



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ
TİBBİ MİKROBİOLOGİYA və İMMUNOLOGİYA KAFEDRASI

Məşğələ 19.

Ləng virus infeksiyaları. İnsanın immun çatışmazlığı virus (İİV) infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası. Onkogen viruslar. Prion infeksiyaları

FAKÜLTƏ: *Müalicə-profilaktika*
FƏNN: *Tibbi-mikrobiologiya - 2*

Müzakirə olunan suallar:

Ləng virus infeksiyaları haqqında anlayış.

Retroviruslar. İnsanın immun çatışmazlığı virusları, təsnifatı. Virionun quruluşu, struktur və qeyri-struktur genləri. Davamlılığı, yoluxma yolları. Patogenezi. Opportunist infeksiyalar. İİV-infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası. Profilaktika problemi və müalicə preparatları.

Onkogen viruslar. Bəd xassəli şişlərin etiologiyasında virusların rolunun konsepsiyasının tarixi inkişafı. Kanseroqenezin müasir nəzəriyyələri. Virus onkogenezinin mexanizmi. Onkogen virusların təsnifatı.

İnsanda şiş törədən onkogen viruslar:

DNT tərkibli onkogen viruslar:

Herpesviridae fəsiləsi: sitomeqalovirus, Epşteyn-Barr virusu, insanın 8-ci tip herpes virusu.

Hepadnaviridae fəsiləsi - B hepatit virusu

Papillomaviridae fəsiləsi, ümumi xüsusiyyətləri, tipləri, törətdiyi xəstəliklərin patogenetik xüsusiyyətləri, spesifik profilaktika.

Poliomaviridae fəsiləsi. Merkel poliomavirusu.

RNT tərkibli onkogen viruslar:

- Retroviridae fəsiləsi: insanın T-limfotrop virusları (Human T-lymphotropic virus, HTLV)

- Flaviviridae fəsiləsi Hepacivirus cinsi – C hepatit virusu.

Prion infeksiyaları.

Məşğələnin məqsədi:

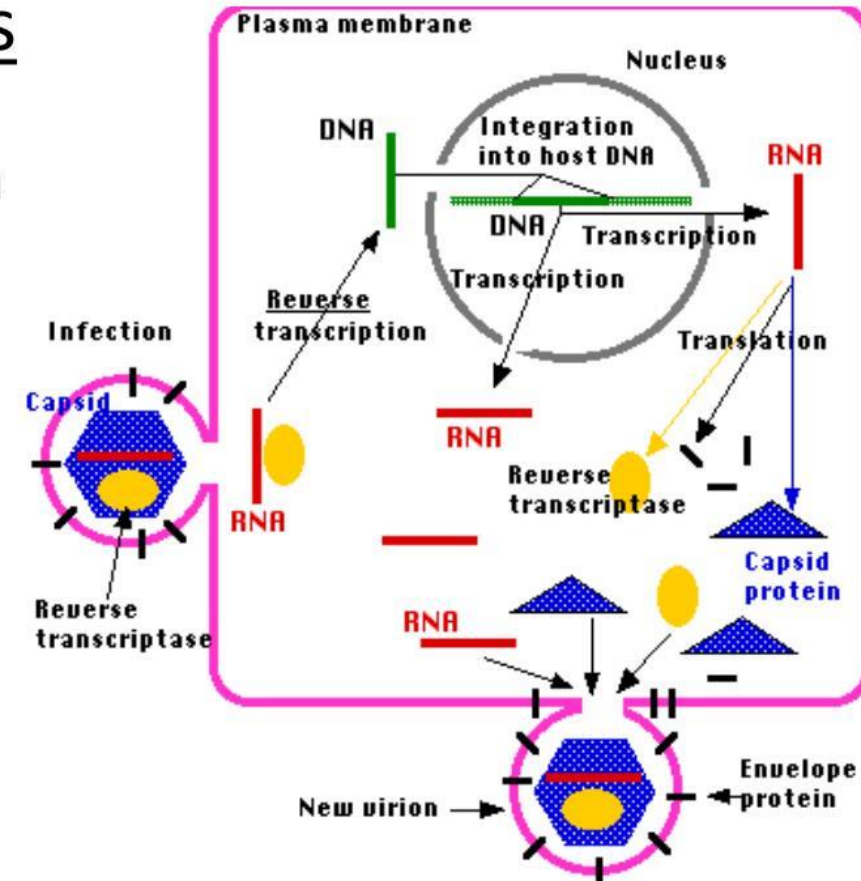
- Tələbələrə ləng virus infeksiyalarının törədiciləri (insanın immun çatışmazlığı virusu) haqqında məlumat vermək, onların xüsusiyyətləri, törətdiyi xəstəliklərin patogenezi, əsas klinik əlamətləri, mikrobioloji diaqnostikası, müalicə və profilaktika prinsipləri haqqında məlumat vermək. Tələbələrə onkogen viruslar və prion infeksiyaları haqqında məlumat vermək.

RETROVİRUSLAR

- Retroviruslar (lat. Retroviridae, lat. retro - tərs) — əsasən onurğalıları yoluxduran RNT tərkibli viruslar ailəsidir. Ən tanınmış və fəal şəkildə öyrənilən nümayəndə insanın immun çatışmazlığı virusudur.
- Hüceyrə retrovirusla yoluxduqdan sonra sitoplazmada virion RNT-dənşablon kimi istifadə etməklə viral DNT genomunun sintezi başlayır. Bütün retroviruslar öz genomunu təkrarlamaq üçün tərs transkripsiya mexanizmindən istifadə edirlər: virus fermenti əks transkriptaza (və ya reversetaza) virus RNT şablonunda DNT-nin bir zəncirini sintez edir, sonra isə sintez edilmiş DNT zəncirinin şablonunda ikinci komplementar zənciri tamamlayır. İki zəncirli DNT molekulu əmələ gəlir, hüceyrənin xromosom DNT-sinə integrasiya edir və sonradan RNT-nin sintezi üçün şablon kimi istifadə edilir. Həmin RNT-lər hüceyrə nüvəsindən çıxır, hüceyrələrin sitoplazmasında virusun kapsidi ilə birləşir və yeni viruslar əmələ gəlir ki, onlarda yeni hüceyrələri yoluxdura bilər.

Retroviruses

Have **RNA** which needs **Reverse Transcriptase** to convert into DNA and then added into host DNA for replication of virus



Retrovirusların təsnifatı

2018-ci ilin mart ayına olan məlumata görə, fəsiləyə 2 yarımşəsilə daxildir, onlar da, müvafiq olaraq, 6 və 5 cinsdən ibarətdir:

❖ **Orthoretrovirinae yarımşəsiləsi** (yunanca orto - birbaşa, retroviruslar)

➤ **Alpharetrovirus cinsi** — Alpharetroviruslar (9 növ)

- Avian leukosis virus — Quş eritroleykemiya virusu
- Rous sarcoma virus — Raus sarkoması virusu

➤ **Betaretrovirus cinsi** — Betaretroviruslar (5 növ)

➤ **Gammaretrovirus cinsi** — Qammaretroviruslar (18 növ)

- Feline leukemia virus — Pişikkilərin leykozu virusu

➤ **Deltaretrovirus cinsi** — Deltaretroviruslar (4 növ)

- Bovine leukemia virus — Mal-qara leykozu virusu
- Human T-lymphotropic virus — İnsanın T-limfotrop virusu

➤ **Epsilonretrovirus cinsi** — Epsilonretroviruslar (3 növ)

➤ **Lentivirus cinsi** — Lentiviruslar (10 növ)

- Human immunodeficiency virus 1 — İnsanın immunçatışmazlığı virusu 1
- Human immunodeficiency virus 2 — İnsanın immunçatışmazlığı virusu 2

❖ **Spumaretrovirinae yarımşəsiləsi** (latınca

spuma - köpük, viruslu hüceyrələrdə çoxlu vakuollar əmələ gəlir.

➤ **Bovispumavirus cinsi** (1 növ)

➤ **Equispumavirus cinsi** (1 növ)

➤ **Felispumavirus cinsi** (2 növ)

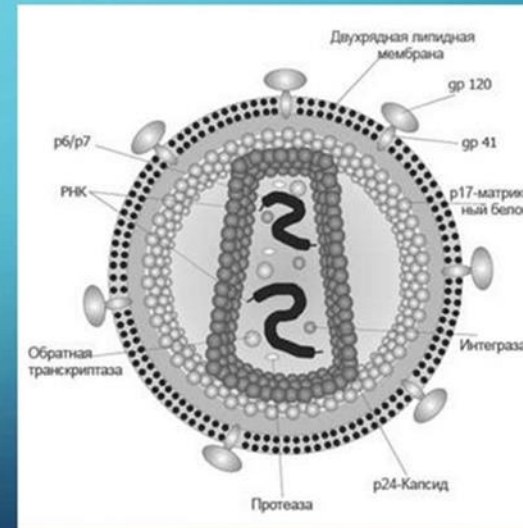
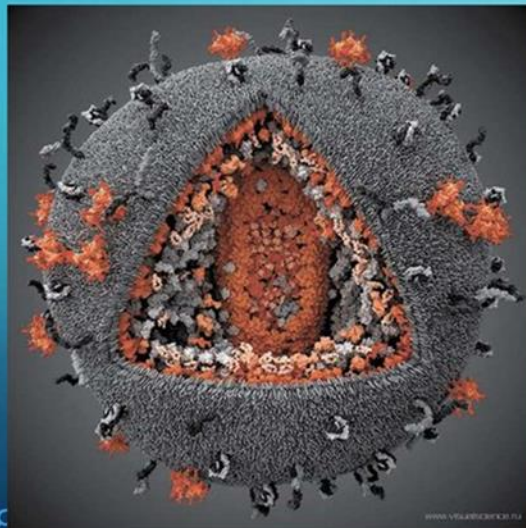
➤ **Prosimiispumavirus cinsi** (1 növ)

➤ **Simiispumavirus cinsi** (14 növ)

İnsanın İmmun çatışmazlıq Virusu

Qazanılmış İmmun Çatışmazlıq Sindromu

İnsanın immun çatışmazlığı virusu



Əsas konsepsiyalar

iiv

**İNSANIN
İMMUN ÇATIŞMAZLIQ
VİRUSU**

qiçs

**QAZANILMIŞ
İMMUN
ÇATIŞMAZLIQ
SİNDROMU**

iiv -infeksiyası

qiçs

8-10 Yaş

Patogen

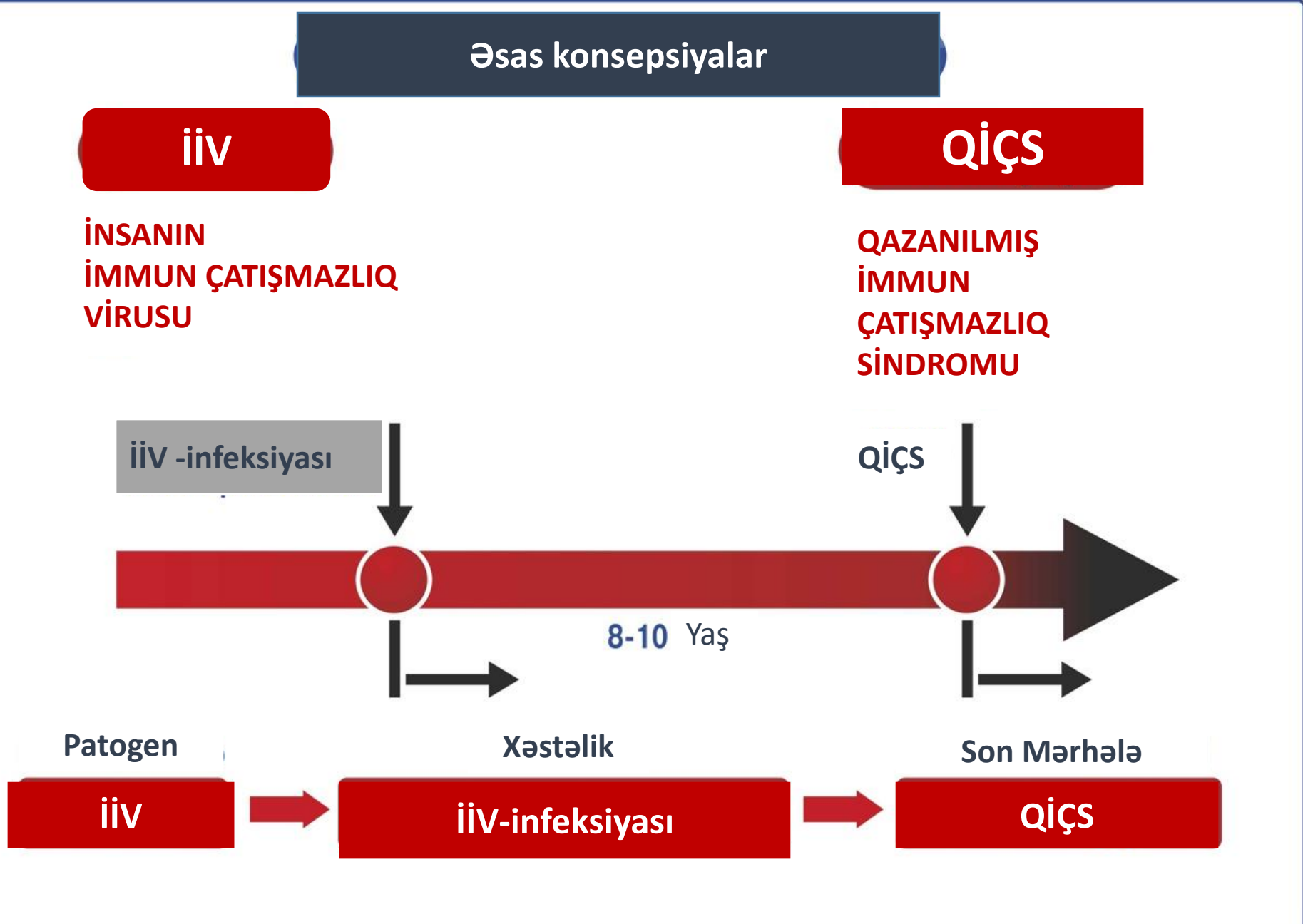
Xəstəlik

Son Mərhələ

iiv

iiv-infeksiyası

qiçs



İİV/QİÇS –in kəşfi və öyrənilmə tarixi (1)

5 iyun 1981-ci il CDC (ABŞ, Xəstəliklərə nəzarət komitəsi) həftəlik bülletenin 21-ci sayında “Pnevmosit pnevmoniyası, Los- Angeles” Donald Frensis həmkarları ilə birlikdə 1980-ci ilin oktyabrından 1981-ci ilin mayına qədər Los- Angelesdəki 3 klinikada müşahidə edilən gənc homoseksuallarda 5 ağır (iki halda- ölümcül) pnevmokok pnevmoniyasının aşkar edilməsi haqqında məlumat dərc edildi. Bir ay sonra, bülletenin 26-cı sayında Friedman və həmkarları homoseksual kişilər arasında “Kapoş sarkoması və pnevmokok pnevmoniyası” adlı, Nyu York və Kaliforniyada daha 26 homoseksual kişidə 8-də Kapoş sarkoması olan pnevmokok pnevmoniyası aşkarlanması haqqında məqalə dərc olundu.

