren bir virüstür. HCV lipoviral partiküllerinin düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile olan benzer yapısı virionun hepatosit içine alınmasında rol oynar. Partikül endositozunda görevli reseptörler arasında düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR), Çöpçü Reseptörü sınıf B tip I (SR-BI), klaudin-1 (CLDN1), okludin (OCLN) ve CD81 bulunmaktadır (Liu et al., 2025).

Hücreye alındıktan sonra pozitif zincirli viral RNA sitoplazmaya salınır ve poliprotein üretimi için mRNA görevi görür. Oluşan poliprotein hücresel ve viral proteazlar tarafından serbestlenir; yapısal ve yapısal olmayan proteinler açığa çıkar. Endoplazmik retikulum (ER) membranına yerleşen yapısal olmayan viral proteinler membranların yeniden düzenlenmesine neden olur; membranöz ağ adı verilen replikasyonun gerçekleşeceği tek, çift ya da çok membranlı vezikül yapıları oluşturur. Membranların farklılaşması karaciğer hücresinin lipit metabolizmasının yeniden düzenlenmesine neden olur, çünkü membranöz ağ fosfoinositol-4-fosfat, sfingomiyelin, kolesterol dahil olmak üzere çeşitli lipitlerden zengin bir yapıdır (Stoeck et al., 2018).

HCV genomu HBV'den farklı olarak konak genomuna entegre olmaz ve etkin virionların üretimi için sürekli replikasyona ihtiyaç duyar. Replikasyonun ilk aşamasında RNA bağımlı RNA polimeraz (NS5B) tarafından pozitif zincirli RNA'dan bir negatif zincirli kalıp RNA sentezlenir. Daha sonra yeni virionların oluşturulması için kalıp RNA'dan çok sayıda pozitif zincirli RNA üretilir (Moradpour et al., 2007). Bu süreçte NS5B enziminin hata

düzeltme (proofreading) mekanizmasının olmaması nedeniyle replikasyon sırasında çok sık mutasyon oluşur. Konak içinde birbirine çok benzeyen ama genetik olarak farklı çok sayıda varyanttan oluşan bir popülasyon gelişir. Bu yüksek genetik değişkenlik, nötralizan antikorlara ve T hücrelere dirençli bulaşıcı viral varyantların seçilimine neden olur (Cox, 2020).

Yapısal proteinler ve genomun bir araya getirilip yeni virionların oluşumu lipid damlacıkları ile yakın ilişki içinde gerçekleştirilir. Trigliserid metabolizmasının önemli bir enzimi olan diasilgliserol açiltransferaz 1 (DGAT-1), ER membranında sentezlenen core proteini ve viral RNA'yı taşıyan NS5A'nın lipid damlacıkların yüzeyine transfer edilmesini sağlar (Herker et al., 2010). Böylece lipid damlacığı nükleokapsid oluşumu için bir platform görevi görür. Lipid damlacıklarının üretimi HCV morfogenezi için taşıdığı önem nedeniyle enfeksiyon sırasında artmaktadır. Bu durum hücrede trigliserid birikimine zemin hazırlar (Hofmann et al., 2018).

Lipid damlacıkları ile ER membranının yakın fiziksel ilişki içerisinde olması önemlidir. Çünkü damlacık yüzeyinde oluşan nükleokapsid tekrar ER membranına transfer olarak zarf glikoproteinlerini (E1, E2) kazanır. ER lümeninde eşzamanlı olarak gerçekleşen VLDL öncüllerinin sentezi olgun ve enfektif HCV virionlarının oluşumu için kritik önem taşımaktadır. HCV virionu henüz tam olarak aydınlatılamayan bir mekanizma ile ApoB ve ApoE gibi lipoproteinler ile etkileşerek lipidlenir ve olgun lipoviral partikülleri oluşturur (Popescu & Dubuisson, 2010). Lipoviral partiküller Golgi aygıtı üzerinden klasik VLDL sekresyon yolunu takip ederek ekzositoz ile hücre dışına salınır. Sekresyon sırasında VLDL molekülleri ile yarışır, VLDL salınımını engeller ve hücre içinde lipid birikimine neden olur (Syed et al., 2010).

ApoE normal koşullar altında lipoproteinlerin yüzeyinde bulunur ve hücre yüzey reseptörlerini tanıyarak lipoproteinlerin

hücre içine alınmasında rol oynar. HCV enfeksiyonunda ise ApoE'nin pek çok kritik rolü bulunmaktadır. Virion yüzeyinde bulunan ApoE hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek lipoviral partikülün hücre içine alınmasını kolaylaştırır. Ayrıca viral partikül üzerindeki nötralizan antikor epitoplarının ApoE tarafından kısmen maskelenmesi, antikorların viriona erişimini engeller ve immün kaçışa katkıda bulunur (Zeisel et al., 2011).

HCV'ye bağlı HSK gelişimi çok sayıda faktörün rol oynadığı karmaşık ve uzun bir süreçtir. Lipid birikimine bağlı oluşan oksidatif hasar, hepatosteatoz, kronik inflamasyon, viral proteinin doğrudan etkisi ve genetik-epigenetik değişiklikler sürece katkı sağlayan faktörlerdir (Bandiera et al., 2016; Goto et al., 2020; Sakata et al., 2013).

Virüsün hepatosit lipid metabolizmasını yeniden düzenlemesi sonucu ortaya çıkan trigliserid birikimi hem doğrudan hepatosteatoza yol açar hem de reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışını tetikler. Bu oksidatif stres, DNA hasarına neden olurken aynı zamanda inflamatuvar yanıtı artırır, insülin direncini tetikler ve hücre içi sinyal yolaklarında değişikliklere yol açar. Kronik steatoz, zamanla fibrozis ve siroz gelişimini hızlandırır; bu da HSK için zemin hazırlayan temel patolojik süreçlerden biridir (Hoshida et al., 2014).

Yapılan çalışmalarda tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edilse bile HSK gelişme riskinin devam ettiği gösterilmiştir (Zou et al., 2023). Bu durum HCV ile ilişkili hepatokarsinogenezde kalıcı genetik ve epigenetik değişikliklerin etkilerini göstermektedir. HCV, doğrudan genom içine entegre olan bir virüs olmamasına rağmen, oluşturduğu kronik inflamasyon, oksidatif stres ve sürekli hücre yenilenmesi yoluyla genomda mutasyonların gelişmesine neden olur. Biriken mutasyonlar sonucu tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonu, hücre döngüsü kontrolünün kaybına, apoptozdan kaçışa ve kontrolsüz

proliferasyona neden olur. Bu değişiklikler malign transformasyona zemin hazırlar (Pan et al., 2024).

HCV enfeksiyonu, DNA metilasyon paternlerinde değişikliklere yol açarak özellikle tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına neden olur. Aynı zamanda histon modifikasyonları (asetilasyon, metilasyon gibi) kromatin yapısını değiştirerek genlerin erişilebilirliğini düzenler; bu da proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz ile ilişkili genlerin ekspresyonunda kalıcı değişikliklere yol açar. Bu epigenetik değişiklikler karsinogenezi hızlandıran ve sürdüren düzenleyici mekanizmalar olarak işlev görür (Pan et al., 2024).

Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2022 yılında viral hepatit kaynaklı ölümler 1,3 milyona ulaşmış, bunların 244.000'inin HCV kaynaklı siroz ve HSK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (WHO, 2024). DSÖ ayrıca gerekli önlemler alınmadığı takdirde, viral hepatitin 2030 yılına kadar 9,5 milyon yeni enfeksiyona, 2,1 milyon karaciğer kanseri vakasına ve 2,8 milyon ölüme neden olacağını tahmin etmektedir. Bu kapsamda temel hedefler: 2015 verileri esas alınarak yeni viral hepatit enfeksiyonlarını %90 azaltmak ve hepatite bağlı ölümleri %65 düşürmektir (WHO, 2022).

Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişinin kronik hepatit C enfeksiyonuyla yaşadığı tahmin edilmektedir. 2020 yılı verilerine göre her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni vaka görülmektedir. DSÖ'nün HIV, Viral Hepatit ve Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi (2022–2030)'ne göre 2030 yılında yeni vaka sayısının yılda 350.000'e düşürülmesi amaçlanmaktadır. Ancak 2022 sonu verilerine göre kronik HCV enfeksiyonu bulunan bireylerin yalnızca yaklaşık %36'sı tanı alabilmiş, toplam hastaların yaklaşık %20'si ise doğrudan etkili antiviral (DEA) tedavilerine

ulaşabilmiştir (WHO, 2022). Günümüzde DEA tedavileri ile %95'in üzerinde virolojik kür sağlanabilmesine rağmen özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde tarama programlarının yetersizliği, tanı eksikliği ve tedaviye erişim sorunları nedeniyle DSÖ'nün 2030 eliminasyon hedeflerine ulaşılması için ek çabalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik

HCV, kan yoluyla taşınan, enfekte kana perkütan veya parenteral maruziyet yoluyla bulaşan bir virüstür. Bulaşın yaygın yolları arasında; enjeksiyon yoluyla uyuşturucu kullanımı, intranazal uyuşturucu kullanımı, lisanslı salonlar dışında yaptırılan dövmeler, korunmasız cinsel ilişki ve perinatal bulaşma yer almaktadır (Lo Re et al., 2025).