İİV/QİÇS-in kəşfi və öyrənilmə tarixi (2)

1981-ci ilin sonlarında CDC mütəxəssisləri xəstəliyin müvəqqəti tərifini təqdim etdilər və onun diaqnozu üçün müvəqqəti meyarlar hazırladılar. 1) T-hüceyrə çatışmazlığının olması, 2) pnevmokok pnevmoniyasının və digər şərti patogen toredicilərin infeksiyasının olması və 3) 60 yaşdan kiçik şəxslərdə Kapoş sarkomasının və/və ya beyin limfomasının olması.

1982-ci ilin əvvəlində, CDC hesabatında, Michael Gottlieb və Kaliforniya universitetindəki həmkarları xəstəliyi Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromu adlandırıdılar və ilk olaraq QİÇS abbreviaturasını istifadə etdilər.

İİV/QİÇS-in kəşfi və öyrənilmə tarixi (3)

1983-ildə L.Montagnier, F.Barre-Sinoussi və b. (Fransa) “Science” jurnalında QİÇS xəstələrindən təcrid olunmuş –Lymphadenopathy associated virus (LAV) təsvir etdi.

1984-cü ildə -R.Gallo və b. (ABŞ) həmçinin yeni virus- Human T-cell leukemia virus III (HTLV-III) təcrid etdi.

1984-cü ilin sonunda QİÇS-in törədicisi LAV/HTLVIII olaraq təyin edildi.

1986-cı il-II Beynəlxalq QİÇS-lə Mübarizə Konfransında nomenklaturanın unifikasiyası məqsədi ilə törədicinin insanın İmmun Çatışmazlığı Virusunu (İİV) adlandırılması qərara alındı.

İİV/QİÇS-in kəşfi və öyrənilmə tarixi (4)

1986-cı ildə Montane qrupu HİV-2(İİV-2) adlandırılan yeni bir virusun kəşfini elan etdi.

İİV-1 və İİV-2 genomlarının müqayisəli tədqiqi göstərdi ki, təkamül baxımından İİV-2 İİV-1-dən çox uzaqdır.

Müəlliflər hər iki virusun müasir QİÇS epidemiyasının yaranmasından çox əvvəl mövcud olduğunu irəli sürdülər. İİV-2 ilk dəfə 1985-ci ildə Qvine-Bisau adlarında QİÇS xəstələrindən təcrid edilmişdir.

Tədqiqatlar göstərir ki, İİV-2 və İİV-1-in yaratdığı xəstəliklər müstəqil infeksiyalardır, çünki patogenin xüsusiyyətlərində həmçinin klinika və epidemiologiyasında fərqlər var.

1987-ci ildə ÜST QİÇS-in törədicisinin adını “İnsanın immunçatışmazlığı virusu” (İİV, və ya HİV abbreviaturası) təsdiqlədi.

2008-ci ildə Luc Montane və Fransuaza Barr-Sinussi “ İnsanının immun çatışmazlığı virusunun kəşfinə görə” fiziologiya və ya tibb üzrə Nobel mükafatına layiq görüldülər.

İnsanın immun çatışmazlıq virusu

Retroviridae

Lentivirus

İnsanın immun çatışmazlıq virusu

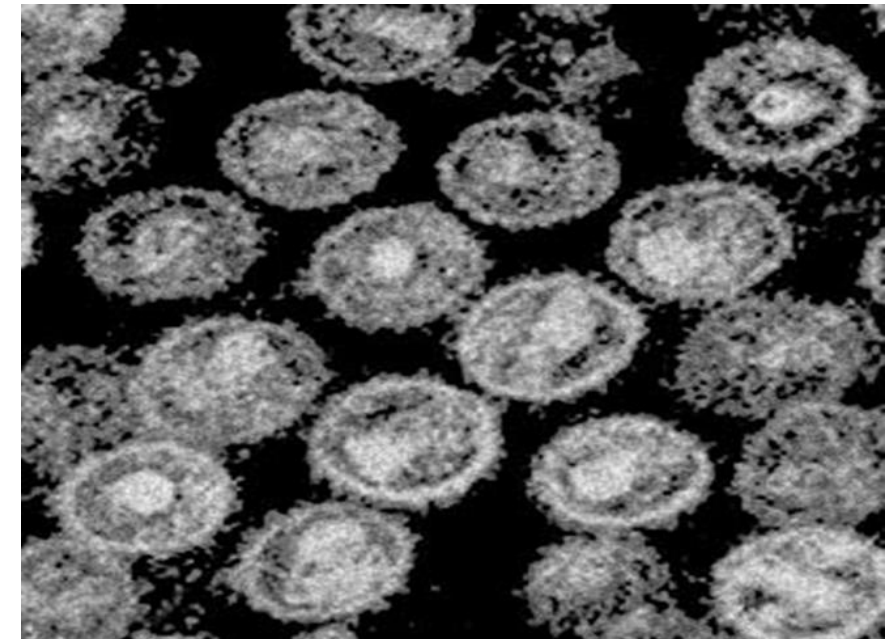
ПЕРВООТКРЫВАТЕЛИ ВИЧ



Роберт
Галло
(США)



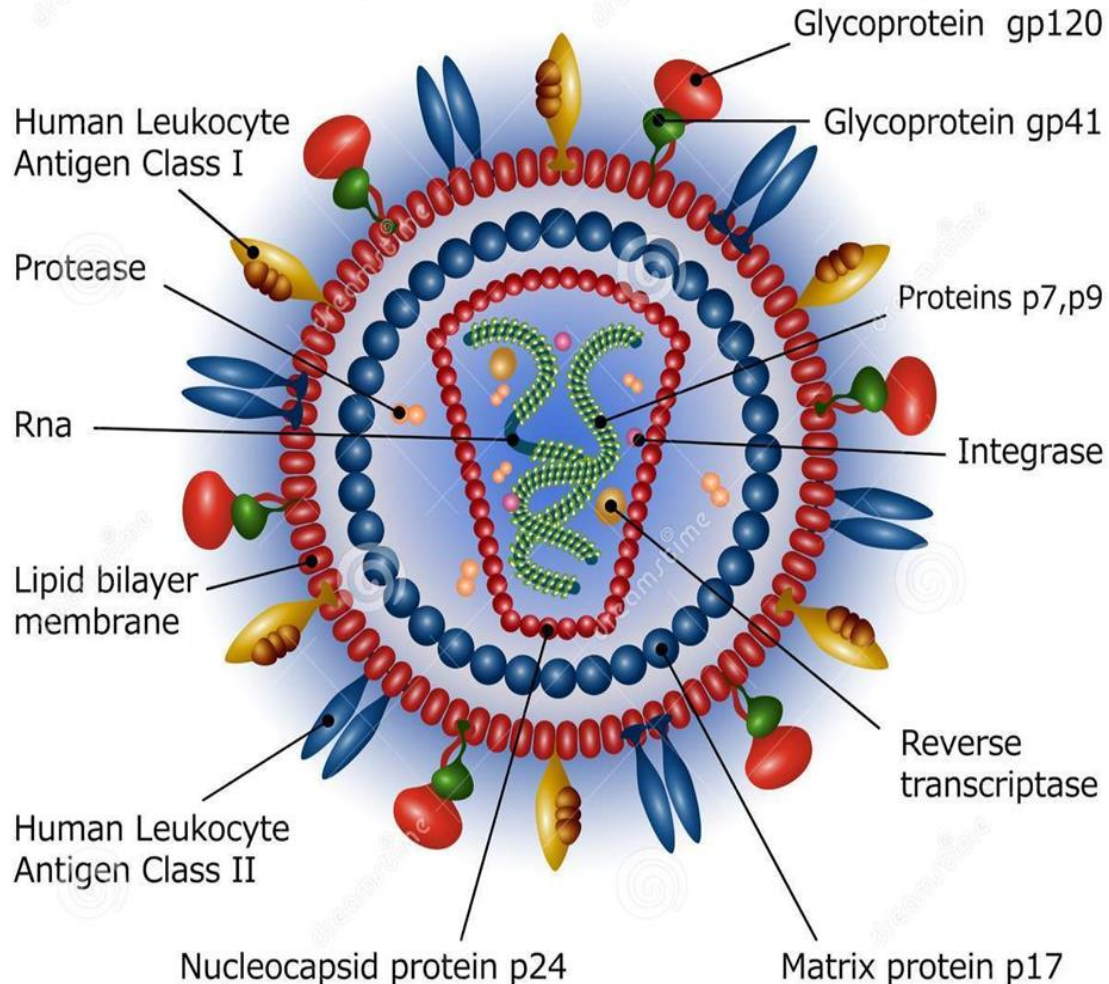
Люк
Монтанье
(Франция)



Virionun quruluşu

Human Immunodeficiency Virus

Baltimore Group VI (ssRNA-RT)



- **İv** virionları diametri 100-120 nanometr olan sferik formalı hissəcikdən ibarətdir.
- **Kapsid - virionun özək hissəsi** konusabənzər formada olub, **p24 kapsid zülallarından** ibarətdir.
- Kapsidin daxilində iki təksaplı virus RNT-si var. O p7 və p9 nukleokapsid zülallarına (əks transkriptaza fermenti, proteaza, integraza) sıx bağlıdır.
- Kapsid **p17 matriks zülalından** təşkil olunmuş qışa ilə əhatə olunmuşdur.
- Matriks qışa xaricdən ikiqatlı lipid membran ilə əhatə olunmuşdur. Bu virus hüceyrədən tumurcuqlanma yolu ilə xaric olan zaman sahib hüceyrənin fosfolipid molekullarından formalaşır.
- Lipid membran 72 qlikoprotein kompleksindən təşkil olunmuşdur. Onların hər biri transmembran vəziyyətdə yerləşən gp41 qlikoproteinlərdən və epimembran vəziyyətdə yerləşən gp120 səthi qlikoprotein molekullarından ibarətdir.
- gp 120 zülalından istifadə edərək virus insan T-limfositlərinin səthində yerləşən CD4 reseptoruna və koreseptoruna bağlanır.

Virusun kultivasiyası

- Kultivasiya üçün CD4 reseptorları olan T-limfosit (T-helper) hüceyrələrindən və monositlərdən (İL-2 əlavə edilməklə) istifadə olunur.
- Bu zaman simplast formasında SPT əmələ gəlir.
- Bundan əlavə, Şimpanze meymunları virusa həssasdır

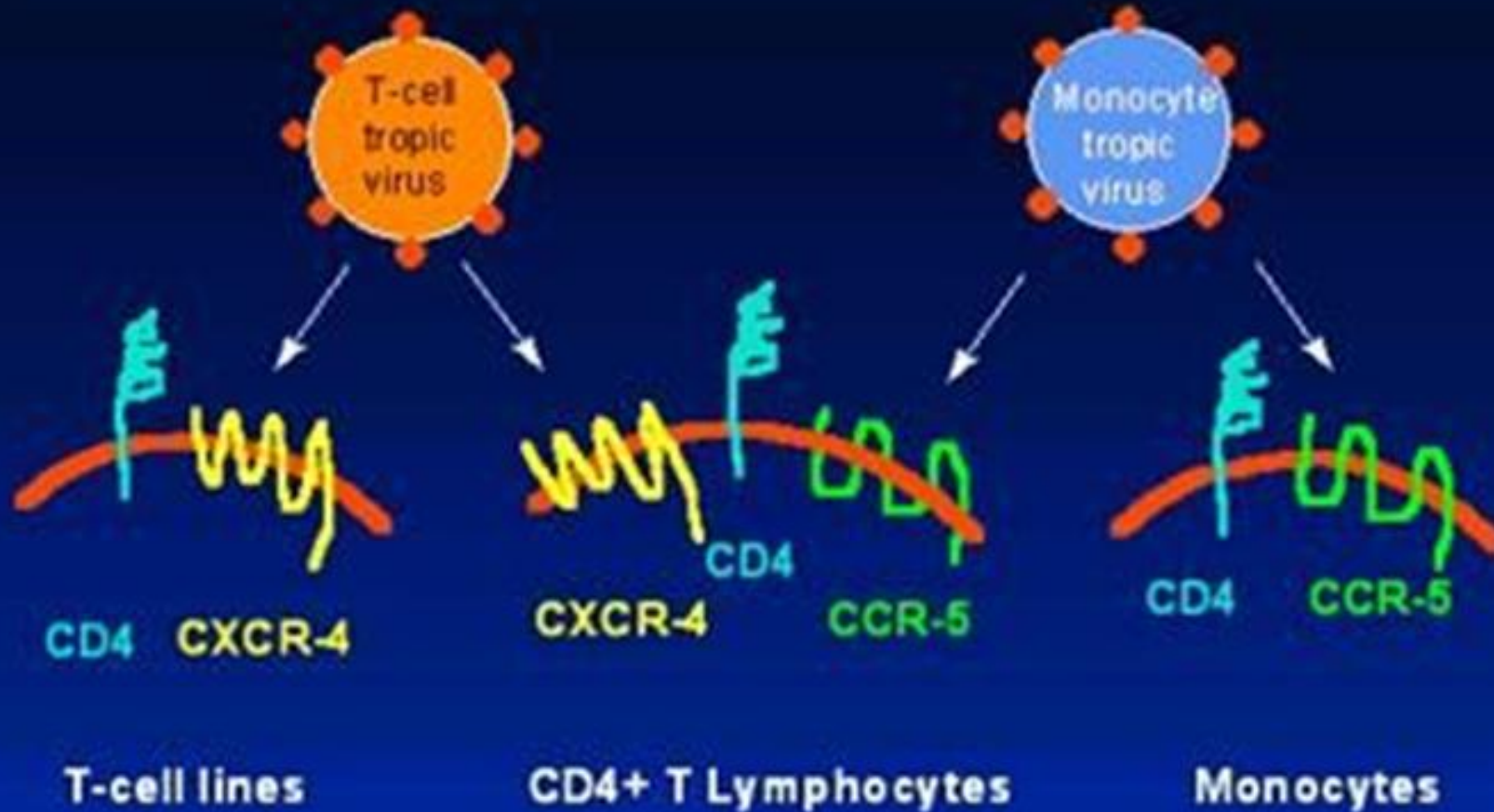


Tanınma reseptorları

- ❖ İİV –in hüceyrəyə əsas bağlanma reseptoru – CD4 reseptorudur;
- ❖ İİV-nin hüceyrəyə bağlanması üçün zəruri olan əlavə reseptorlar – CCR5 və CXCR4 koreseptorlardır;
- ❖ Makrofaqların və dendritik hüceyrələrin səthində CD4 və CCR5 reseptorları var (bu hüceyrələrə erkən mərhələdə **M-trop viruslar** bağlanır);
- ❖ T–limfositlərin səthində CD4 və CXCR4 reseptorları var (bu hüceyrələrə gecikmiş mərhələdə **T-trop viruslar** bağlanır).

M-trop və T-trop iiV

Figure 2. **New co-receptors for HIV**

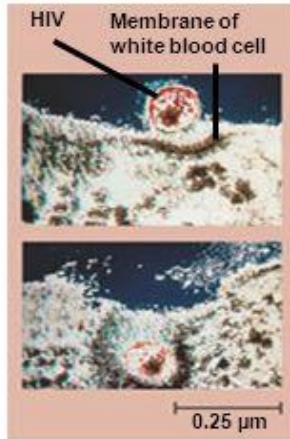


İİV-in hədəf hüceyrələri

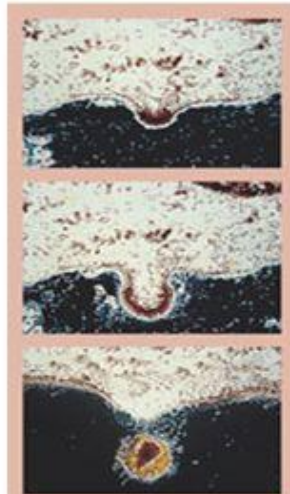
Səthində CD4 reseptoru və koreseptorları, xüsusən xemokin reseptorları (CCR5 və CXCR4) olan aşağıdakı hüceyrələr İİV-in hədəfidir:

- **65% T-helperlər**
- **Makrofaqlar**
- **Monositlər**
- **Dendrit hüceyrələr**
- **Təbii killerlər**
- **Beynin mikroqliya hüceyrələri.**
- **Meqakariositlər**
- **Timus hüceyrələri**
- **Eozinofillər**
- **Langerhans adacıqları hüceyrələri.**

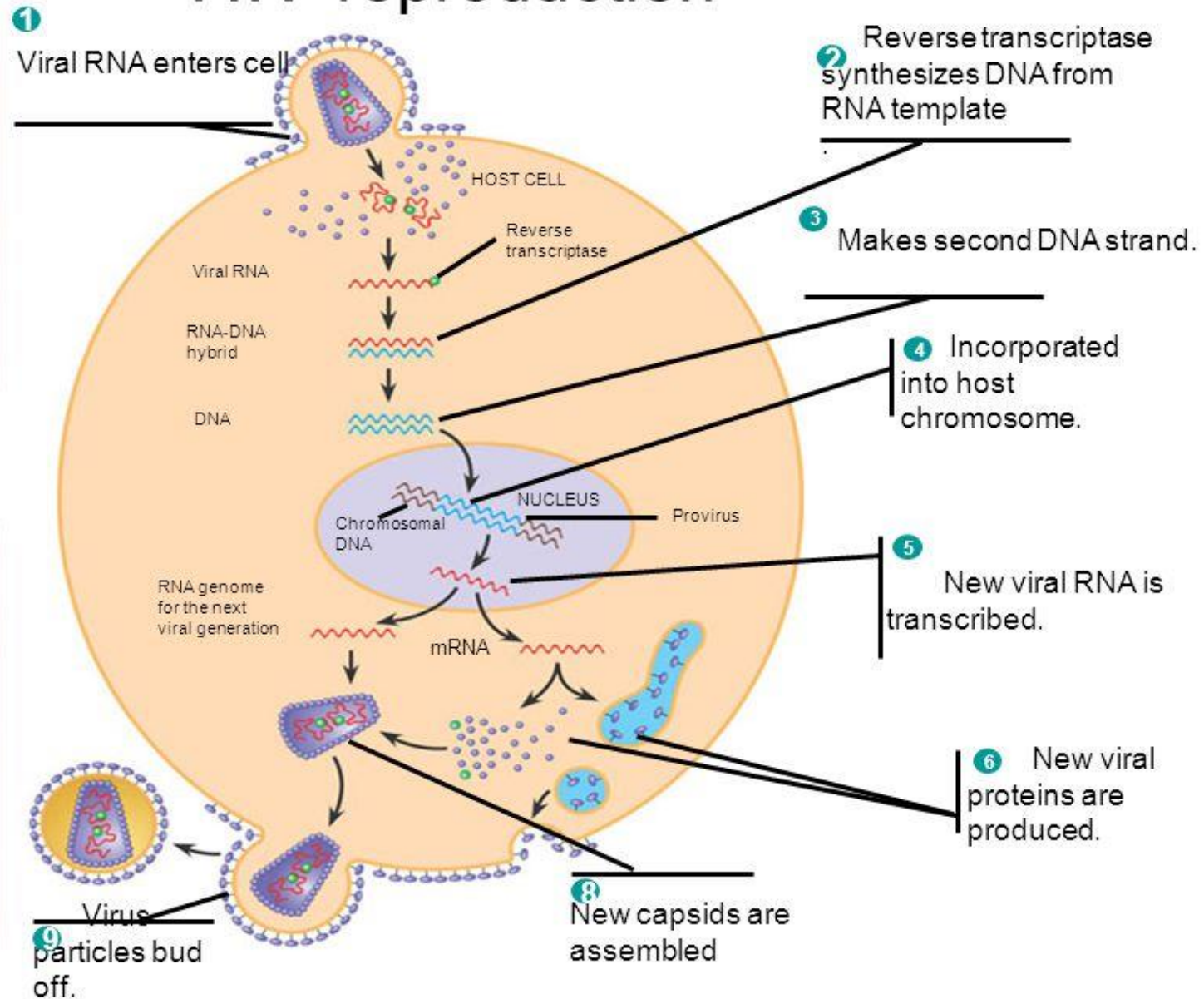
HIV reproduction



HIV entering a cell



New HIV leaving a cell



İİV-in antigen quruluşu

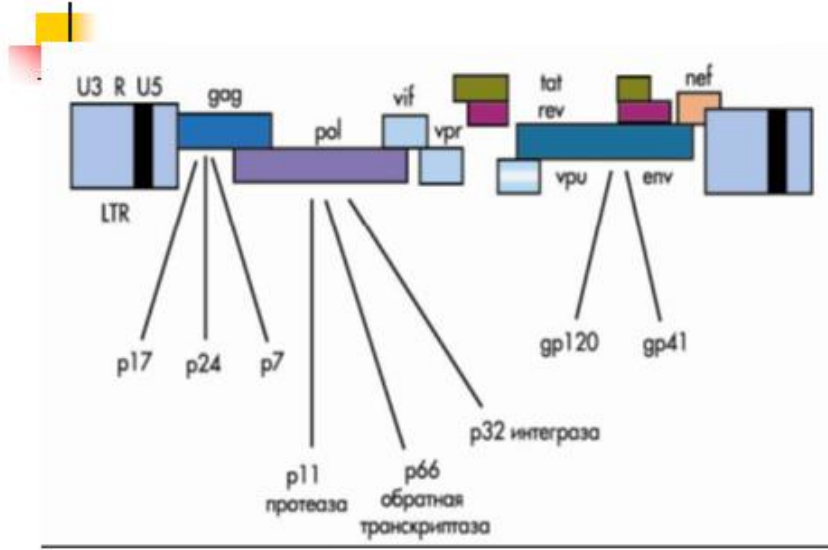
İİV-də əsas antigenlər bunlardır:

- **Qrup spesifik və növspesifik** antigen (nüvə və ya özək antigenləri p24),
- **Tipspesifik** antigen (qışa antigeni gp41 və gp120).

İİV üçün yüksək antigen dəyişkənliyi xarakterikdir. Əks transkriptaza səhvləri nəticəsində xəstənin orqanizmdə seroloji cəhətdən virusun müxtəlif növləri əmələ gəlir.

Antigen quruluşu		
Antigen tipləri	İİV-1	İİV-2
Qrupspesifik (gag)	p24	p26
Tipspesifik (gp)	gp 160: gp41 gp120	gp140: gp36 gp 105

İİV Genomu



İİV genləri (1)

1.Struktur genlər:

Env(envelope)- prosesinq zamanı gp120 və gp41 virionun zülal qışasına parçalanan gp160 proteinin sələfinin transilyasiyasını kodlayır.

Gag (group-Specific antigens)-

1. 55kC hüceyrə ağırlığında prosesinq zamanı p17, p24, p7 hissələrə bölünən zülalın transilyasiyasını kodlaşdırır. Gag kapsidi formalaşdırır.
2. **Pol (polymerase)**- (p52/p53) proteazaların, əks transkriptazaların (p64/66/68), RNT azaların(p15 və integras (p31/32) r sintezini kodlaşdırır.

İİV genləri(2)

2.Requlyator genlər (əsas):

Tat (transactivator of transcription)-viral RNT-nin tam biosintezini üçün vacib olan və viral zülalların sintezini 1000 dəfədən çox artırabilən tənzimləyici zülalı kodlayır.

Nef (negative regulatory factor) -mRNT transkripsiyasını təzyiqaltında saxlayaraq və nəticədə virus zülallarının sintezinin azalmasına səbəb olan proteini kodlayır.

IIV genləri (3)

3. Requlyator genlər (köməkçi):

Rev (regulator of viral expression)- viral məlumat RNT-nin nüvədən sitoplazmaya daşınması prosesini sürətləndirən zülal kodlayır;

Vif (viral infectivity factor)- yeni yaranmış virionların yoluxucu qabiliyyətini artıran zülal kodlayır;

Vpr (virus protein regulatory)-uzun terminal təkrarın aktivləşdirici funksiyasını təmin edən zülal kodlayır;

Vpu (virus protein unknown)- İİV-2 -də yoxdur,virionların yığılmasında və onların ana hüceyrədən ayrılmasında funksional rol oynayan zülalı kodlayır;

İİV-in dəyişkənliyi

- **İİV-in dəyişkənliyi** yüksək mutasiya dərəcəsi ilə əlaqələndirilir (spontan mutasiya tezliyi 1:10000)
- Yüksək mutasiya dərəcəsinin **səbəbləri**:
 - Yüksək sürətli reproduksiya (gün ərzində 10^{10} -a qədər yeni virion əmələ gələ bilər.
 - Tərs transkripsiya prosesində müntəzəm olaraq genetik **səhvlər** - (3×10^{-5} tezlikdə), bu zaman təmir mexanizmləri olmadığı halda **nöqtə mutasiyaları** baş verir.
 - Əks transkripsiya zamanı yüksək tezlikdə rekombinasiyalar baş verir.
- Konservativ bölgələr– gag, pol, vif
- **Dəyişən bölgələr– env** (gp 120 zülalı, xüsusən onun V3 döngəsi), rev

İİV –nin genetik heterogenliyi

- **Genetik heterogenlik** virusun fərqli genetik variantlarının olmasıdır.
- **Kvazivid-** genetik yaxın, lakin eyni zamanda heterogen və tərkibində daim dəyişən viral RNT-də 10%-ə qədər nukleotid ardıcılığı ilə bir-birindən fərqlənən virionlardan (və virus RNT) ibarət virus populyasiyasıdır.
- Klinik fazada İİV-na yoluxmuş şəxsin orqanizmində 10^6 , QİÇS mərhələsində – 10^8 kvazivid vardır.

İİV- genetik qrupları

- 3 qrup İİV ayırd edilir– **M (major)**, **N (new)** ı **O (outlien)**
- T-də nukleotid ardıcılığının tərkibinə görə, genetik qruplar 25-40% fərqlənirlər.
- Qrup daxilində genetik tərkibinə görə 20-30% fərqlənən genetik heterogen “**kladlar**” (**subtiplər**) fərqləndirilir.
- **M (major)** – 9 kladdan ibarət olan (A,B,C,D,F,G,H,J and K) əsas qrupdur. Bu qrupun ştamları planetdə üstünlük təşkil edir: C kladı (47,2%) – Cənubi Afrika və Asiya, B kladı (12,3%) – inkişaf etmiş ölkələrdə (Şimali Amerika, Qərbi Avropa, Avstraliya, Yaponiya), A kladı – Rusiya və MDB ölkələri;
- **O (outlien)** – M qrupunun bütün alt növlərindən və bir-birindən çox fərqli olan Qərbi Afrika xəstələrindən təcrid olunmuş qrup;
- **N (new)** – SIV CPZ-GAB, SIV CPZ-US, SIV CPZ-ANT

İİV-in davamlılığı

Xarici mühitdə bir neçə saat saxlanılır.

Tərkibində çox miqdarda virus hissəciyi saxlayan mayelərdə (qan, eyukulyat) -14 gün saxlanılırş

Dondurulmuş qan serumunda – bir neçə il.

30 dəq. ərzində 56C-yə qədər qızdırıldıqda ölür.

70-80C-də 10 dəqiqədən sonra inaktivləşir.

70%-li etil spirti məhlulunda, 0,5% Natriyum hipoxlorit məhlulunda, 1%-li qlutaraldehyd, 3%-li hidrogen peroksid məhlulu, 5%-li lizol məhlulu, efir, asetonda virus inaktivləşir.

İİV virusu ionlaşdırıcı şüalara qarşı az həssasdır.



İnfeksiya mənbəyi

Xəstəliyin bütün mərhələlərinə yoluxmuş şəxs

İİV-ə yoluxmuş biomayələr:

- Qan**
- Sperma**
- Uşaqlıq boynunun ifrazatı**
- Ana südü**
- Serebrospinal maye**

İİV-ə yoluxma yolları:

Cinsi:

İİV –lə yoluxmuş şəxslə homo- və heteroseksual əlaqə zamanı;

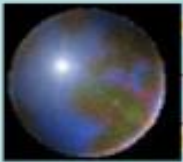
Parenteral;

İİV-infeksiyalı qan və qan preparatlarının köçürülməsi;

İİV ilə kontaminə olmuş tibbi alətlər və /və ya məhlullar, o, cümlədən narkotik vasitələrin inyeksiya yolu ilə qəbulu zamanı, İİV-infeksiyalı donordan orqan transplantasiyası zamanı.

Perinatal:

İİV infeksiyalı anadan hamiləlik və doğum zamanı dölə (vertikal);
Ana südü ilə qidalandırma zamanı (horizontal).



İİV –infeksiyası/QİÇS-in patogenezi

İİV üçün hədəf hüceyrələr (üzərində CD4 reseptor olan bütün hüceyrələr) - T-limfositlər (helper), makrofaqlar, həmçinin B hüceyrələr, mikroqliya, Langerhans hüceyrələri.

Virusun gp120 reseptorunun hədəf hüceyrələrin CD4 reseptoru ilə bağlanması.

Əks transkriptaza ilə virus RNT–nin DNT–yə çevrilməsi.

DNT sürətinin hüceyrə genomuna daxil edilməsi (inteqrasiya) və provirusun əmələ gəlməsi.

Virusun replikasiyası-virus zülallarının sintezi, hüceyrə membranında virus yığılması, virusun tam «yetişməsi» (proteaza).

İİV-nin hüceyrəyə birbaşa patogen təsiri (**sitopatik təsir**)

Sinsitinin əmələ gəlməsi (“limfositlər üçün tabut”)

İmmunitetin maddi əsasının dağılması – həm hüceyrəvi immunitetin (opportunizist infeksiyaların inkişafı, atipik hüceyrələrin formalaşmasına immun nəzarətin zəifləməsi), həm də humoral immunitetin.

Müəyyən toxumalara İİV-nin birbaşa **onkogen** təsiri.