Akut enfeksiyon bulaştan sonraki 2-12 hafta içinde gelişmektedir. Bu dönemde olguların büyük çoğunluğu asemptomatik olup yalnızca serum aminotransferaz yüksekliği ile saptanabilmektedir. Semptomatik hastalarda halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, miyalji, sağ üst kadran ağrısı ve düşük dereceli ateş görülebilir. Buradan sonraki enfeksiyonun seyri; konağın immün yanıtı, viral yük, genotip, eşlik eden metabolik hastalıklar, alkol kullanımı ve immünsüpresyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlere bağlı olarak akut enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık %70'inde spontan viral klirens gelişmez ve tablo kronik HCV enfeksiyonuna ilerler. Spontan klirens gelişiminde güçlü CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı önemli rol oynamaktadır. Akut HCV enfeksiyonunun şiddetli formları, kuvvetli bir T hücre yanıtı ile birlikte yüksek aminotransferaz seviyeleri ve spontan klirens olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilidir (Grebely et al., 2012).

Kronik HCV enfeksiyonu, HCV RNA pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesi ile tanımlanmaktadır. Kronik faz uzun yıllar boyunca asemptomatik ilerleyebilir. Bu süreçte,

karaciğerde değişen düzeylerde kronik inflamasyon ve steatoz ile karakterize edilen bir dizi histopatolojik değişikliğe neden olur. Persistan hepatik inflamasyon sonucunda zamanla fibrozis gelişmektedir. Fibrozis, hücre dışı matris dinamiklerindeki dengesizlik sonucu gelişir, öncelikle periportal bölgelerde başlar ve ileri vakalarda yaygın skarlaşma ve nodüler karaciğer rejenerasyonu ile karakterize edilen sirozla sonuçlanır (Shepard et al., 2005). Fibrozis progresyon hızı bireyler arasında değişkenlik göstermekte olup pek çok faktörden etkilenmektedir (Poynard et al., 2001).

Siroz gelişen hastalarda portal hipertansiyon ve hepatoselüler yetmezlik bulguları ortaya çıkmaktadır. Kompanse siroz döneminde hastalar uzun süre asemptomatik kalabilse de zamanla asit, özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, sarılık ve koagülopati gibi dekompanse siroz bulguları gelişebilmektedir (Costa et al., 2025). Ayrıca ileri fibrozis veya siroz gelişmiş hastalarda malign transformasyon riski belirgin şekilde artmaktadır (Jalan et al., 2021). Viral eradikasyon sonrasında dahi ileri fibrozisi bulunan bireylerde HSK riski tamamen ortadan kalkmadığından uzun dönem takip önerilmektedir (Zou et al., 2023).

Laboratuvar Tanısı

Hastalığın asemptomatik seyri göz önüne alındığında, HCV edinimi için risk faktörleri taşıyan kişilerde karaciğer transaminazlarında yükselme görülmesi durumunda HCV testi yapılması gereklidir. Hepatit C enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, serolojik testler ve moleküler yöntemlerin birlikte değerlendirilmesine dayanmaktadır.

HCV enfeksiyonu için ilk tanı yaklaşımı; maruziyetten 6-12 hafta sonra kanda saptanabilir hale gelen HCV proteinlerine karşı gelişen antikorların, enzim immün test (EIA) ya da kemilüminesan immün test (CLIA) yoluyla tespit edilmesidir. Bu testler HCV'ye karşı gelişen IgG ağırlıklı antikorları saptamakta olup yüksek

duyarlılığa sahiptir. Geçirilmiş enfeksiyon veya başarılı tedavi sonrası da uzun süre pozitif kalabilmektedir. Bu nedenle, anti-HCV pozitifliğinin saptanması durumunda aktif enfeksiyonu belirlemek için moleküler test yapılması gereklidir (Cartwright et al., 2023).

Aktif enfeksiyonun en güvenilir göstergesi HCV RNA pozitifliğidir. HCV RNA genellikle ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon teknikleri ile yapılmaktadır. Kantitatif HCV RNA ölçümü viral yük tayininde kullanılmakta olup özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Moleküler testler ayrıca akut enfeksiyonun erken döneminde, anti-HCV oluşmadan önce pozitifleştiği için erken tanıda kritik öneme sahiptir (Baber et al., 2024).

Viral replikasyon sırasında kana salınan ve bu nedenle aktif enfeksiyonun bir göstergesi olan HCV çekirdek antijeni (HCVcAg) moleküler yöntemlere tamamlayıcı ve hatta alternatif bir test olarak öne çıkmaktadır. DSÖ, özellikle moleküler test altyapısının sınırlı olduğu bölgelerde HCVcAg testlerinin kullanılabileceğini belirtmektedir. Ayrıca HCVcAg testinin, antikor bazlı testlerin aksine, konakçının bağışıklık yanıtından bağımsız olması, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler, hemodiyaliz hastaları ve organ nakli alıcıları için avantajlı hale getirmektedir (Le et al., 2024).

Korunma ve Tedavi

DEA'nın kullanıma girmesiyle birlikte %95'in üzerinde kür oranları sağlanmasına rağmen, bu tedavilerin yüksek maliyeti ve tekrardan enfeksiyona karşı bağışıklık oluşturmamaları nedeniyle etkin bir HCV aşısı arayışı devam etmektedir (Balakrishnan et al., 2025). Dahası, karaciğerde geri dönüşümsüz fibrozis geliştikten sonra virüs vücuttan eradike edilse dahi HSK gelişme riski devam eder (Zou et al., 2023).

HCV'nin konak savunma yanıtından kaçmasını sağlayan yüksek genetik çeşitliliği, etkin bir aşı geliştirilmesinin önünde en büyük engellerden biridir. Bu nedenle aşı geliştirme çalışmaları humoral ve hücresel yanıtı birlikte harekete geçirmeyi hedefleyen çok bileşenli yaklaşımlara odaklanmaktadır. Rekombinant protein aşıları, DNA ve mRNA aşıları ve viral vektör aşıları en bilinen yaklaşımlardır (Balakrishnan et al., 2025).

Rekombinant protein aşıları, özellikle HCV'nin zarf glikoproteinleri olan E1 ve E2'yi hedefleyerek nötralizan antikor yanıtı oluşturmayı amaçlar. Ancak E2 bölgesinin yüksek derecede değişken olması ve hiperdeğişken bölgelerin (özellikle HVR1) korunmuş epitopları maskelemesi, oluşan antikorların etkinliğini sınırlar (Skinner, 2025). Viral vektör aşıları ise virüsün yapısal olmayan proteinlerini hedefleyen CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtını harekete geçirmeyi amaçlar (Barnes et al., 2012). Bunların yanı sıra DNA ve mRNA aşıları HCV'ye ait birden fazla antijenin aynı anda kodlanmasına olanak tanır, konak hücrelerin viral antijenleri in situ üretmesini sağlayarak hem humoral hem hücresel bağışıklığı birlikte indükler. Böylece geniş kapsamlı bir immün yanıt hedeflenir (Shayeghpour et al., 2021).

Tedavide, viral yaşam döngüsünün farklı basamaklarını hedefleyen doğrudan etkili antiviral ajanların (NS3/4A proteaz, NS5A ve NS5B polimeraz inhibitörleri) geliştirilmesiyle önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle pangenotipik kombinasyon rejimleri ile 8–12 haftalık tedavi sonrasında %95'in üzerinde kalıcı virolojik yanıt (tedavi sonrası 12. haftada saptanamayan HCV RNA) oranlarına ulaşılmıştır (Bhattacharya et al., 2023).