İİV-infeksiyasının patogenezi

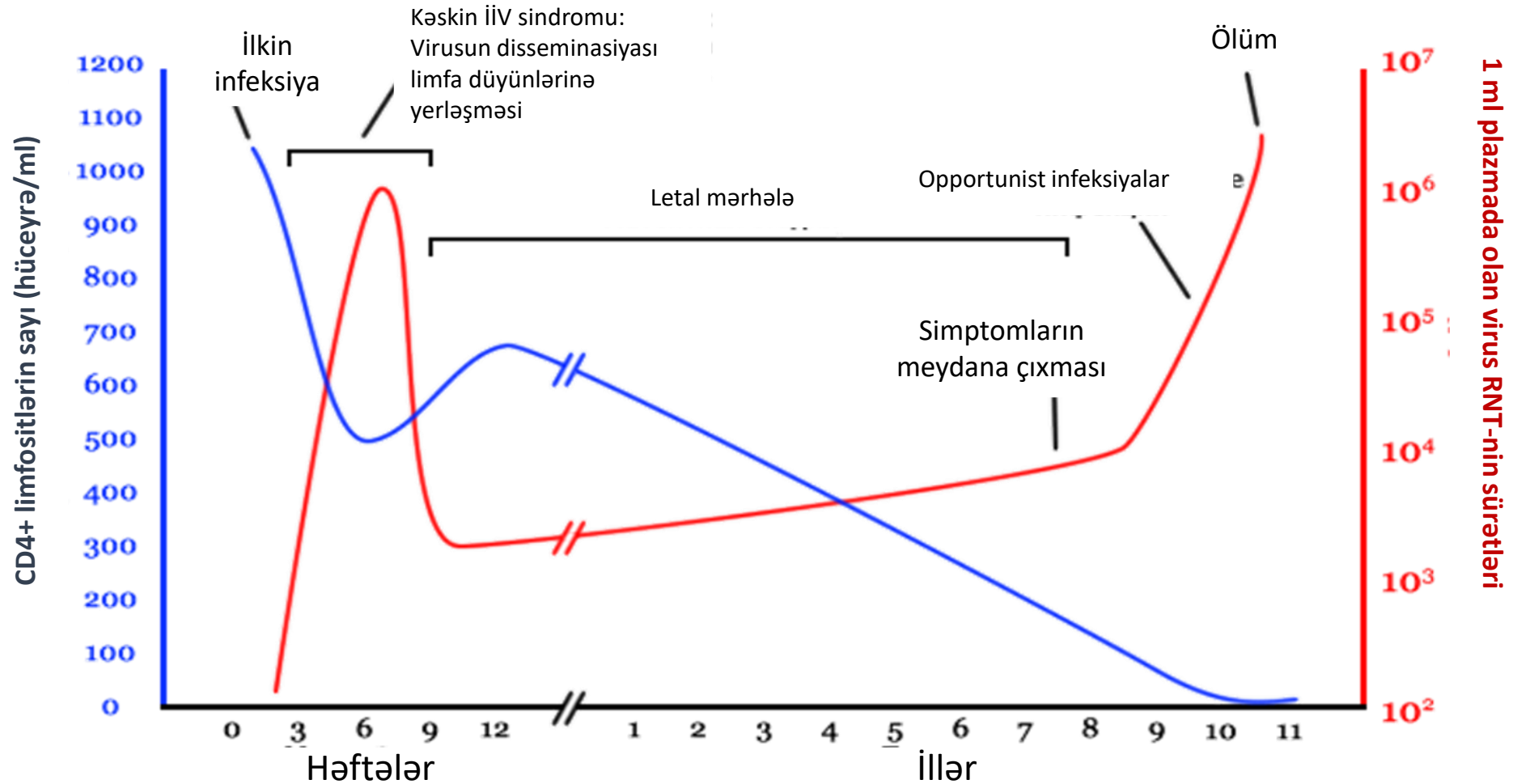


- İİV-infeksiyasının ilkin mərhələsində **İİV-in monositar-makrofaqal sistemin hüceyrələrinə tropizmi** vacib əhəmiyyət kəsb edir.
- İİV-nin monositlərdə/makrofaqlarda çoxalması helper hüceyrələrdən fərqli olaraq onların məhvində səbəb olmur. Virusun disseminasiyası baş verir və sinsiti əmələ gətirən virus mutantları əmələ gəlir.
- İİV-infeksiyasının gec mərhələsində patogenezdə əsas amil olan **CD4 limfositlərin** kəskin azalması birinci dərəcəli əhəmiyyət kəsb edir ki, bu da progressivləşən immunoloji çatışmazlığa səbəb olur, yəni – QİÇS-ə

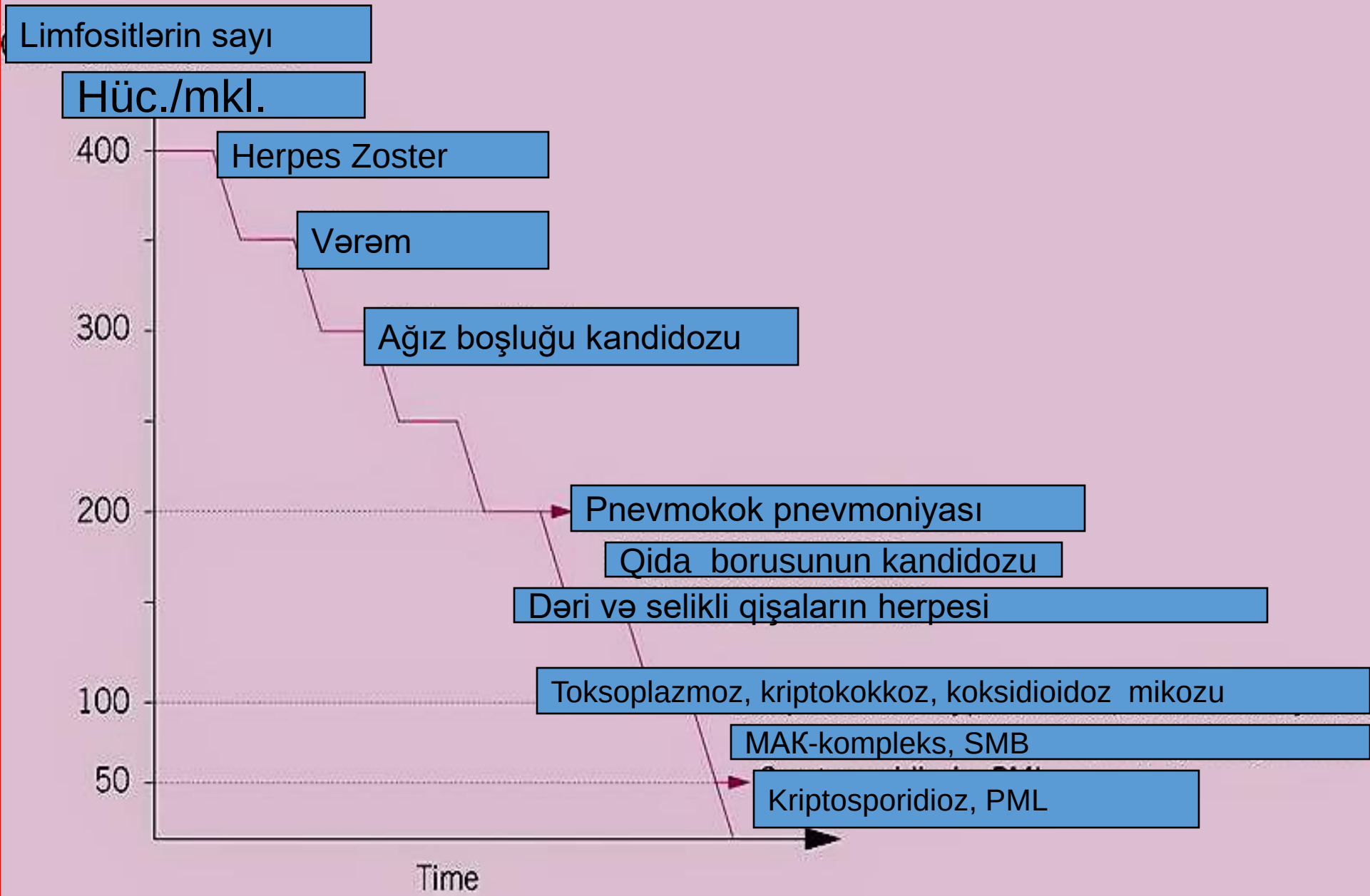
İİV-infeksiyasının klinik inkişafı

- İİV-infeksiyası öz inkişafında aşağıdakı mərhələləri keçir:
 - **Yoluxma**
 - **Kəskin retrovirus sindromu**
 - **Latent faza (asimptomatik dövr)**
 - **QİÇS-lə əlaqəli simptomokompleks**
 - **İkincili xəstəliklər dövrü**
 - **Ölüm**

İİV-infeksiyasının təbii gedişi



CD4+ LİMFOSİTLƏRİN SAYINDAN ASILI OLARAQ OPPORTUNİST İNFEKSİYALARIN ƏMƏLƏ GƏLMƏ RİSKİ



İİV-infeksiyası/QİÇS-in klinik mərhələləri

(ÜST, 2006)

- **Kəskin İİV infeksiyası:** asimptomatik, kəskin retrovirus sindromu.
- **Klinik mərhələ 1:** asimptomatik, persistədən yayılmış limfadenopatiya.
- **Klinik mərhələ 2:** seboreyalı dermatit, anqulyar xeylit, residivləşən ağiz xoraları (6 ay ərzində 2 və ya daha çox epizod), herpes zoster, residivləşən tənəffüs yollarının infeksiyaları, sinusit, orta otit, faringit, bronxit, traxeit (6 ay ərzində 2 və ya daha çox epizod), dırnaqların göbələk infeksiyaları, papulyoz dermatit.
- **Klinik mərhələ 3: (pre-QİÇS):** oral tüklü leykoplakiya, 1 aydan çox davam edən səbəbi bilinməyən xroniki ishal, residivləşən ağiz kandidozu, ağır bakterial infeksiya (pnevmoniya, empiyema, irinli miozit, sümük və ya oynaq infeksiyaları, meningit, bakteremiya), kəskin xorali-nekrotik stomatit, gingivit, yaxud periodontit.
- **Klinik mərhələ 4 (QİÇS):** ağciyər vərəmi, ağciyərdənkənar vərəm, səbəbi bilinməyən çəki itgisi (6 ay ərzində 10% -dən çox), İİV-üzücü sindromu, pnevmosist pnevmoniyası, ağır pnevmoniya, sitomeqalovirus retiniti, sadə herpes (xroniki və ya 1 aydan çox davam edən), ensefalopatiya, progressivləşən multifokal leykoensefalopatiya, Kapoşi sarkoması və digər İİV-lə əlaqəli bədxassəli xəstəliklər, toksoplazmoz, yayılmış göbələk infeksiyaları (kandidoz, histoplazmoz, koksidioidomikoz), kriptosporidioz, kriptokok meningiti, atipik mikobakteriyaların törətdiyi infeksiya, yayılmış mikobakteremiya, anal karsinoma və limfoma (T-hüceyrəli Hodgkin limfoması).

İİV-infeksiyası/QİÇS-in simptomları



Из архива отделения ВИЧ-инфекции клиники ГУ «Институт проблем инфекционных болезней им. П.В. Грошевского АМН Украины»



Саркома Капоши



Respublika QİÇS-le Mübarizə Mərkəzinin arxivindən



İİV-ə qarşı təbii rezistentlik

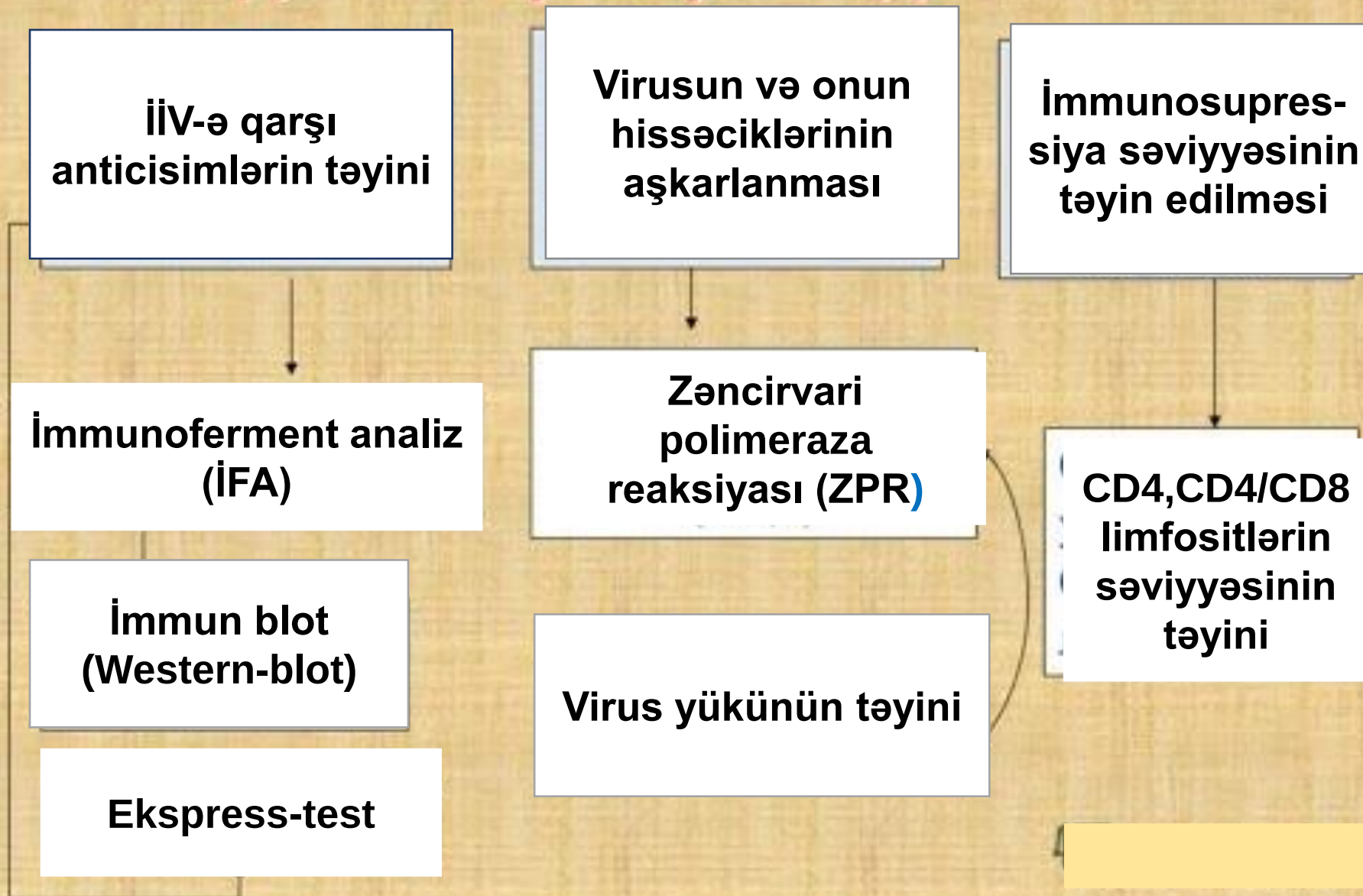


- İnsanların İİV-ə qarşı davamlılıq halları qeyd edilmişdir.
- Virusun immun sisteminin hüceyrələrinə nüfuz etməsi onların səthi reseptorun - CCR5 zülalı ilə qarşılıqlı əlaqəsi ilə bağlıdır. **CCR5-delta 32 genin delesiyası (gen hissəsinin itirilməsi)** həmin insanların İİV-ə həssaslığın itirilməsinə gətirib çıxarır.
- Bu genin iki mutant nüsxəsi olan insanlar (homoziqotlar) tamamilə davamlıdırlar, bir mutant gen olan insanlar (heteroziqotlar) HIV-ə yoluxa bilər, lakin virus uzun müddət özünü göstərmir.
- Bu mutasiyanın təxminən iki min yarım il əvvəl yarandığı və zamanla Avropada yayıldığı güman edilir. Avropoidlərdə bu mutasiya orta hesabla 10% - də, daha yüksək mutasiya (17,9%) Şimal xalqlarının Fin qolunda: komi, mariy, mordova xalqlarında baş verir.
- **CCR2 genindəki mutasiya** da İİV-nin hüceyrəyə daxil olma şansını azaldır və QİÇS-in inkişafının gecikməsinə səbəb olur. İİV- pozitiv insanların təxminən 10%-də QİÇS uzun müddət inkişaf etmir, onları nonprogressor adlandırırlar.

İİV-ə qarşı immunitetin genetik faktorları

- **İrsiyyət** İİV-infeksiyasının inkişafında mühüm rol oynayır.
- **CCR5-Δ32 allelə görə homoziqot** olan insanlar İİV-in müəyyən serotiplərinə qarşı genetik davamlılığa malikdirlər.
- **CCR2 genində baş verən mutasiya** QİŞS-in inkişafını ləngidir. İİV üçün əhəmiyyətli genetik müxtəlifliklər xarakterikdir. Xəstəliyin müxtəlif sürətlə inkişaf etməsinə səbəb olan ştammlar mövcuddur.
- **CCR5 koreseptorları** mutasiyaya uğrayan şəxslər İİV-in M-trop ştammlarına az həssasdılar, lakin T-trop ştammlarla yoluxa bilirlər.
- **HLA-Bw4** üzrə homoziqot olanlarda xəstəlik inkişaf etmir. **HLA 1-ci sinif lokusları** üzrə heteroziqotlarda, homoziqotlara nisbətən, immun çatışmazlığı daha ləng inkişaf edir.
- Araşdırmalar göstərir ki, **HLA-B14, B27, B51, B57 və C8 daşıyıcılarında** infeksiya daha ləng inkişaf edir, **HLA-A23, B37 və B49 daşıyıcılarında** isə immun çatışmazlığı **sürətlə inkişaf edir**.
- **HLA-B35** olan bütün İİV-ə yoluxmuş xəstələrdə QİÇS **8 ildən tez olmayaraq** inkişaf edir.
- **HLA I-ci sinifə** görə uyğun olmayan cinsi partnyorlarda, heteroseksual əlaqə zamanı **İİV-ə yoluxma riski daha azdır**.

Laborator diagnostika üsulları



İİV-infeksiyasının müalicəsi

Müalicənin əsas istiqamətləri:

1. Etiotrop (antiretrovirus) terapiya.
2. İmmunostimulyasiyaedici terapiya.
3. İkincili (opportunist) infeksiyaların və bədxassəli şişlərin müalicəsi.

Antiretrovirus terapiya

- Antiretrovirus terapiya (ART) – İİV-infeksiyasının etiotrop müalicəsidir.
- İndiki mərhələdə ART İİV-in xəstənin orqanizmindən tam eliminasiyasını təmin edə bilmir, lakin virusun çoxalmasını dayandırır ki, bu da immunitetin bərpasına, ikincili xəstəliklərin inkişafının qarşısının alınmasına, xəstənin əmək fəaliyyətinin bərpasına və ölümün qarşısını alınmasına səbəb olur.
- Effektiv antiretrovirus terapiya həm də xəstənin infeksiya mənbəyi kimi təhlükəsini azaldan profilaktik tədbirdir. Araşdırmalar göstərir ki, cinsi əlaqə zamanı yoluxma riski azalır.

Antiretrovirus dərman qrupları

1. Əks transkriptazanın nukleozid inhibitorları (NRTIs):

zidovudin (azidotimidin, retrovir);
didanozin (videks); tenefovir (viread);
lamivudin (epivir); abakavir(ziaqen).

2. Əks transkriptazanın qeyri nukleozid inhibitorları (NNRIs):

nevirapin (viramun); ifavirens.

3. Proteaza inhibitorları (PI):

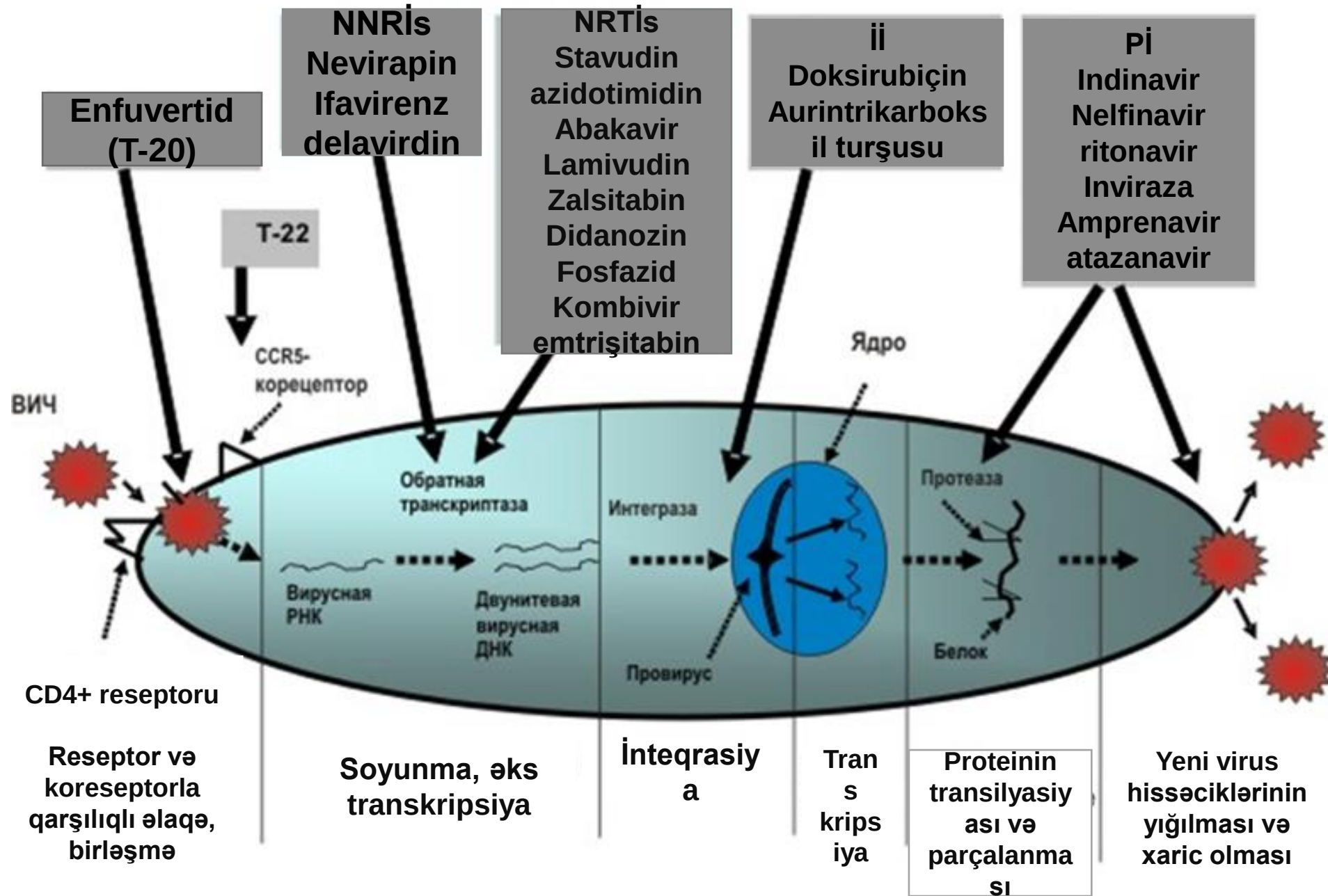
sakvinavir (inviraza); ritonavir (norvir); nelfinavir; lopinavir/ritonavir (kaletra).

4. Fuziya (qovuşma) inhibitorları: T-20 (fuzeon).

5. İnteqraza inhibitorları: relteqravir.

6. CCR5 koreseptor inhibitorları: maravirok.

Antiretrovirus preparatlar üçün hədəflər



İİV-ə yoluxmanın peşə riski ilə bağlı tövsiyələr

Çıxarılacaq iynədən istifadə zamanı qanla
ötürülən infeksiyalara yoluxma ehtimalı

Zədələnmiş dəri və selikli qişaların aşağıdakı məhsullarla

təması RISK kimi qəbul edilməlidir:

- Qan;
- Dölyanı maye, perikardial maye, periton mayesi, plevra mayesi, sinovial maye, serebrospinal maye;
- Sperma, vaginal sekret;
- Toxuma;
- Qanla aşkar şəkildə çirklənmiş hər hansı digər üzvi mayələr

Patogen	Orta risk, %	Aralıq, %
HİV	0,23	1 - 2,38
HCV (hepatit C)	0,75	1 - 10,3
HBV (hepatit B)	10	2,5 - 30

İİV-ə yoluxma peşə riski

İİV-li qanın dəri ilə təması: 0,3%

Selikli qişalardan təması: 0,09%

Tamıqı pozulmamış dəri ilə təması: <0,09%

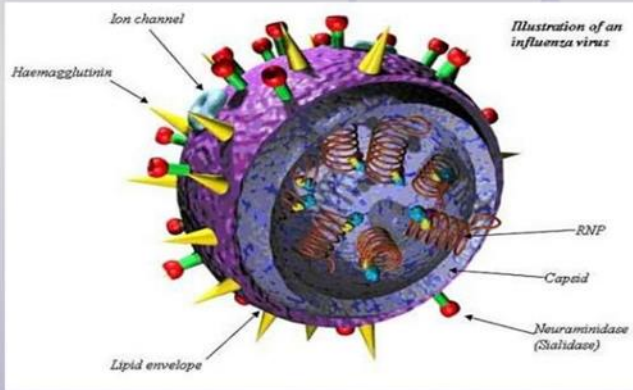
İİV-lə peşə yoluxmasının profilaktikası

- Kəsiklər və iynə batması zamanı əlcəkləri dərhal çıxarmaq, əlləri sabun və su ilə yumaq, əllərin 70%-li spirtlə işlənməsi, zədələnmiş nahiyənin 5%-li yod məhlulu ilə silinməsi.
- **Zədə yerindən qanı sıxmayın!**
- Dəriyə qan düşərsə - bu yeri 70%-li spirtlə işliyin, əllərinizi sabun və su ilə yuyun və yenidən spirtlə işliyin.
- Qan ağzın selikli qişasına daxil olduqda- ağzınızı bol su və 70%-li spirtlə yaxalayın.
- Qan gözün və ya burunun selikli qişasına düşərsə - bol su ilə yuyulur, **sürtmək olmaz!**

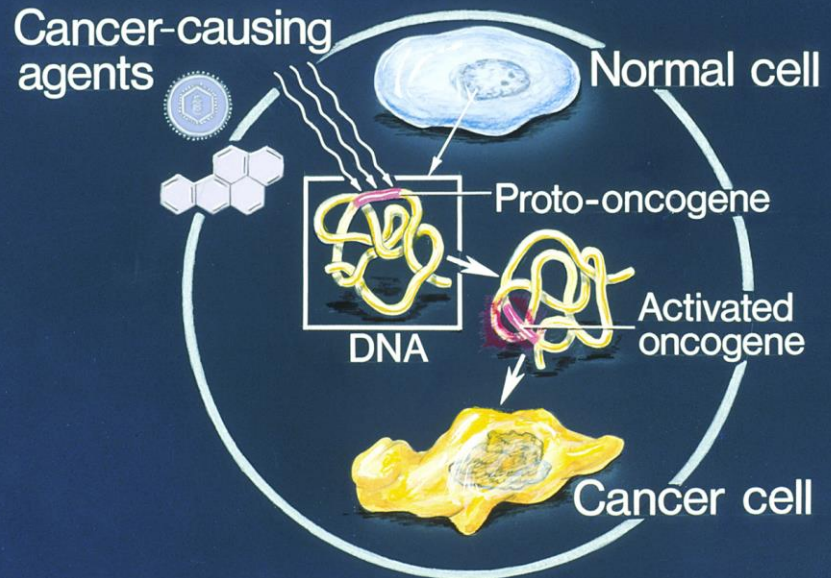
İİV-ə qarşı peyvənd 40 il sonra da yaranmadı. Niyə?

- 5 iyun 1981-ci il. Amerika Xəstəliklərə Nəzarət Mərkəzi (CDC) yeni xəstəlik - QİÇS (Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromu) qeydə aldı. QİÇS insanın immün çatışmazlığı virusunun (İİV) yaratdığı xəstəlik olan İİV-infeksiyasının son mərhələsidir. İmmün sisteminin hüceyrələrini məhv edən İİV artıq 33 milyondan çox insanın həyatına son qoyub. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə, 2019 -cu ilin sonunda dünyada iiv-lə yaşayan 38 milyon insan var.
- Bu xəstəliyin aşkar edilməsindən 40 il keçməsinə baxmayaraq, hələ də İİV-ə qarşı peyvənd yoxdur. Niyə? Cavab sadədir: insanın immün çatışmazlığı virusu bütün digər viruslar arasında buqələməndir, o daim dəyişir, mutasiyaya uğrayır, bu da alimlərin İİV-ə qarşı peyvənd yaratmaq cəhdlərini puça çıxarır.
- Bu günə qədər İİV-nin 4 növü məlumdur və hər birinin bir sıra alt növləri var. Doğrudur, indiki global epidemiya ilk növbədə yalnız iki növün yayılması ilə bağlıdır.
- Peyvənd yaradılmasında əsas çətinlik virusun son dərəcə yüksək genetik dəyişkənliyidir. Onun mutasiyalarının tezliyi o qədər yüksəkdir və genom o qədər kiçikdir ki, özünü çoxalma prosesində demək olar ki, hər bir yeni virus sələfindən genetik kodun ən az bir hərfi ilə fərqlənir.
- Robert Kox adına Berlin İnstitutunun nəzdində olan QİÇS əleyhinə vaksinin yaradılması qrupunun rəhbəri Stiv-Norlinin sözlərinə görə, «Bu fenomeni aydın görməyə imkan verən məşhur bir nümunə var. İİV-ə yoluxmuş bir xəstənin bədənində immün çatışmazlığı virusunun dəyişkənliyi bütün dünyada qrip virusunun ümumi dəyişkənliyindən daha yüksəkdir. Belə bir vəziyyətdə bir növ virusa qarşı təsirli olan peyvənd digərinə qarşı tamamilə faydasız ola bilər.»

Viruslar- “ zülal zərfdəki pis xəbərdir”
(Piter Medavar)



Onkogen viruslar



Onkogen viruslar

Əsas ümumi xüsusiyyət - normal hüceyrələri şiş hüceyrələrinə çevirməkdir.
Hüceyrəyə daxil olduqda virus onu məhv etmir, əksinə maneəsiz çoxalma istiqamətində dəyişir (transfarmasiya edir) və hüceyrəni orqanizm üçün bədxassəli edir.
Həm DNT, həm də RNT tərkibli virusların müxtəlif nümayəndələri onkogen xüsusiyyətlərə malikdir.