Kaynaklar

Abacioglu, Y. H., Davidson, F., Tuncer, S., Yap, P. -L., Ustacelebi, S., Yulug, N., & Simmonds, P. (1995). The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. Journal of Viral Hepatitis, 2(6), 297-301. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00045.x

Baber, A. S., Suganthan, B., & Ramasamy, R. P. (2024). Current advances in Hepatitis C diagnostics. Journal of Biological Engineering, 18(1), 48. https://doi.org/10.1186/s13036-024-00443-2

Bai, Y., Zhou, K., & Doudna, J. A. (2013). Hepatitis C virus 3′UTR regulates viral translation through direct interactions with the host translation machinery. Nucleic Acids Research, 41(16), 7861-7874. https://doi.org/10.1093/nar/gkt543

Balakrishnan, P., Saravanan, S., Vignesh, R., Sivamalar, S., Nallusamy, D., Sankar, S., Krithika, C., Sridhar, C., Raju, S., Velu, V., & Shankar, E. M. (2025). Discovery of HCV vaccine: Where do we stand? Indian Journal of Medical Microbiology, 57, 100940. https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2025.100940

Bandiera, S., Billie Bian, C., Hoshida, Y., Baumert, T. F., & Zeisel, M. B. (2016). Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. Current Opinion in Virology, 20, 99-105. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.09.010

Barnes, E., Folgori, A., Capone, S., Swadling, L., Aston, S., Kurioka, A., Meyer, J., Huddart, R., Smith, K., Townsend, R., Brown, A., Antrobus, R., Ammendola, V., Naddeo, M., O'Hara, G., Willberg, C., Harrison, A., Grazioli, F., Esposito, M. L., … Klenerman, P. (2012). Novel Adenovirus-Based Vaccines Induce Broad and Sustained T Cell Responses to HCV in Man. Science

Translational Medicine, 4(115). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003155

Bhattacharya, D., Aronsohn, A., Price, J., Lo Re, V., the American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America HCV Guidance Panel, Heald, J., Demisashi, G., Durzy, E., Davis-Owino, A., & Tynes, S. (2023). Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clinical Infectious Diseases, ciad319. https://doi.org/10.1093/cid/ciad319

Cartwright, E. J., Patel, P., Kamili, S., & Wester, C. (2023). Updated Operational Guidance for Implementing CDC's Recommendations on Testing for Hepatitis C Virus Infection. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 72(28), 766-768. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7228a2

Costa, D., Trebicka, J., Ripoll, C., Moreau, R., Jalan, R., & Reiberger, T. (2025). Interaction of inflammation and portal hypertension in cirrhosis progression. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 22(12), 846-865. https://doi.org/10.1038/s41575-025-01107-2

Cox, A. L. (2020). Challenges and Promise of a Hepatitis C Virus Vaccine. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 10(2), a036947. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036947

Dibrov, S. M., Parsons, J., Carnevali, M., Zhou, S., Rynearson, K. D., Ding, K., Garcia Sega, E., Brunn, N. D., Boerneke, M. A., Castaldi, M. P., & Hermann, T. (2014). Hepatitis C Virus Translation Inhibitors Targeting the Internal Ribosomal Entry Site: Miniperspective. Journal of Medicinal Chemistry, 57(5), 1694-1707. https://doi.org/10.1021/jm401312n

Erman, A., Krahn, M. D., Hansen, T., Wong, J., Bielecki, J. M., Feld, J. J., Wong, W. W. L., Grootendorst, P., & Thein, H.-H. (2019). Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis update. BMJ Open, 9(11), e027491. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027491

Farooq, H. Z., James, M., Abbott, J., Oyibo, P., Divall, P., Choudhry, N., & Foster, G. R. (2024). Risk factors for hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 16(4), 1596-1612. https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i4.1596

Global Health Sector Strategies on, Respectively, HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections for the Period 2022-2030 (1st ed). (2022). World Health Organization.

Global Hepatitis Report 2024: Action for Access in Low- and Middle-Income Countries (1st ed). (2024). World Health Organization.

Goto, K., Roca Suarez, A. A., Wrensch, F., Baumert, T. F., & Lupberger, J. (2020). Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: When the Host Loses Its Grip. International Journal of Molecular Sciences, 21(9), 3057. https://doi.org/10.3390/ijms21093057

Grebely, J., Prins, M., Hellard, M., Cox, A. L., Osburn, W. O., Lauer, G., Page, K., Lloyd, A. R., & Dore, G. J. (2012). Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: Towards a vaccine. The Lancet Infectious Diseases, 12(5), 408-414. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70010-5

Herker, E., Harris, C., Hernandez, C., Carpentier, A., Kaehlcke, K., Rosenberg, A. R., Farese, R. V., & Ott, M. (2010). Efficient hepatitis C virus particle formation requires diacylglycerol

acyltransferase-1. Nature Medicine, 16(11), 1295-1298. https://doi.org/10.1038/nm.2238

Hofmann, S., Krajewski, M., Scherer, C., Scholz, V., Mordhorst, V., Truschow, P., Schöbel, A., Reimer, R., Schwudke, D., & Herker, E. (2018). Complex lipid metabolic remodeling is required for efficient hepatitis C virus replication. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 1863(9), 1041-1056. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.06.002

Hoshida, Y., Fuchs, B. C., Bardeesy, N., Baumert, T. F., & Chung, R. T. (2014). Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology, 61(1), S79-S90. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.010

International Committee on Taxonomy of Viruses. (2026, Ocak). Table 1- Confirmed HCV genotypes/subtypes. ICTV. 28 Nisan 2026

Jalan, R., D'Amico, G., Trebicka, J., Moreau, R., Angeli, P., & Arroyo, V. (2021). New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. Journal of Hepatology, 75, S14-S26. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018

Kanwal, F., Kramer, J. R., Ilyas, J., Duan, Z., & El-Serag, H. B. (2014). HCV Genotype 3 Is Associated With an Increased Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in a National Sample of U.S. Veterans With HCV. Hepatology, 60(1), 98-105. https://doi.org/10.1002/hep.27095

Karsligil, T., Savas, E., & Savas, M. cemil. (2010). Genotype Distribution And 5' Utr Nucleotide Changes In Hepatitis C Virus. Medical Journal of Trakya University. https://doi.org/10.5174/tutfd.2010.04053.0

Le, D. H. H., Kanokudom, S., Nguyen, H. M., Yorsaeng, R., Honsawek, S., Vongpunsawad, S., & Poovorawan, Y. (2024). Hepatitis C Virus—Core Antigen: Implications in Diagnostic, Treatment Monitoring and Clinical Outcomes. Viruses, 16(12), 1863. https://doi.org/10.3390/v16121863

Liu, J., Yuan, T., Xue, L., & Liang, H. (2025). Pathogenesis, prevention, and therapeutic advances in hepatitis B, C, and D. Virology Journal, 22(1), 274. https://doi.org/10.1186/s12985-025-02907-3

Lo Re, V., Bhattacharya, D., Price, J. C., Aronsohn, A., Kim, H. N., Falade-Nwulia, O., Zimmerman, M., Trooskin, S., & Torgersen, J. (2025). State-of-the-Art Review: Hepatitis C. Clinical Infectious Diseases, 81(2), e15-e26. https://doi.org/10.1093/cid/ciaf334

Micu, S., Musat, M., Dumitru, A., Paduraru, D., Rogoveanu, A., Dumitriu, A., Paunica, S., Balalau, C., & Popoiag, R. (2020). Hepatitis C virus: Host, environmental and viral factors promoting spontaneous clearance. Journal of Mind and Medical Sciences, 156-161. https://doi.org/10.22543/7674.72.P156161

Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. Nature Reviews Microbiology, 5(6), 453-463. https://doi.org/10.1038/nrmicro1645

Nkontchou, G., Ziol, M., Aout, M., Lhabadie, M., Baazia, Y., Mahmoudi, A., Roulot, D., Ganne-Carrie, N., Grando-Lemaire, V., Trinchet, J.-C., Gordien, E., Vicaut, E., Baghad, I., & Beaugrand, M. (2011). HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis: HCV genotype 3 and HCC. Journal of Viral Hepatitis, 18(10), e516-e522. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x

Pan, Z., Seto, W.-K., Liu, C.-J., Mao, Y., Alqahtani, S. A., & Eslam, M. (2024). A literature review of genetics and epigenetics of HCV-related hepatocellular carcinoma: Translational impact. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 13(4), 650-661. https://doi.org/10.21037/hbsn-23-562

Park, H. K., Lee, S. S., Im, C. B., Im, C., Cha, R. R., Kim, W. S., Cho, H. C., Lee, J. M., Kim, H. J., Kim, T. H., Jung, W. T., & Lee, O.-J. (2019). Hepatitis C virus genotype affects survival in patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer, 19(1), 822. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6040-3

Pawlotsky, J.-M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., Marra, F., Puoti, M., & Wedemeyer, H. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. Journal of Hepatology, 73(5), 1170-1218. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018

Popescu, C., & Dubuisson, J. (2010). Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. Biology of the Cell, 102(1), 63-74. https://doi.org/10.1042/BC20090125

Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., Goodman, Z., McHutchison, J., & Albrecht, J. (2001). Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology, 34(5), 730-739. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00097-0

Roger, S., Ducancelle, A., Le Guillou-Guillemette, H., Gaudy, C., & Lunel, F. (2021). HCV virology and diagnosis. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 45(3), 101626. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101626

Sakata, K., Hara, M., Terada, T., Watanabe, N., Takaya, D., Yaguchi, S., Matsumoto, T., Matsuura, T., Shirouzu, M., Yokoyama, S., Yamaguchi, T., Miyazawa, K., Aizaki, H., Suzuki, T., Wakita,

T., Imoto, M., & Kojima, S. (2013). HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF-β type I receptor. Scientific Reports, 3(1), 3243. https://doi.org/10.1038/srep03243

Shayeghpour, A., Kianfar, R., Hosseini, P., Ajorloo, M., Aghajanian, S., Hedayat Yaghoobi, M., Hashempour, T., & Mozhgani, S.-H. (2021). Hepatitis C virus DNA vaccines: A systematic review. Virology Journal, 18(1), 248. https://doi.org/10.1186/s12985-021-01716-8

Shen, C., Fan, H., Ge, Z., Cai, W., Shao, J., Dong, C., Xue, H., Fu, Z., Li, J., Zhang, Y., & Yue, M. (2020). Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in HCV Patients With Previous Direct-Acting Antiviral Therapy Failures: A Meta-Analysis. Frontiers in Medicine, 7, 592472. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.592472

Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet Infectious Diseases, 5(9), 558-567. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70216-4

Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deléage, G., Enomoto, N., Feinstone, S., Halfon, P., Inchauspé, G., Kuiken, C., Maertens, G., Mizokami, M., Murphy, D. G., Okamoto, H., Pawlotsky, J.-M., Penin, F., Sablon, E., Shin-I, T., Stuyver, L. J., Thiel, H.-J., … Widell, A. (2005). Consensus Proposals for a Unified System of Nomenclature of Hepatitis C Virus Genotypes *. Hepatology, 42(4), 962-973. https://doi.org/10.1002/hep.20819

Skinner, N. E. (2025). Broadly Neutralizing Antibody Characteristics in Hepatitis C Virus Infection and Implications for Vaccine Design. Vaccines, 13(6), 612. https://doi.org/10.3390/vaccines13060612

Stoeck, I. K., Lee, J.-Y., Tabata, K., Romero-Brey, I., Paul, D., Schult, P., Lohmann, V., Kaderali, L., & Bartenschlager, R.

(2018). Hepatitis C Virus Replication Depends on Endosomal Cholesterol Homeostasis. Journal of Virology, 92(1), e01196-17. https://doi.org/10.1128/JVI.01196-17

Syed, G. H., Amako, Y., & Siddiqui, A. (2010). Hepatitis C virus hijacks host lipid metabolism. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21(1), 33-40. https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.07.005

Tabata, K., Neufeldt, C. J., & Bartenschlager, R. (2020). Hepatitis C Virus Replication. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 10(3), a037093. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037093

Zeisel, M. B., Fofana, I., Fafi-Kremer, S., & Baumert, T. F. (2011). Hepatitis C virus entry into hepatocytes: Molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. Journal of Hepatology, 54(3), 566-576. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.014

Zou, Y., Yue, M., Jia, L., Wang, Y., Chen, H., Zhang, A., Xia, X., Liu, W., Yu, R., Yang, S., & Huang, P. (2023). Accurate prediction of HCC risk after SVR in patients with hepatitis C cirrhosis based on longitudinal data. BMC Cancer, 23(1), 1147. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11628-1

BÖLÜM 8

İNSAN HERPESVİRÜSÜ 8

UMUT YILMAZ[1]

Giriş

İnsan herpesvirüsü 8 (HHV-8), diğer adıyla Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüsü (KSHV), Epstein–Barr virüsü ile birlikte insanlarda kansere yol açtığı kesin olarak gösterilmiş iki herpesvirüsünden biridir (Rewane & Tadi, 2023).

HHV-8, 1994 yılında Chang ve arkadaşları tarafından AIDS'li hastalardan alınan Kaposi sarkomu (KS) lezyonlarında daha önce tanımlanmamış bir herpesvirüsüne ait benzersiz DNA dizilerinin gösterilmesiyle tanımlanmış; bu sayede virüs kaynaklı onkogenez alanında önemli bir ilerleme sağlanmıştır (Chang et al., 1994).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından Grup 1 kanserojen olarak sınıflandırılan HHV-8; yalnızca tüm Kaposi sarkomu formlarının değil, aynı zamanda primer efüzyon lenfoması,

[1] Öğr. Gör. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Kiraz Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Orcid: 0000-0002-5793-5742

multisentrik Castleman hastalığının (MCD) plazmablastik varyantı ve KSHV ile ilişkili inflamatuvar sitokin sendromunun da etiyolojik etkeni olarak kabul edilmektedir (Goncalves et al., 2017).

Enfekte bireylerin büyük çoğunluğunda enfeksiyon asemptomatik seyretmekte olup, klinik hastalık gelişimi büyük ölçüde konak bağışıklık durumuna bağlıdır. Bu durum, özellikle HIV (Human Immunodeficiency Virus) pozitif bireylerde ve solid organ nakli alıcılarında Kaposi sarkomu insidansındaki belirgin artışla ortaya konmuştur (Iftode et al., 2020).

Sınıflandırma ve Virolojik Özellikler

HHV-8, çift sarmallı DNA genomuna sahip olup *Herpesviridae* ailesinin *Gammaherpesvirinae* alt familyasında sınıflandırılır ve *Rhadinovirus* (gamma-2 herpesvirüs) cinsinin insanları enfekte eden ilk üyesidir (Patel et al., 2023).

Virüsün majör varyasyon bölgesi olan K1 gen dizilimine göre adlandırılan yedi farklı genotipi (A, B, C, D, E, F ve Z) tanımlanmış olup, bu genotiplerin coğrafi dağılımı ve klinik tablolarla ilişkileri hâlen araştırılmaktadır (Khodadad et al., 2025). HHV-8 genomu yaklaşık 165 kb uzunluğunda olup, merkezi bir kodlama bölgesi ile her iki terminal uçta yer alan tekrar dizilerinden oluşan karakteristik bir yapıya sahiptir (Russo et al., 1996).

Virüs, konak hücrelerde ömür boyu süren latent enfeksiyon oluşturabilir; dolaşımdaki B ve T lenfositleri, monosit/makrofajlar ve KS benzeri iğsi hücre öncüllerini enfekte edebilir (Knowlton et al., 2013).

Son yıllarda yapılan matematiksel modelleme çalışmaları, oral mukozadaki HHV-8 saçılımının; latent enfeksiyon, reaktivasyon hızı, hücre başına viral üretim kapasitesi ve sitolitik immün yanıtın etkinliği gibi parametreler tarafından belirlendiğini göstermiştir. Bu

modeller, bireyler arasında gözlenen heterojen viral saçılım paternlerini açıklamakta ve klinik tabloya katkı sağlayan dinamikleri niceliksel olarak ortaya koymaktadır (Swan et al., 2025).

Patogenez

HHV-8'in onkojenik etkisi, özellikle latent enfeksiyon döneminde eksprese edilen viral proteinlerin hücre döngüsünü bozması, apoptozu baskılaması, anjiyogenezi artırması ve immün yanıttan kaçışı kolaylaştırması ile ilişkilidir (Mesri et al., 2010).

Latent ilişkili nükleer antijen (LANA, ORF73), viral genomun konak hücre içinde episomal olarak kalıcılığını sağlarken aynı zamanda p53 ve retinoblastom (Rb) tümör supresör genlerini inhibe eder ve hücre döngüsünü bozar (Rewane & Tadi, 2023). Viral siklin (v-siklin, ORF72), Rb'nin fosforilasyonunu artırarak G1/S geçişini uyarır ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna katkı sağlar (Cesarman et al., 1996).

Viral FLICE inhibitör proteini (vFLIP, ORF71), kaspaz-8 aracılı apoptozu inhibe ederek hücre ölümünü engeller (Thome et al., 1997). Litik fazda eksprese edilen viral interlökin-6 (vIL-6, ORF K2), konak interlökin-6'dan farklı olarak gp130 reseptörüne doğrudan bağlanarak JAK/STAT sinyal yolunu aktive eder; böylece inflamasyon, anjiyogenez ve B hücre proliferasyonunu artırır (Aoki et al., 1999). Viral G protein-bağlı reseptör (vGPCR, ORF74), konstitutif aktivite göstererek vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu artırır ve KS lezyonlarında görülen vasküler proliferasyona katkıda bulunur (Bais et al., 1998). K1 ve K15 viral proteinleri ise NF-κB ve MAPK sinyal yollarını aktive ederek hücre sağkalımını ve malign transformasyonu destekler (Lopes et al., 2022).