Kanserogenez (lat.cancero-xərçəng+yun.genesis - mənşəyi, inkişafı)

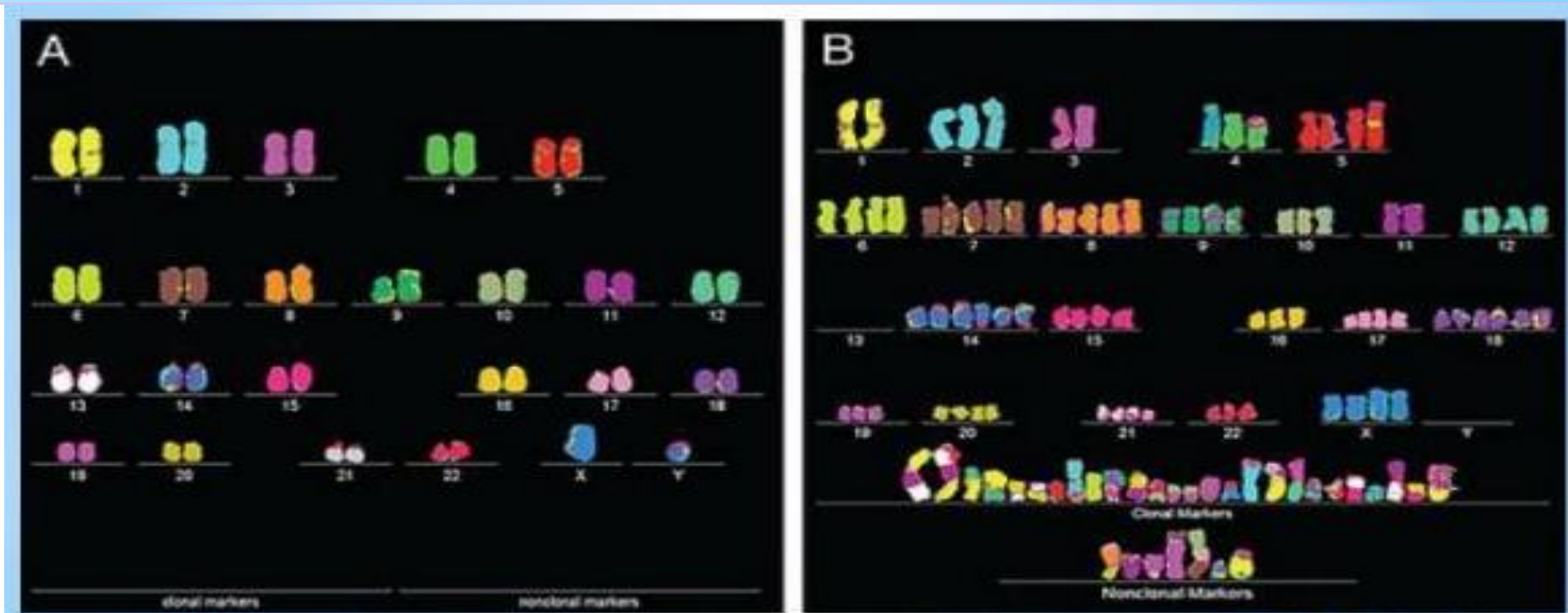
Kanserogenez nəzəriyyələri:

- 1.Mutasiya nəzəriyyəsi:** Xərçəng hüceyrə DNT-sinin xüsusi bölgələrində mutasiyaların yığılması nəticəsində yaranır və qüsurlu zülalların əmələ gəlməsinə səbəb olur.
- 2.Virus-genetik nəzəriyyə:** virus genomunun hüceyrənin genetik aparatı ilə integrasiyası hüceyrənin şiş transformasiyasına səbəb ola bilər.
- 3.Fiziki-kimyəvi nəzəriyyə:** şişlərin inkişafının əsas səbəbini müxtəlif fiziki-kimyəvi amillərin (rentgen və qamma şüaları, kanserogenlər) orqanizmin hüceyrələrinə təsiri hesab edilir ki, bu da onların onkotransformasiyasına gətirib çıxarır.
- 4. Dishormonal kanserogenez nəzəriyyə:** Şişlərin səbəbi kimi orqanizmdə müxtəlif hormonal balansın pozulmasını hesab edir.
- 5.Dizontogenetik nəzəriyyə:** toxuma embriogenezinin pozulmasını şişlərin inkişafının səbəbi hesab edilir ki, bu da təhriki amillərin təsiri altında toxuma hüceyrələrinin onkotransformasiyasına səbəb ola bilər.
- 6. Dörd mərhələli kanserogenez nəzəriyyəsi:** yuxarıda göstərilən bütün nəzəriyyələri birləşdirir.

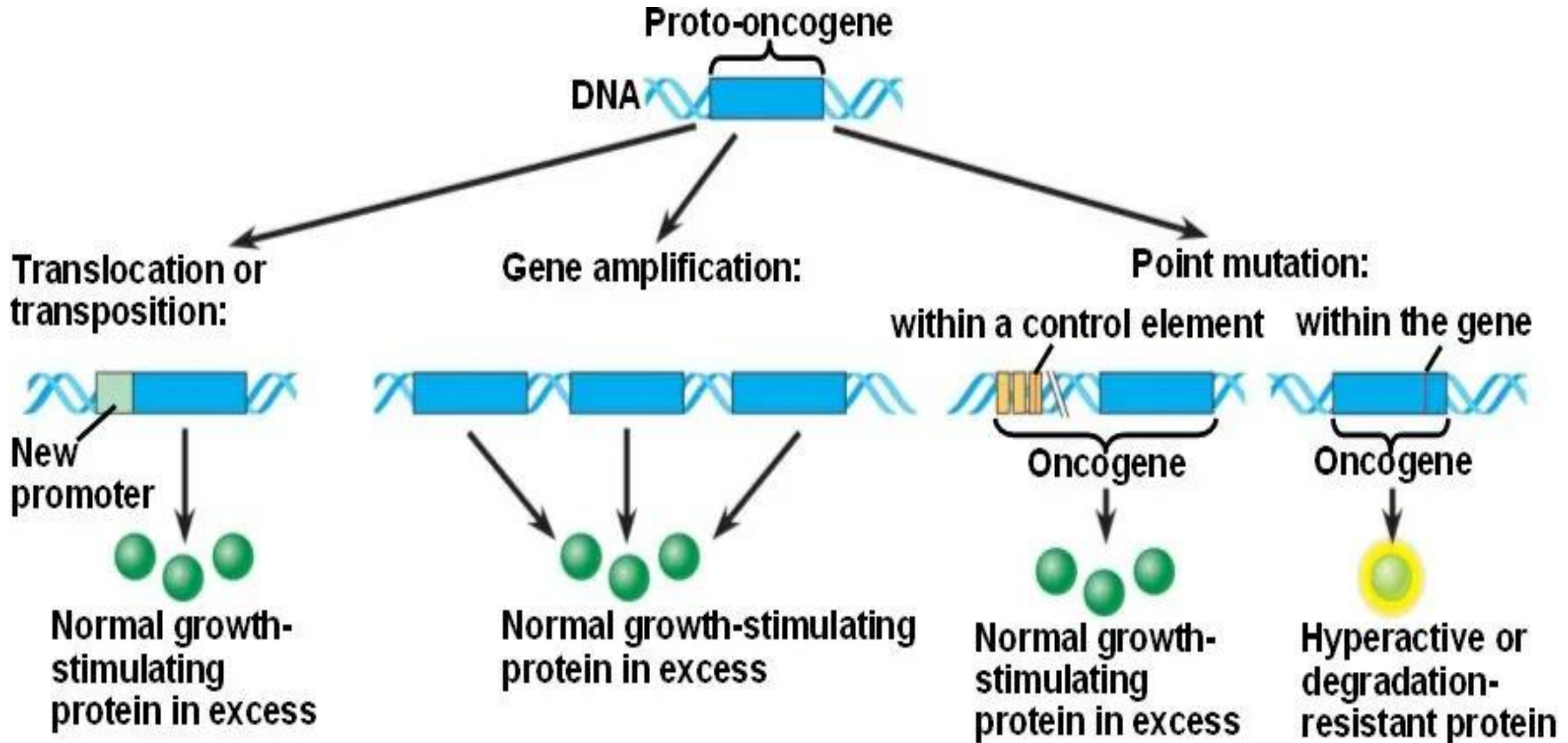
Onkogenez (kanserogenez)

- **Onkogenez yaxud kanserogenez**— şişin əmələ gəlməsinin və inkişafının mürəkkəb patofizioloji prosesidir.
- İndiyə qədər irəli sürülmüş bütün onkogenez nəzəriyyələri içərisində mutasiya nəzəriyyəsi ən çox diqqətə layiqdir. Bu nəzəriyyəyə görə, şişlər genetik xəstəliklərdir, onların patogenetik substratı hüceyrənin genetik materialının zədələnməsidir (nöqtə mutasiyalar, xromosom aberrasiyalar və.s.). DNT-nin xüsusi hissələrinin zədələnməsi hüceyrə proliferasiyası və differensiasiyası üzərində nəzarət mexanizmlərinin pozulmasına və nəticədə şişin yaranmasına səbəb olur.
- Hüceyrələrin genetik aparatı hüceyrə bölünməsinə, böyüməsinə və differensiasiyasını idarə etmək üçün mürəkkəb bir sistemə malikdir. Hüceyrələrin çoxalması prosesinə kardinal təsir göstərən iki tənzimləmə sistemi mövcuddur.
- **Protoonkogenlər**—hüceyrələrin normal genlər qrupudur ki, ekspresiyasının xüsusi məhsulları vasitəsilə hüceyrə bölünməsi proseslərinə stimullaşdırıcı təsir göstərir.
- **Supressor genlər** –hüceyrələrin bölünməsi və differensiasiyadan çıxış proseslərinə ləngidici təsir göstərir.

Protoonkogenlər - hüceyrələrin normal genlər qrupudur ki, ekspresiyasının xüsusi məhsulları – zülalları vasitəsilə hüceyrə bölünməsi proseslərinə stimullaşdırıcı təsir göstərirlər. Protoonkogenin onkogenə (hüceyrələrin şiş xüsusiyyətini müəyyən edən gen) çevrilməsi şiş hüceyrələrinin əmələ gəlməsi mexanizmlərindən biridir. Bu, protoonkogenin genetik kodunun mutasiyası nəticəsində genin ekspressiya məhsulunun - xüsusi zülalının strukturunda dəyişiklik nəticəsində, və ya protoonkogenin tənzimləyici ardıcılığının mutasiyası (nöqtə mutasiya) ilə bağlı protoonkogenin ekspressiya səviyyəsinin artması nəticəsində, və ya genin aktiv transkripsiya olunan bölgəsinə köçürülməsi (xromosom abberasiyası) nəticəsində baş verə bilər.



Onkogenin aktivləşdirilməsi mexanizmləri



Onkogenlər

- Onkogenlər (onc) - normal hüceyrənin bədxassəli hüceyrəyə çevrilməsinə birbaşa səbəb olan və ya bu transformasiyaya yardım edən genlərdir.
- Onkogenlər mənşəyinə görə 2 qrupa bölünür:
 - hüceyrəvi onkogenlər (c-onc)
 - viral onkogenlər (v-onc).
- **Hüceyrəvi onkogenlər protoonkogenlər** adlanan normal hüceyrə genlərindən əmələ gəlir.
- **Onkogenlərin** ekspressiya məhsulları onkoproteinlər (onkozülallar) adlanır.

Onkogenlər

Virus onkogenləri:

- **Papilloma virusu** - uşaqlıq boynu xərçəngi
- **Epşteyn-Barr virusu** - burunudlağın xərçəngi
- **B hepatiti virusu** - qaraciyər xərçəngi

Hüceyrə onkogenləri (protoonkogenlər):

- **Böyümə faktorları** - epidermal böyümə faktoru (EGF1), fibroblastların böyümə faktoru (FGF1), hepatositlərin böyümə faktoru (HGF) və.b.;
- **Böyümə faktorları üçün reseptorlar** - reseptor tirozinkinazalar -EGF-R (ErbB), FGFR3, HGF-R (Met), Ret və.b.;
- **Signal transduksiya faktorları** - Ras ailəsi zülalları-K-Ras, H-Ras və N-Ras;
- **Transkripsiya faktorları** - E2F, Jun, Ets1, Myc və .b.

Virus kanserogenezi

Problemin əhəmiyyəti:

- 1) Virus infeksiyaları insanlarda şişlərin 15-20%-nin və kənd təsərrüfatı heyvanlarında şişlərin əksəriyyətinin əmələ gəlməsinə cavabdehdir;
- 2) Neoplastik transformasiyanın molekulyar mexanizmlərinin dərk edilməsində (virus və hüceyrəvi onkogenlərin kəşfi və.s.) eksperimental virus karsinogenezin öyrənilməsi böyük rol oynamışdır.

Onkogen viruslar

- ❖ Onkogen viruslar (şiş virusları) – *in vivo* və *in vitro* hüceyrələrin şiş (neoplastik) transformasiyasına səbəb ola bilən viruslardır.

- ❖ Onkogen viruslar insanlar üçün patogen olan DNT tərkibli virusların beş fəsiləsində tapılıb:
 - Papovaviridae,
 - Adenoviridae,
 - Herpesviridae,
 - Poxviridae,
 - Hepadnaviridae.

- ❖ Onkogen RNT tərkibli viruslara aiddir:
 - Retroviridae fəsiləsinin Orthoretrovirinae yarımfəsiləsinin virusları,
 - Flaviviridae ailəsinin Hepacivirus cinsinin virusu.

VİRUS KARSİNOGENEZİNİN MƏRHƏLƏLƏRİ

KARSİNOGENEZİN BAŞLANMASI:

Onkovirusun hüceyrəyə daxil olması

Onkogenin hüceyrə genomuna integrasiyası

- . Hüceyrənin immortallığı
- . Şiş genotipi

KANSEROGENEZİN INKIŞAFI

Onkogenin ekspressiyası

Normal hüceyrənin şiş hüceyrəsinə transformasiyası (genetik və fenotipik)

Şiş hüceyrələrinin bölünməsi

Yeni törəmənin formalaşması

İnsanın onkogen virusları

İnsanın 8 şiş virusu məlumdur:

- **Epşteyn-Barr virusu (EBV)** - Berkitt limfomalarının, burunudlaq xərçənginin, limfoproliferativ xəstəliklərin, Hodgkin xəstəliyinin, qeyri Hodgkin limfomaların və mədə-bağırsaq traktının limfomalarının əksəriyyətinin səbəbidir.
- **B hepatiti virusu (HBV)** - hepatosellular karsinomanı törədir.
- **C hepatiti virusu (HCV)** - qaraciyər xərçəngi və bəzi limfomaları törədir.
- **İnsanın I tip T-limfotrop virusu** - böyüklərdə T-hüceyrə leykozu törədir.
- **İnsanın papilloma virusu (HPV)** – anogenital xərçənglər, uşaqlıq boynu xərçəngi, penis, baş və boyun xərçəngi törədir.
- **Kapoşi sarkoması ilə əlaqəli herpes virusu (KSHV)** - Kapoşi sarkomanın, bəzi limfoma növlərinin və nəhəng angiofollikulyar hiperplaziya (Castleman xəstəliyi) kimi özünü göstərən limfa düyünlərinin nadir xoşxassəli xəstəliyini törədir.
- **Merkel poliomavirusu (MCPyV)** - dərinin fibroblastlarında uzun müddət saxlanılır və eyni adlı xəstəliyə - Merkel neyroendokrin karsinomasına səbəb olur.
- **İnsanın Sitomeqalovirusu (CMV və ya HHV-5)** - mukoepidermoidal karsinoma və digər bədxassəli şişləri törədir.

Epstein-Barr virusu aşağıdakı xəstəliklərin etioloji agentidir

İnfeksiyon mononukleoz

Nazofarengial karsinoma

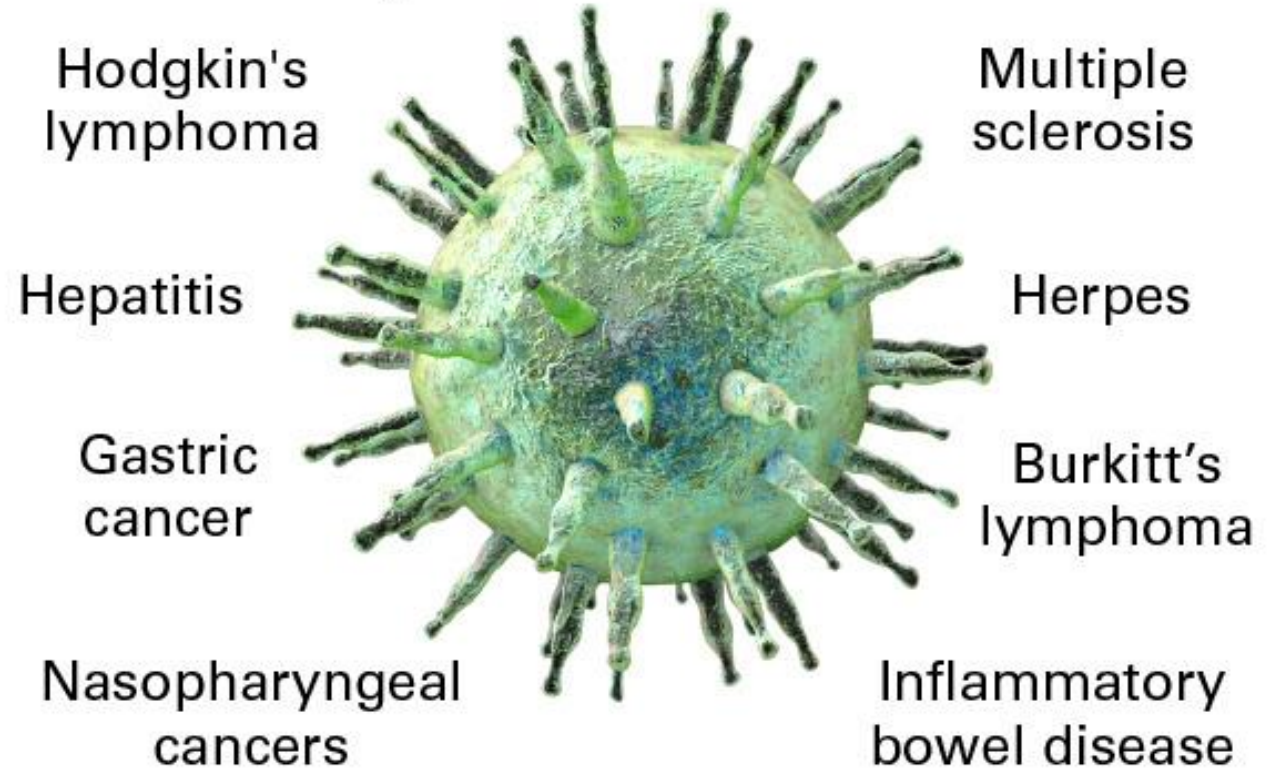
Berkitt limfoması

T-hüceyrə limfoması

Hodgkin xəstəliyi

Oral tüklü leykoplakiya və s.

Diseases associated with Epstein-Barr virus



- **Berkitt limfoması** - qeyri-Hodgkin limfoması olaraq, yüksək dərəcəli bədxassəlidir.
- B-limfositlərdən inkişaf edir və limfa sistemindən kənara, məsələn sümük iliyinə, qana və serebrospinal mayeyə yayılmağa meyillidir.
- Müalicə edilmədikdə, Berkitt limfoması sürətlə progressivləşir və ölümlə nəticələnir.



Nazofarengial karsinoma (burun-udlaq xərçəngi) - udlağın yuxarı hissəsində inkişaf edir. İnkişafı, səbəbləri, klinik gedişi və müalicə taktikasına görə baş və boyun şişlərinin digər növlərindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənən bədxassəli şişdir



Tüklü leykoplakiya – dilin lateral səthində, bəzən isə yanağın selikli qişasında ağ rəngli sapvarı törəmələrdir. Klinik gedişi simptomsuzdur, 80% hallarda QİÇS-li xəstələrdə inkişaf edir.

Xəstəliyin adı histoloji müayinə zamanı təbəqənin “tüklü” görünüşünə görə verilmişdir.

Əmələ gəlmə səbəbi - Epşteyn-Barr virusunun replikasiyasıdır.

Virus hava-damcı, təmas, cinsi, qanköçürmə və intranatal yolla ötürülə bilər.



Kapoşi sarkoması ilə əlaqəli herpes virusu (KSHV)

- 1994-cü ildə kəşf edilib. Hazırda onun daha çox cənub ölkələrində: Afrika, Yaxın Şərq və Cənubi Avropada yayıldığı güman edilir. Bəzi Afrika ölkələrində HHV-8 əhalinin 32%-100%-nə yoluxmuşdur.
- Virusun törətdiyi xəstəliklər: Kapoşi sarkoması, birincili limfomalar, Kastleman xəstəliyi (limfa düyünlərinin angiofollikulyar hiperplaziyası).
- Kapoşi sarkoması— damar mənşəli çox ocaqlı bədxassəli şişdir. Əsasən dəridə inkişaf edir, lakin daxili orqanların və limfa düyünlərini də zədələyir.

İnsan sitomeqalovirusu (CMV və ya HHV-5)

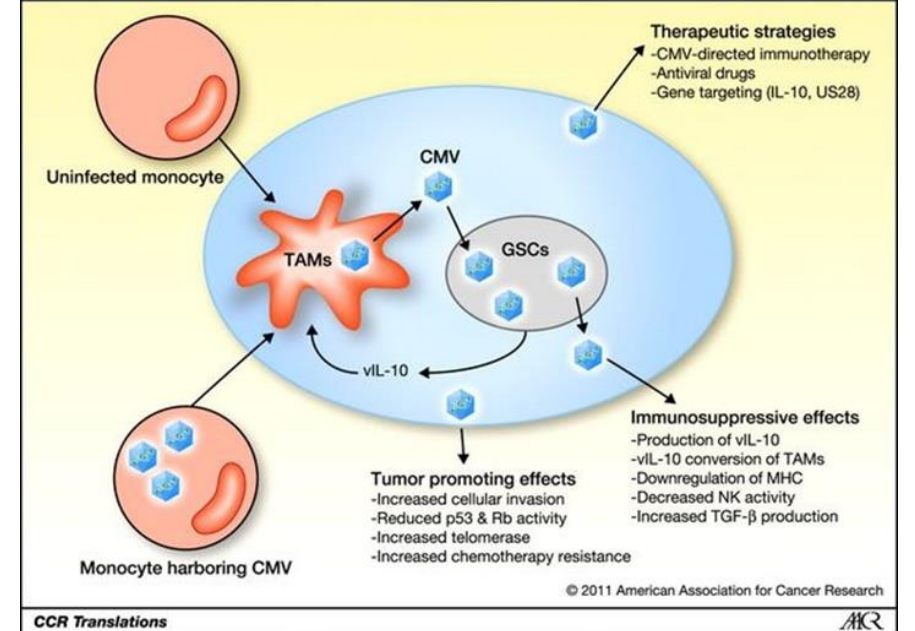
- Virus hissəcikləri bütün bədəndə tapıla bilsə də, CMV ən çox tüpürcək vezləri ilə əlaqəlidir.
- Sağlam orqanizimdə virus özünü göstərmir, lakin immun çatışmazlığı olan insanlar (HİV-ə yoluxanlar, transplantasiya alanlar, yenidöğulmuşlar) üçün ölümcül ola bilər.
- İnfeksiyadan sonra CMV bədəndə çox uzun müddət gizli şəkildə persistensiya edə bilər.
- Bu da, nəhayət, mukoepidermoid karsinoma və digər bədxassəli şişlərin inkişafına səbəb ola bilər.

Kapoşi sarkoması

Kaposi sarcoma Cutaneous



Visceral

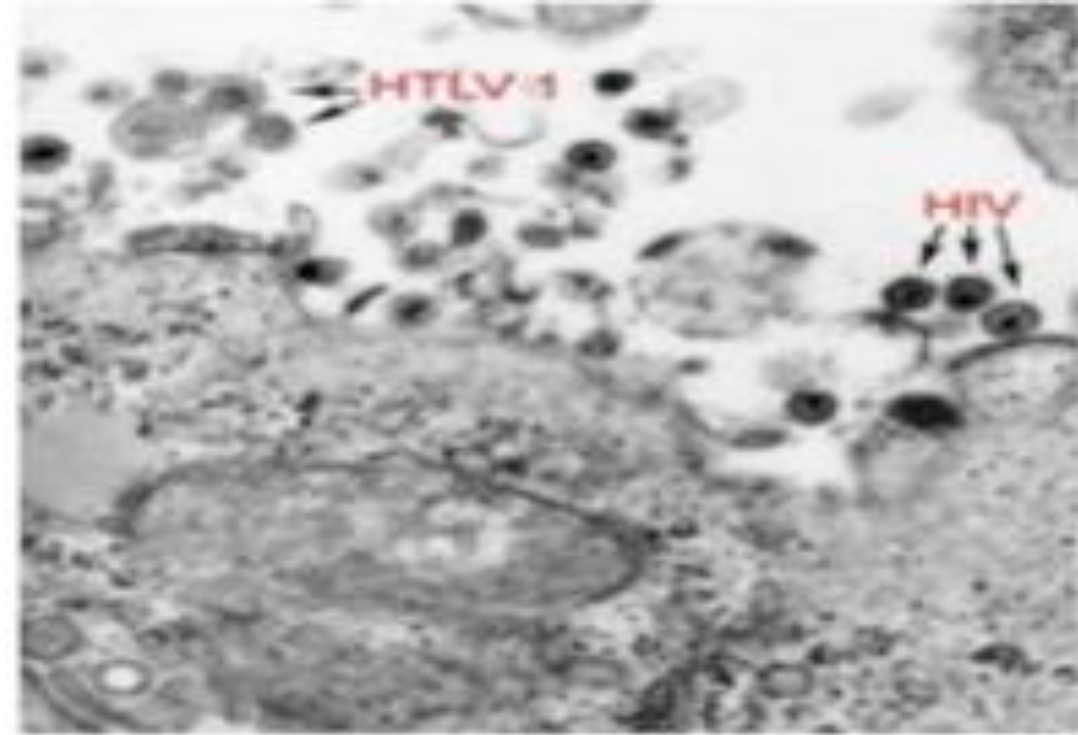


B və C hepatitləri virusları

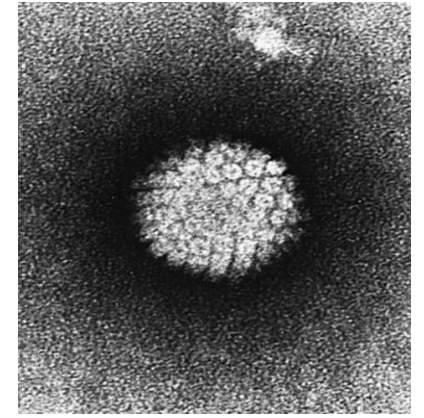
Virus	Kifayət qədər sübutları olan xərçəng xəstəliyi	Məhdud sayda sübutu olan xərçəng xəstəliyi
B hepatiti virusu	Hepatosellular karsinoma	Xolangiokarsinoma, Hodgkin olmayan limfoma
C hepatiti virusu	Hepatosellular karsinoma, Hodgkin olmayan limfoma	Xolangiokarsinoma

İnsanın T-limfotrop virusu

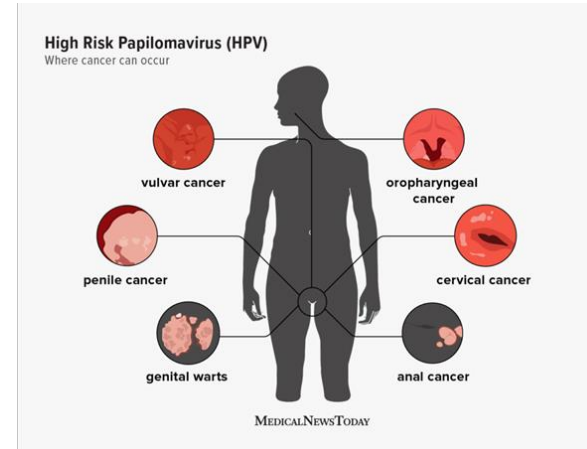
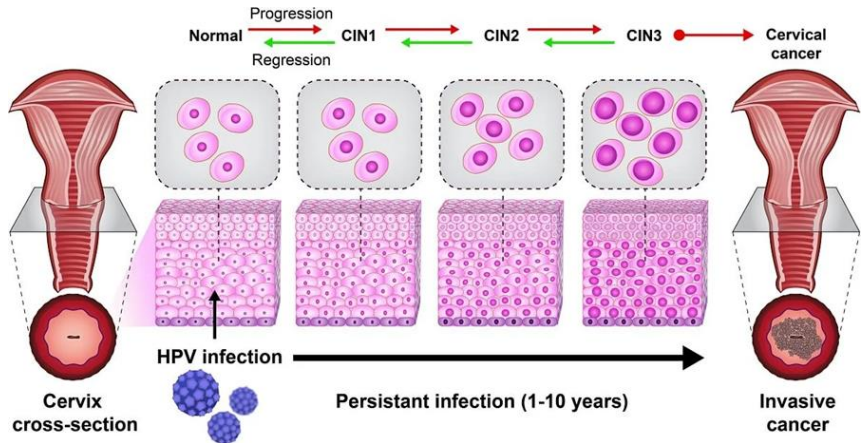
- İnsanın T-limfotrop virusunun iki növü var: HTLV-I, HTLV-II.
- Bu viruslarda əks transkriptazı kodlayan tək zəncirli RNT vardır. Əks transkriptaza - tək zəncirli virus RNT-dən DNT-nin iki qat zəncirini sintez edən RNT-asılı DNT polimeraza fermentidir. Əmələ gələn həlqəvi DNT sonra nüvəyə daşınır və burada xromosomal DNT-yə integrasiya olunaraq provirus formalaşır, bu da ona immun nəzarət mexanizmlərindən yayınmağa və ömürlük infeksiya yaratmağa imkan verir.
- Hər iki növ virus limfositlərin in vitro transformasiyasına səbəb olur, onların genomları təxminən 65% homolojidir.
- İnsanın I tip limfotrop virusu (HTLV-1) yetkin insanların T-hüceyrəli leykoz/limfoma törədir.
- Bədxassəli şişlərdən əlavə, HTLV-I həm də neyrodegenerativ xəstəlik - HTLV-I-lə assosiasiyalı mielopatiyaya səbəb olur.