HHV-8'in onkojenik etkisi yalnızca viral proteinlerle sınırlı değildir; viral mikroRNA'lar da konak hücresel sinyal yollarını düzenleyerek tümör oluşumuna katkıda bulunur (Cesarman et al., 2019). Bununla birlikte, HHV-8 enfeksiyonu tek başına tümör gelişimi için yeterli değildir; HIV enfeksiyonu, solid organ nakli veya yaşa bağlı immünsüpresyon gibi kofaktörlerin varlığı hastalığın ortaya çıkışında belirleyici rol oynar (Clemmesen et al., 2025).

Epidemiyoloji

HHV-8/KSHV seroprevalansı, farklı coğrafi bölgeler ve risk grupları arasında değişiklik göstermektedir. Seroprevalans Amerika Birleşik Devletleri'nde %3–7, Kuzey Avrupa'da %5, Akdeniz bölgesinde %5–20 ve Sahra Altı Afrika'da %50'nin üzerindedir. Bununla birlikte, HHV-8 enfeksiyonunun nispeten nadir olduğu bölgelerde dahi bazı gruplarda yüksek seroprevalans oranları görülebilmektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde HIV ile enfekte bireylerde ve erkeklerle seks yapan erkeklerde bu oran %38–80 arasında değişmektedir (Mularoni et al., 2025).

Orta ve yüksek endemik bölgelerde ise prevalans belirgin şekilde artmaktadır. Akdeniz ülkelerinde (İtalya, Yunanistan) %10–20, Çin'de %16 ve Sahraaltı Afrika'da (Uganda, Zambiya, Kamerun) %30–90'ın üzerinde seyretmektedir (Newton et al., 2018; Fang et al., 2022).

HHV-8'in başlıca bulaşma yolu tükürük olmakla birlikte, virüs cinsel temas, kontamine iğne kullanımı, kan transfüzyonu ve organ nakli yoluyla da bulaşabilmektedir (Kates et al., 2024). Cinsel yolla bulaş, düşük endemik bölgelerde daha yaygındır; HIV ile enfekte olmayan erkeklerle seks yapan erkeklerde seroprevalans %13–20 iken, HIV ile enfekte olanlarda bu oran %30–68'e yükselmektedir (Knights et al., 2023). Tükürük, virüsün en önemli

rezervuarı olup, endemik bölgelerde asemptomatik erişkinlerin %22–68'inde tükürükte HHV-8 DNA'sı saptanabilmektedir (Phipps et al., 2014).

Türkiye'de yapılan çalışmalar, HIV pozitif bireylerde HHV-8 seropozitiflik oranının %21–28 arasında değiştiğini göstermektedir (Karlı et al., 2013; Altuğlu et al., 2016). Genel popülasyonda HHV-8 seroprevalansı düşük olmakla birlikte, HIV ile enfekte bireylerdeki oranlar Akdeniz ülkeleriyle benzer düzeydedir. Türkiye'den konuyla ilgili yayınların büyük çoğunluğu İstanbul, Ankara ve İzmir gibi büyük şehirlerdeki üniversite hastanelerinden elde edilmiş olup, ülke genelinde HHV-8 enfeksiyonunun gerçek yükünü ortaya koymak için daha kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (Ekenoğlu-Merdan et al., 2023).

Klinik

HHV-8 enfeksiyonu, çoğu immünkompetan bireyde asemptomatik seyreder ve virüs tükürük bezlerinde latent olarak kalabilir (Casper et al., 2007). Bununla birlikte, immünsüpresyon varlığında HHV-8 dört ana klinik tabloya yol açar. Bunlardan ilki ve en sık görüleni, dört epidemiyolojik formu (klasik, endemik, iyatrojenik ve HIV ile ilişkili) bulunan KS'dir (Cesarman et al., 2019). KS lezyonları başlangıçta makül, plak veya nodül şeklinde; kırmızı, kahverengi ya da mor renkte olup, ağız içi tutulum yaklaşık her dört hastanın birinde ilk bulgu olabilir (Fatahzadeh & Schwartz, 2013). Klasik form daha çok ileri yaştaki erkeklerde alt ekstremitelerde yavaş ilerleyen nodüler lezyonlarla ortaya çıkarken, endemik (Afrika) form genç erişkinlerde ve çocuklarda lenfadenopati ile daha agresif seyretmektedir (Zeinaty et al., 2023). İyatrojenik form solid organ nakli veya uzun süreli kortikosteroid kullanımı sonrasında gelişirken, HIV ile ilişkili (epidemik) form en agresif seyreden tip olup cilt, ağız mukozası, gastrointestinal sistem

ve akciğer tutulumu sıktır (Cesarman et al., 2019). Lenfödem sık görülen bir komplikasyondur ve viseral tutulum (özellikle akciğer ve gastrointestinal sistem) %50'ye varan oranlarda bildirilmiştir (Phipps et al., 2010).

İkinci en sık karşılaşılan klinik tablo, HHV-8 ile ilişkili multisentrik Castleman hastalığıdır. Bu hastalık, ateş, gece terlemesi, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, sitopeniler (trombositopeni, anemi) ve hipoalbüminemi ile karakterize olup sepsis benzeri tabloya ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (Uldrick et al., 2014). Tanı, lenf nodu biyopsisinde HHV-8 pozitif, lambda hafif zincir kısıtlı plazmablastların gösterilmesiyle konur (Chadburn et al., 2017).

Üçüncü klinik tablo, plevral, perikardiyal veya periton boşluklarında efüzyon şeklinde ortaya çıkan primer efüzyon lenfomasıdır. Olguların yaklaşık %80'inde EBV koenfeksiyonu bulunur ve ekstrakaviter (solid) formu da tanımlanmıştır (Lurain et al., 2019).

Dördüncü klinik tablo ise KSHV ile ilişkili inflamatuvar sitokin sendromudur (KICS). KICS, MCD ve primer efüzyon lenfoması (PEL) dışlandıktan sonra, ateş, yorgunluk, solunum veya gastrointestinal semptomlar, yüksek C-reaktif protein düzeyi, pansitopeni, hipoalbüminemi, organomegali, efüzyon veya lenfadenopati ve plazmada yüksek HHV-8 DNA düzeyi ile karakterizedir (Polizzotto et al., 2016).

Laboratuvar Tanısı

HHV-8 enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, virüsün asemptomatik latent enfeksiyon oluşturabilmesi ve klinik tablolarının karmaşıklığı nedeniyle çoğu zaman zordur. Bu nedenle tanısal yaklaşım, hastalığın klinik formuna göre değişmekte olup

histopatolojik inceleme, immünohistokimya (İHK), moleküler yöntemler ve sınırlı ölçüde serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir.

HHV-8 ile ilişkili hastalıkların tanısında serolojik testler rutin olarak kullanılmamaktadır. Mevcut immünofloresan (IFA) ve enzim immün assay (ELISA) testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün sınırlı olması nedeniyle tanıda altın standart, doku biyopsisi ve İHK ile HHV-8'in latent dönem antijeni olan LANA-1'in (ORF73) gösterilmesidir (Morrison et al., 2015). IFA testleri latent (LANA-1, nükleer) veya litik (sitoplazmik) antijenler kullanılarak yapılabilse de ELISA yöntemleri özellikle immün yetmezlikli bireylerde daha düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle seroloji, epidemiyolojik çalışmalar ve transplant öncesi risk sınıflaması gibi seçilmiş durumlar dışında tanıda önerilmez (Rewane & Tadi, 2023; Leducq et al., 2024).

KS tanısı için lezyondan alınan biyopside iğsi hücrelerin varlığı ve LANA-1 ile güçlü nükleer boyanma tanısaldır. Ayırıcı tanıda anjiyosarkom, hemanjiyom ve diğer vasküler tümörler göz önünde bulundurulmalıdır (Patel et al., 2004). LANA-1 İHK'sı, KS'nin ayırıcı tanısında polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) kıyasla daha spesifik kabul edilmektedir.

MCD tanısı ise lenf nodu biyopsisinde germinal merkez hiperplazisi, vasküler proliferasyon ve HHV-8 pozitif plazmablastların gösterilmesini gerektirir (Chadburn et al., 2017). PEL tanısı, efüzyon sıvısının sitolojisinde izlenen büyük, immünoblast benzeri lenfoma hücrelerinde akış sitometrisi ve LANA-1 İHK boyamasıyla HHV-8 pozitifliğinin saptanmasına dayanır (Lurain et al., 2019).

KICS tanısı; klinik kriterler, plazmada PCR ile HHV-8 DNA pozitifliği ve MCD ile PEL'in histopatolojik olarak dışlanması ile konur (Polizzotto et al., 2016). Plazma HHV-8 DNA yükü ölçümü, özellikle MCD ve KICS'te tanı ve tedavi yanıtının izlenmesinde değerli bir araçtır. Aktif MCD'de periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) yüksek DNA düzeyleri saptanırken, KS tanısında rutin viral yük ölçümü önerilmez (Jary et al., 2018).

Bununla birlikte, kantitatif PCR (qPCR) ile plazma, PBMC veya dokuda HHV-8 DNA'sı yüksek duyarlılıkla saptanabilir. MCD ve KICS'de viral yük sıklıkla 10.000 kopya/mL plazmanın üzerindedir (Cesarman et al., 2019). Negatif bir PCR sonucu KS tanısını dışlamaz; çünkü lezyon dokusundaki viral DNA miktarı, özellikle latent enfeksiyonun baskın olduğu durumlarda saptama eşiğinin altında kalabilir.

Serolojik testlerin sınırlı performansı nedeniyle donör ve alıcı taramasında standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bununla birlikte, endemik bölgelerdeki nakil merkezlerinde HHV-8 seropozitif donör ile seronegatif alıcıdan oluşan riskli eşleşmelerde (D+/R−) klinik ve moleküler izlem önerilmektedir (Mularoni et al., 2025).

Tedavi ve Korunma

HHV-8 ile ilişkili hastalıkların tedavisi, klinik tabloya ve immünsüpresyon düzeyine göre planlanır. Temel yaklaşım, altta yatan immün yetmezliğin düzeltilmesi ve hastalığa özgü tedavilerin uygulanmasıdır. HIV ile enfekte bireylerde erken dönemde başlanan ve etkin şekilde sürdürülen antiretroviral tedavi (ART), immün fonksiyonun iyileştirilmesi ve KS gelişme riskinin azaltılması açısından büyük önem taşır (Borges et al., 2016).

HHV-8, özellikle litik replikasyon fazında bazı antiviral ajanlara duyarlıdır. İn vitro ve klinik veriler, HHV-8'in gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet ve sidofovire duyarlı olduğunu göstermektedir (Casper et al., 2008; Yun et al., 2009). Buna karşın, latent enfeksiyon fazında antiviral tedavinin etkinliği sınırlıdır. Günümüzde HHV-8 enfeksiyonunu önlemeye yönelik onaylanmış bir aşı veya rutin kemoprofilaksi seçeneği bulunmamaktadır.

KS tedavisinde, sınırlı kutanöz lezyonlarda lokal tedaviler uygulanabilirken, yaygın veya viseral tutulumlu olgularda sistemik tedavi gereklidir. Bu amaçla lipozomal doksorubisin ve paklitaksel en sık kullanılan ajanlardır (Cianfrocca et al., 2010). Bazı hastalarda pomalidomid de tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebilir. Sistemik kortikosteroidlerden, KS progresyonunu hızlandırabilecekleri için mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (Bower et al., 2014).

HHV-8 ile ilişkili MCD'de rituksimab temel tedavi seçeneklerinden biridir. Gerektiğinde kemoterapi veya antiviral ajanlar tedaviye eklenebilir. PEL gibi agresif olgularda ise kombine kemoterapi ve eşzamanlı ART uygulanır. KICS'te ise tedavi bireyselleştirilmekte olup rituksimab ve diğer sistemik tedaviler kullanılabilmektedir (Mularoni et al., 2025).

ART sonrası bazı hastalarda KS ile ilişkili immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (KS-IRIS) gelişebilir. Risk faktörleri arasında ileri evre hastalık, yüksek HIV viral yükü ve ağır immünsüpresyon yer alır. Bu olgularda tedavi klinik duruma göre düzenlenir. nneden bebeğe dikey geçiş gösterilmiş olmakla birlikte, güncel klinik kılavuzlarda gebelikte rutin serolojik veya moleküler tarama önerilmemektedir (Sitas et al., 1999).

Kaynakça

Altuğlu, İ., Yolcu, A., Öcek, Z. A., Yazan Sertöz, R., & Gökengin, D. (2016). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran kan donörlerinde ve HIV-pozitif hastalarda insan herpesvirusu-8 seroprevalansının araştırılması. Mikrobiyoloji bulteni, 50(1), 104–111. https://doi.org/10.5578/mb.10751.

Aoki, Y., Jaffe, E. S., Chang, Y., Jones, K., Teruya-Feldstein, J., Moore, P. S., & Tosato, G. (1999). Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. Blood, 93(12), 4034–4043.

Bais, C., Santomasso, B., Coso, O., Arvanitakis, L., Raaka, E. G., Gutkind, J. S., Asch, A. S., Cesarman, E., Gershengorn, M. C., & Mesri, E. A. (1998). G-protein-coupled receptor of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus is a viral oncogene and angiogenesis activator. Nature, 391(6662), 86–89. https://doi.org/10.1038/34193.

Borges, Á. H., Neuhaus, J., Babiker, A. G., Henry, K., Jain, M. K., Palfreeman, A., Mugyenyi, P., Domingo, P., Hoffmann, C., Read, T. R., Pujari, S., Meulbroek, M., Johnson, M., Wilkin, T., Mitsuyasu, R., & INSIGHT START Study Group (2016). Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 63(12), 1668–1676. https://doi.org/10.1093/cid/ciw621.

Bower, M., Dalla Pria, A., Coyle, C., Andrews, E., Tittle, V., Dhoot, S., & Nelson, M. (2014). Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 32(5), 409–414. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.6757.

Casper, C., Krantz, E. M., Corey, L., Kuntz, S. R., Wang, J., Selke, S., Hamilton, S., Huang, M. L., & Wald, A. (2008). Valganciclovir for suppression of human herpesvirus-8 replication: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. The Journal of infectious diseases, 198(1), 23–30. https://doi.org/10.1086/588820.

Casper, C., Krantz, E., Selke, S., Kuntz, S. R., Wang, J., Huang, M. L., Pauk, J. S., Corey, L., & Wald, A. (2007). Frequent and asymptomatic oropharyngeal shedding of human herpesvirus 8 among immunocompetent men. The Journal of infectious diseases, 195(1), 30–36. https://doi.org/10.1086/509621.

Cesarman, E., Damania, B., Krown, S. E., Martin, J., Bower, M., & Whitby, D. (2019). Kaposi sarcoma. Nature reviews. Disease primers, 5(1), 9. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0060-9.

Cesarman, E., Nador, R. G., Bai, F., Bohenzky, R. A., Russo, J. J., Moore, P. S., Chang, Y., & Knowles, D. M. (1996). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus contains G protein-coupled receptor and cyclin D homologs which are expressed in Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma. Journal of virology, 70(11), 8218–8223. https://doi.org/10.1128/JVI.70.11.8218-8223.1996.

Chadburn, A., Said, J., Gratzinger, D., Chan, J. K., de Jong, D., Jaffe, E. S., Natkunam, Y., & Goodlad, J. R. (2017). HHV8/KSHV-Positive Lymphoproliferative Disorders and the Spectrum of Plasmablastic and Plasma Cell Neoplasms: 2015 SH/EAHP Workshop Report-Part 3. American journal of clinical pathology, 147(2), 171–187. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw218.

Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M. S., Lee, F., Culpepper, J., Knowles, D. M., & Moore, P. S. (1994). Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's

sarcoma. Science (New York, N.Y.), 266(5192), 1865–1869. https://doi.org/10.1126/science.7997879.

Cianfrocca, M., Lee, S., Von Roenn, J., Tulpule, A., Dezube, B. J., Aboulafia, D. M., Ambinder, R. F., Lee, J. Y., Krown, S. E., & Sparano, J. A. (2010). Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. Cancer, 116(16), 3969–3977. https://doi.org/10.1002/cncr.25362.

Clemmesen, J. L. R., Arentoft, N., Schultz, N. A., Suarez-Zdunek, M. A., Loft, A., Kirkby, N., Hillingsø, J. G., Willemoe, G. L., Perch, M., Pedersen, C. R., & Nielsen, S. D. (2025). Transmission of human herpesvirus-8 through liver transplantation and development of post-transplantation Kaposi sarcoma: A case report. IDCases, 40, e02263. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2025.e02263.

Ekenoğlu-Merdan, Y., Özel, A. S., & Etiz, P. (2023). Bibliometric analysis of literature on HIV/AIDS-associated HHV-8/KSHV in Turkey: 2001–2020. Klimik Dergisi, 36(1), 75–81. https://doi.org/10.36519/kd.2023.4291.

Fang, Y., Li, W., Zhang, Y., Zhou, C., Wu, H., Zhang, Y., Dai, T., Wang, J., Wang, L., Chen, T., Zhu, Y., & Wang, L. (2022). Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and risk factors in Jiuquan area, China. Journal of medical virology, 94(12), 6016–6022. https://doi.org/10.1002/jmv.28045.

Fatahzadeh, M., & Schwartz, R. A. (2013). Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. International journal of dermatology, 52(6), 666–672. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05758.x.

Goncalves, P. H., Ziegelbauer, J., Uldrick, T. S., & Yarchoan, R. (2017). Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. Current opinion in HIV and AIDS, 12(1), 47–56. https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000330.

Iftode, N., Rădulescu, M. A., Aramă, Ș. S., & Aramă, V. (2020). Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) - review. Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne, 58(4), 199–208. https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0017.

Jary, A., Leducq, V., Palich, R., Gothland, A., Descamps, D., Joly, V., Lambert-Niclot, S., Amiel, C., Canestri, A., Mirand, A., Gault, E., Vabret, A., Valantin, M. A., Katlama, C., Calvez, V., Dupin, N., Spano, J. P., & Marcelin, A. G. (2018). Usefulness of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV) DNA Viral Load in Whole Blood for Diagnosis and Monitoring of KSHV-Associated Diseases. Journal of clinical microbiology, 56(6), e00569-18. https://doi.org/10.1128/JCM.00569-18.

Karlı, B., Onel, M., Eraksoy, H., & Ağaçfidan, A. (2013). İstanbul'da anti-HIV-1 pozitif hastalarda HHV-8 prevalansının araştırılması. Mikrobiyoloji bulteni, 47(3), 493–499. https://doi.org/10.5578/mb.5491.

Kates, O. S., McDade, H., Tinney, F. J., Jr, Weeks-Groh, S. R., & Lurain, K. (2024). HHV-8-associated diseases in transplantation: A case report and narrative review focused on diagnosis and prevention. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society, 26 Suppl 1, e14334. https://doi.org/10.1111/tid.14334.

Khodadad, N., Hashempour, A., & Akbarinia, S. (2025). In silico analysis of human herpes virus-8 genome: a comparison of the

K1, VR1, and VR2 regions for genotyping and global geographical distribution. Scientific reports, 15(1), 326. https://doi.org/10.1038/s41598-024-84376-2.

Knights, S. M., Salyards, M., Kendall, N., Lazarte, S. M., Kainthla, R., Miley, W., Marshall, V., Labo, N., Whitby, D., Chiao, E. Y., & Nijhawan, A. E. (2023). High Seroprevalence of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus in Men Who Have Sex With Men With HIV in the Southern United States. Open forum infectious diseases, 10(4), ofad160. https://doi.org/10.1093/ofid/ofad160.

Knowlton, E. R., Lepone, L. M., Li, J., Rappocciolo, G., Jenkins, F. J., & Rinaldo, C. R. (2013). Professional antigen presenting cells in human herpesvirus 8 infection. Frontiers in immunology, 3, 427. https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00427.

Leducq, V., Ben Said, L., Sayon, S., Calvez, V., Marcelin, A.-G., & Jary, A. (2024). Comparison of the indirect immunofluorescence assay and a commercial ELISA to detect KSHV antibodies. Microbiology spectrum, 12(11), e0118624. https://doi.org/10.1128/spectrum.01186-24.

Lopes, A. O., Marinho, P. D. N., Medeiros, L. D. S., & de Paula, V. S. (2022). Human Gammaherpesvirus 8 Oncogenes Associated with Kaposi's Sarcoma. International journal of molecular sciences, 23(13), 7203. https://doi.org/10.3390/ijms23137203.

Lurain, K., Polizzotto, M. N., Aleman, K., Bhutani, M., Wyvill, K. M., Gonçalves, P. H., Ramaswami, R., Marshall, V. A., Miley, W., Steinberg, S. M., Little, R. F., Wilson, W., Filie, A. C., Pittaluga, S., Jaffe, E. S., Whitby, D., Yarchoan, R., & Uldrick, T. S. (2019). Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion

lymphoma. Blood, 133(16), 1753–1761. https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-893339.

Mesri, E. A., Cesarman, E., & Boshoff, C. (2010). Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. Nature reviews. Cancer, 10(10), 707–719. https://doi.org/10.1038/nrc2888.

Morrison, B. J., Labo, N., Miley, W. J., & Whitby, D. (2015). Serodiagnosis for tumor viruses. Seminars in oncology, 42(2), 191–206. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.12.024.

Mularoni, A., Cona, A., Bulati, M., Busà, R., Miele, M., Timoneri, F., ... & Luppi, M. (2025). Serologic screening and molecular surveillance of Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus-8 infections for early recognition and effective treatment of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated inflammatory cytokine syndrome in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation, 25(5), 1070-1085.

Newton, R., Labo, N., Wakeham, K., Miley, W., Asiki, G., Johnston, W. T., & Whitby, D. (2018). Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus in a Rural Ugandan Cohort, 1992-2008. The Journal of infectious diseases, 217(2), 263–269. https://doi.org/10.1093/infdis/jix569.

Patel, R. M., Goldblum, J. R., & Hsi, E. D. (2004). Immunohistochemical detection of human herpes virus-8 latent nuclear antigen-1 is useful in the diagnosis of Kaposi sarcoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 17(4), 456–460. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800061.

Patel, R., Lurain, K., Yarchoan, R., & Ramaswami, R. (2023). Clinical management of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated diseases: an update on disease manifestations and

treatment strategies. Expert review of anti-infective therapy, 21(9), 929–941. https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2247161.

Phipps, W., Saracino, M., Selke, S., Huang, M. L., Jaoko, W., Mandaliya, K., Wald, A., Casper, C., & McClelland, R. S. (2014). Oral HHV-8 replication among women in Mombasa, Kenya. Journal of medical virology, 86(10), 1759–1765. https://doi.org/10.1002/jmv.23941.

Phipps, W., Ssewankambo, F., Nguyen, H., Saracino, M., Wald, A., Corey, L., Orem, J., Kambugu, A., & Casper, C. (2010). Gender differences in clinical presentation and outcomes of epidemic Kaposi sarcoma in Uganda. PloS one, 5(11), e13936. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013936.

Polizzotto, M. N., Uldrick, T. S., Wyvill, K. M., Aleman, K., Marshall, V., Wang, V., Whitby, D., Pittaluga, S., Jaffe, E. S., Millo, C., Tosato, G., Little, R. F., Steinberg, S. M., Sereti, I., & Yarchoan, R. (2016). Clinical Features and Outcomes of Patients With Symptomatic Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV)-associated Inflammation: Prospective Characterization of KSHV Inflammatory Cytokine Syndrome (KICS). Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 62(6), 730–738. https://doi.org/10.1093/cid/civ996.

Rewane, A., & Tadi, P. (2023). Herpes Virus Type 8. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Russo, J. J., Bohenzky, R. A., Chien, M. C., Chen, J., Yan, M., Maddalena, D., Parry, J. P., Peruzzi, D., Edelman, I. S., Chang, Y., & Moore, P. S. (1996). Nucleotide sequence of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV8). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

America, 93(25), 14862–14867. https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14862.

Sitas, F., Newton, R., & Boshoff, C. (1999). Increasing probability of mother-to-child transmission of HHV-8 with increasing maternal antibody titer for HHV-8. The New England journal of medicine, 340(24), 1923. https://doi.org/10.1056/NEJM199906173402414

Swan, D. A., Krantz, E. M., Byrne, C. M., Okuku, F., Nankoma, J., Mutyaba, I., Phipps, W., & Schiffer, J. T. (2025). Human Herpes Virus-8 Oral Shedding Heterogeneity Is Due to Varying Rates of Reactivation from Latency and Immune Containment. Viruses, 17(11), 1500. https://doi.org/10.3390/v17111500.

Thome, M., Schneider, P., Hofmann, K., Fickenscher, H., Meinl, E., Neipel, F., Mattmann, C., Burns, K., Bodmer, J. L., Schröter, M., Scaffidi, C., Krammer, P. H., Peter, M. E., & Tschopp, J. (1997). Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. Nature, 386(6624), 517–521. https://doi.org/10.1038/386517a0.

Uldrick, T. S., Polizzotto, M. N., Aleman, K., Wyvill, K. M., Marshall, V., Whitby, D., Wang, V., Pittaluga, S., O'Mahony, D., Steinberg, S. M., Little, R. F., & Yarchoan, R. (2014). Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. Blood, 124(24), 3544–3552. https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-586800.

Yun, J. J., Preda, V., & Frankum, B. (2009). Chronic human herpes virus 8 infection successfully treated with valganciclovir. The World Allergy Organization journal, 2(7), 128–129. https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3181abe7b6.

Zeinaty, P. E., Lebbé, C., & Delyon, J. (2023). Endemic Kaposi's Sarcoma. Cancers, 15(3), 872. https://doi.org/10.3390/cancers15030872.

BÖLÜM 9

MERKEL HÜCRELİ POLİYOMAVİRÜS

İLKNUR BIYIK [1]

Giriş

Poliomavirüsler, yaklaşık 5,4 kb uzunluğunda çift sarmallı DNA genomuna sahip, zarfsız ve küçük DNA virüsleridir. Viral genomları, replikasyon ve virüs yaşam döngüsünde görev alan 5–8 viral proteini kodlamaktadır. İnsanlarda bugüne kadar Polyomaviridae ailesine ait 15 farklı insan poliomavirüsü tanımlanmış olup, bunlardan biri de Merkel hücreli poliomavirüsdür (Merkel cell polyomavirus, MCPyV) (Kamminga et al., 2019; Kamminga et al., 2018; Tolstov et al., 2011).

MCPyV, 2008 yılında Feng ve arkadaşları tarafından, immünsuprese bireylerde daha sık görülen ve viral etiyoloji açısından dikkat çeken malign kutanöz nöroendokrin bir tümör olan Merkel hücreli karsinom (MHK) dokularında gerçekleştirilen dijital çıkarımsal transkriptom analizi sonucunda tanımlanmıştır. Virüsün MHK ile güçlü ilişkisinin ortaya konulmasının ardından bu yeni insan poliomavirüsü, Merkel hücreli poliomavirüs (MCPyV) olarak adlandırılmıştır (Feng et al., 2008).

İlk çalışmalarda MHK olgularının %80'inden fazlasında MCPyV genomunun konak hücre DNA'sına klonal olarak entegre olduğu gösterilmiş; sonraki moleküler araştırmalar da bu bulguyu doğrulamıştır. Viral genomun klonal entegrasyonu, bu olayın tümör hücrelerinin klonal proliferasyonundan önce, onkogenezin erken

[1] Arş. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-3247-883X

evrelerinde gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bu bulgular, MCPyV enfeksiyonunun tümör gelişiminin erken dönemlerinde meydana geldiğini ve virüsün MHK patogenezinde nedensel rol oynadığını destekleyen en güçlü moleküler kanıtlar arasında kabul edilmektedir (Feng et al., 2008; Moens et al., 2020).

MHK, agresif klinik seyir gösteren, derinin nadir görülen primer nöroendokrin malignitelerinden biridir. Nadir görülmesine rağmen, epidemiyolojik çalışmalar hastalığın insidansının son yıllarda belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Nitekim 2000–2013 yılları arasında gerçekleştirilen epidemiyolojik bir çalışmada MHK insidansında yaklaşık %95 oranında artış olduğu bildirilmiştir (Akaike & Nghiem, 2022).

MHK gelişiminde kronik ultraviyole (UV) radyasyonuna maruziyet, immünosupresyon ve MCPyV enfeksiyonu başlıca etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir. Olguların yaklaşık %80'inde MCPyV'nin tümör gelişiminde rol oynadığı gösterilmişken, geri kalan yaklaşık %20'lik MCPyV-negatif olgularda karsinogenezin büyük ölçüde UV radyasyonunun neden olduğu yüksek mutasyon yükü ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Paulson et al., 2018; Siqueira et al., 2023).

MCPyV enfeksiyonu yaşamın erken dönemlerinde meydana gelir ve altı yaşına kadar olan küçük çocuklarda MCPyV-VP1-IgG prevalansı %37-42 iken, 21 yaşına kadar olan ergenlerde ve genç yetişkinlerde %40-88'e yükselir (Silling et al., 2022). Bununla birlikte, özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde konağın immün yanıtındaki yetersizlik ve viral onkoproteinlerin etkisi sonucunda MCPyV, MHK gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir (Siqueira et al., 2023).

MCPyV enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik seyretmekte olup, enfeksiyona özgü klinik belirti ve semptomlar ile rutin laboratuvar yöntemleriyle saptanabilen karakteristik tanısal bulgular genellikle bulunmamaktadır (Tolstov et al., 2011).

Klinik olarak MHK, çoğunlukla güneşe maruz kalan deri veya subkutan dokuda yerleşen, ağrısız ve hızla büyüyen plak ya da nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ancak tümörün klinik görünümü özgül değildir. Benign ya da diğer malign deri lezyonlarını taklit edebilmektedir. Bu nedenle yalnızca klinik

değerlendirme ile kesin tanı konulması çoğu zaman mümkün olmayıp, tanının histopatolojik inceleme ve immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir. Bununla birlikte, erken tanı ve uygun tedavi ile hastaların prognozunda belirgin iyileşme sağlanabilmektedir (Siqueira et al., 2023). MCPyV ile ilişkili MHK'nin klinik prezentasyonu ise oldukça geniş bir spektrum gösterebilmekte, özellikle immünsuprese hastalarda atipik klinik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Bu duruma örnek olarak Ramachandran ve arkadaşlarının, insan immün yetmezlik virüsü (Human immunodeficiency virus, HIV) enfeksiyonu bulunan bir hastada gelişen MCPyV-pozitif atipik MHK olgusu örnek verilebilir. Hastada başlangıçta sol frontal bölgede yaklaşık 8 cm çapında, tipik MHK özelliklerini göstermeyen fikse bir subkutan kitle saptanmış; ileri değerlendirmelerde tümörün akciğer ve karaciğere metastaz yaptığı belirlenmiştir. Serebral tutulum nedeniyle hastaya öncelikle palyatif radyoterapi ile sisplatin/etoposid kemoterapisi uygulanmış, ardından immünoterapi tedavisine geçilmiştir (Ramachandran et al., 2019).

Kaynakça

Akaike, T., & Nghiem, P. (2022). Scientific and clinical developments in Merkel cell carcinoma: A polyomavirus-driven, often-lethal skin cancer. *Journal of dermatological science*, *105*(1), 2–10. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.10.004

Feng, H., Shuda, M., Chang, Y., & Moore, P. S. (2008). Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, *319*(5866), 1096–1100. https://doi.org/10.1126/science.1152586

Kamminga, S., van der Meijden, E., de Brouwer, C., Feltkamp, M., & Zaaijer, H. (2019). Prevalence of DNA of fourteen human polyomaviruses determined in blood donors. *Transfusion*, *59*(12), 3689–3697. https://doi.org/10.1111/trf.15557

Kamminga, S., van der Meijden, E., Feltkamp, M. C., & Zaaijer, H. L. (2018). Seroprevalence of fourteen human polyomaviruses determined in blood donors. *PloS one*, *13*(10), e0206273. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206273

Moens, U., Prezioso, C., & Pietropaolo, V. (2020). Genetic diversity of the noncoding control region of the novel human polyomaviruses. *Viruses*, *12*(12), 1406. https://doi.org/10.3390/v12121406

Paulson, K. G., Park, S. Y., Vandeven, N. A., Lachance, K., Thomas, H., Chapuis, A. G., Harms, K. L., Thompson, J. A., Bhatia, S., & Stang, A. (2018). Merkel cell carcinoma: current US incidence and projected increases based on changing demographics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *78*(3), 457–463. e452. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.028

Ramachandran, P., Erdinc, B., & Gotlieb, V. (2019). An unusual presentation of Merkel cell carcinoma in a HIV patient: a case report and literature review. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, *7*, 2324709619836695. https://doi.org/10.1177/2324709619836695

Silling, S., Kreuter, A., Gambichler, T., Meyer, T., Stockfleth, E., & Wieland, U. (2022). Epidemiology of Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Cancers*, *14*(24), 6176. https://doi.org/10.3390/cancers14246176

Siqueira, S. M., Campos-do-Carmo, G., Santos, A. L. S. d., Martins, C., & Melo, A. C. d. (2023). Merkel cell carcinoma: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of a rare disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *98*(3), 277–286. https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.003

Tolstov, Y. L., Knauer, A., Chen, J. G., Kensler, T. W., Kingsley, L. A., Moore, P. S., & Chang, Y. (2011). Asymptomatic primary Merkel cell polyomavirus infection among adults. *Emerging infectious diseases*, *17*(8), 1371. https://doi.org/10.3201/eid1708.110079


BİDGE