İnsan Papilloma Virus (HPV)

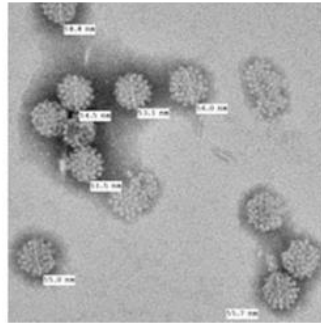


- İnsan Papilloma Virus (HPV) Papillomaviridae ailəsinə aid virusdur. HPV yalnız insanda yaşaya bilər.
- HPV DNT tərkibli virusdur. Virus ölçüsü 55 nm, ikozahedral quruluşa (20 tərəfli) malikdir. HPV kiçik ölçüsü sayəsində bədənin kiçik çatlaqlarından belə insana yoluxa bilər.
- HPV-nin 100-dən çox serotipi var. HPV serotiplərindən ən azı 14-nün xərçəngə səbəb olduğu müəyyən edilmişdir.
- HPV növləri, xərçəngə səbəb olan potensiallarına görə yüksək risk və aşağı risk olaraq iki qrupa bölünür:
 - ✓ Yüksək riskli HPV növləri: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58.
 - ✓ Aşağı riskli HPV növləri: 6, 11, 40, 42.
- Bunlardan xüsusi ilə 16 və 18 növləri uşaqlıq boynu xərçəngi və xərçəngönü vəziyyətə səbəb olur.
- HPV insan bədənində daxil olur və sağlam hüceyrələrdə dəyişikliklərə səbəb olur. Bu vəziyyət nəticəsində insanlarda HPV uşaqlıq boynu, anus, vagina kimi nahiyələrdə xərçəngə səbəb olur.



Merkel hüceyrələrinin poliomavirusu

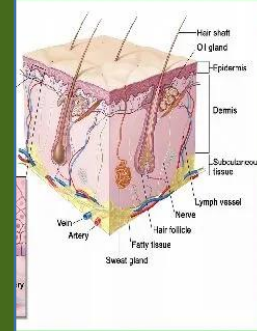
DNT tərkibli onkovirusdur, dəri xərçənginin aqressiv forması olan Merkel hüceyrələrin karsinoma xəstəliyinə səbəb olan. Bu virus olduqca geniş yayılmışdır, hesab edilir ki, insanların əksəriyyəti uşaqlıq və yeniyetməlik dövründə yoluxur.



Merkel hüceyrələrinin poliomavirusu (Merkel cell polyomavirus, MCPyV)

Merkel hüceyrələrinin i karsinoma (MHK)- 1972-ci ildə Suril Toker tərəfindən təsvir edilmiş neyroendokrin mənşəli nadir bədxassəli dəri şişidir. 1972-ci ilə qədər belə şişlər diferensasiya edilməmiş dəri xərçəngi kimi təsnif edilirdi. 1978-ci ildə Tang və Toker bu şişlərin Merkel hüceyrələrindən (epidermisin alt qatlarındakı mexanoreseptorlar) əmələ gəldiyi irəli sürüldü. Baxmayaraq ki, MHK-nın tezliyi dəri melanomasının tezliyindən təxminən 30 dəfə azdır, ölüm faizi 46% təşkil edir ki, bu da invaziv melanoma ilə müqayisədə (12,5%) təxminən 4 dəfə çoxdur.

п
уV)



Prionlar

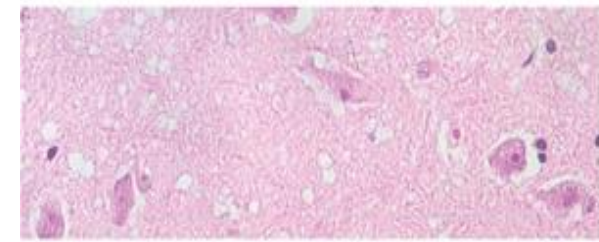
Prionlar (ingiliscə «proteinaceous infectious particles» - zülali infeksiyon hissəciklər) - tərkibində nuklein turşusu olmayan sırf zülali hissəcik olan **insan və heyvanların sinir sisteminin xəstəliyini törədən** infeksiya törədicilərinin xüsusi sinfidir.

Prion (**və ya ləng**) infeksiyası yavaş lakin davamlı inkişafı ilə xarakterizə olunur və sahibin ölümü ilə nəticələnir.

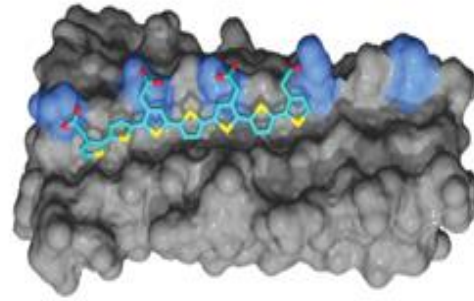
Prion xəstəliklərin öyrənilməsi tarixi

Three centuries of prion science

The timeline shows key prion-related discoveries. In 1982, Prusiner suggested that the prion protein (PrP) is the infectious cause of spongiform encephalopathies, including Kuru, scrapie, and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). These insights have had implications for many neurodegenerative diseases involving prionoids, but many questions still remain unanswered.



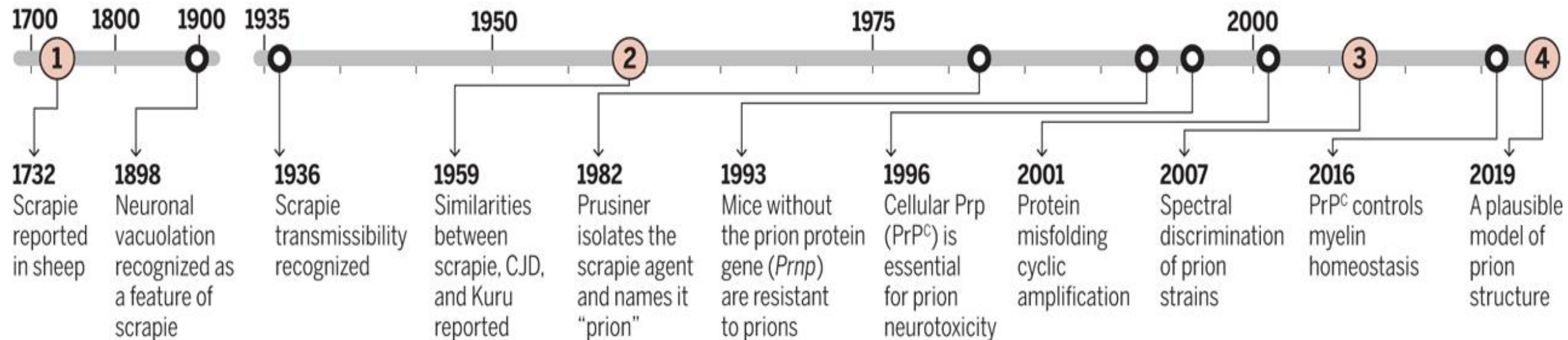
2 CJD brain with vacuolation (spongiosis)



3 An antiprion molecule targets prion aggregates

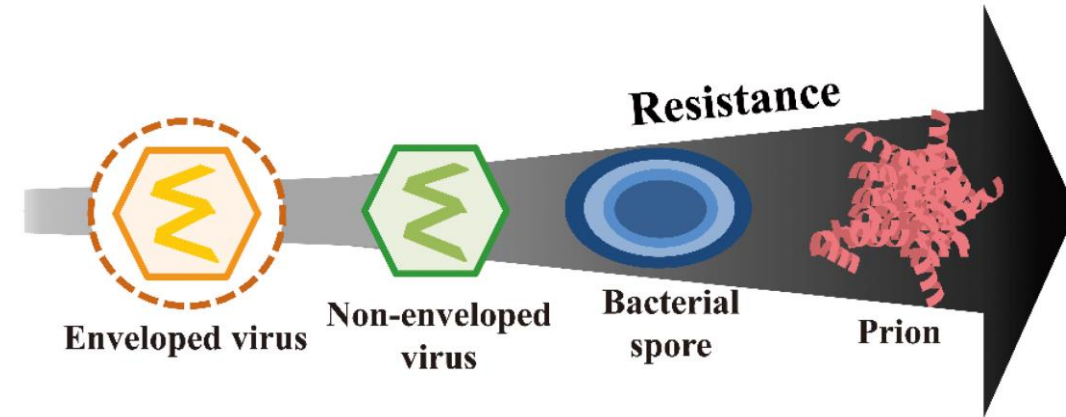
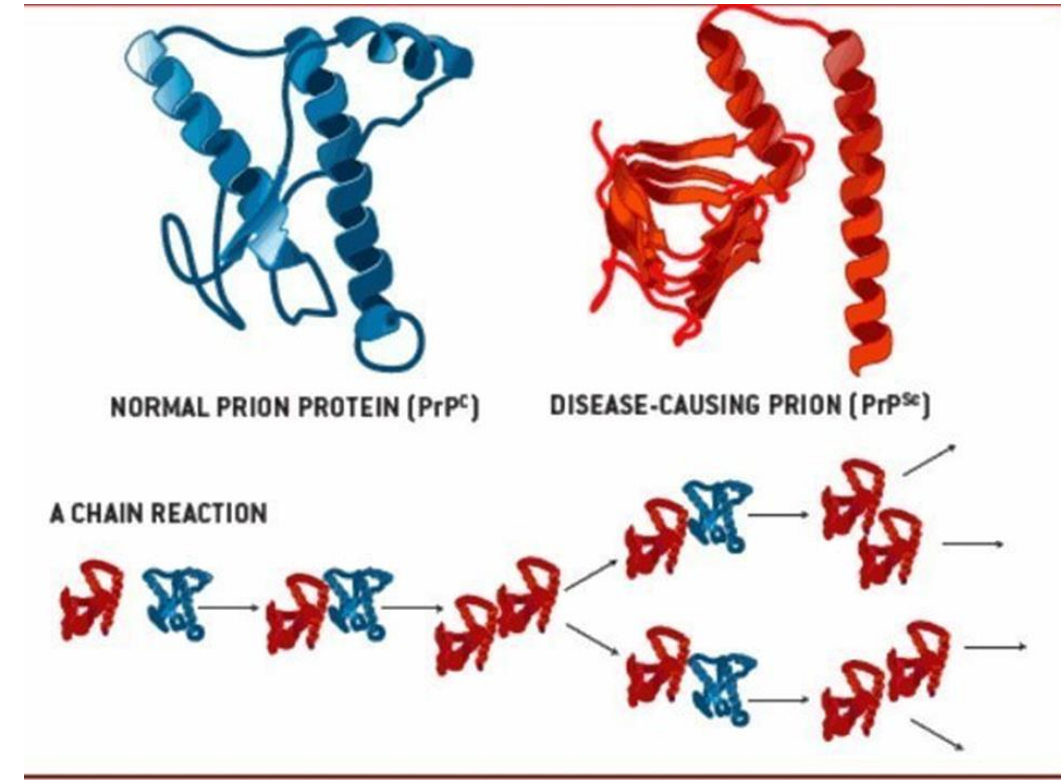


4 Structure of PrP aggregate (PrP^{Sc})



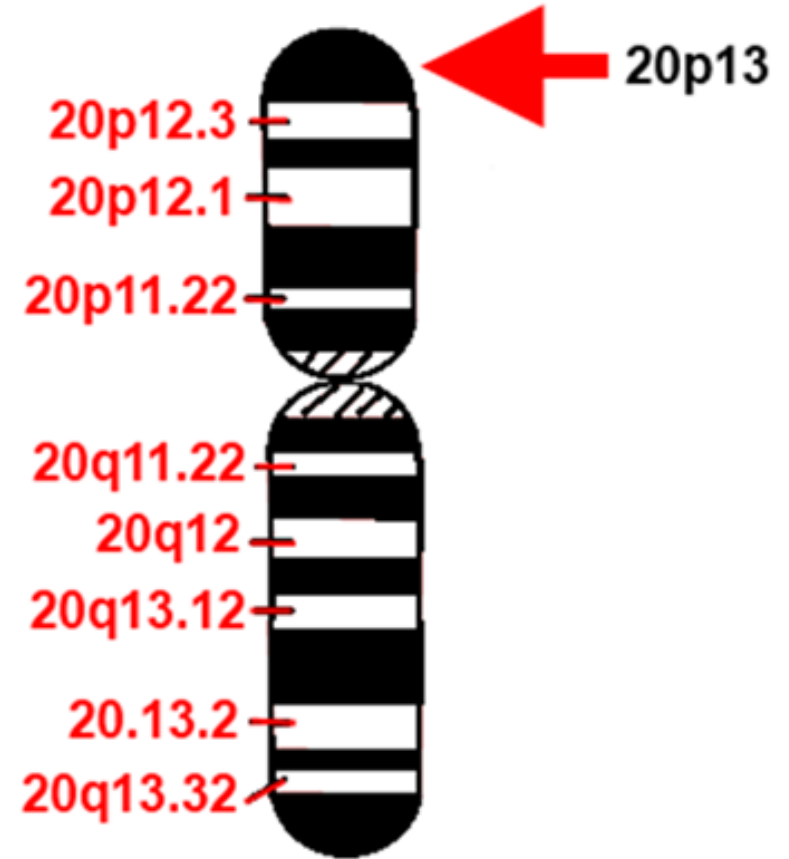
Prionlar

- Prionlar (ing. zülal "protein"+ infeksiya "infeksiya" – termin 1982-ci ildə Stenli Pruziner tərəfindən təklif edilmişdir) - **nuklein turşuları olmayan yoluxucu patogenlərin xüsusi sinfi. Prionlar anormal üçüncülü quruluşa malik zülallardır.**
- Prionlar canlı hüceyrələrin funksiyalarından istifadə edərək saylarını artırma bilirlər (bu baxımdan prionlar viruslara bənzəyir).
- Prion, homoloji normal hüceyrə zülalının konformasiya çevrilməsini kataliz edə bilir. Bir qayda olaraq, bir protein prion vəziyyətinə keçdikdə, onun **α -spiralları β -qatlarına çevrilir.**
- Belə bir keçid nəticəsində ortaya çıxan prionlar öz növbəsində yeni protein molekullarını yenidən dəyişdirə bilər; beləliklə, çox sayda səhv qatlanmış molekulun meydana gəldiyi bir zəncirvari reaksiya başlayır.
- Prionlar, nuklein turşularının iştirakı olmadan çoxalması baş verən yeganə yoluxucu agentlərdir.



PrP zülalın normal və anormal formaları

- Məməlilərin bilinən bütün prion xəstəliklərinə PrP zülalı səbəb olur.
- Onun normal üçüncü quruluşa malik forması PrPC (ingilis dilindən cellular "hüceyrə"), yoluxucu, anormal forması isə PrPSc (ingilis dilindən. scrapie «qoyun qaşınması») adlanır.
- Normal PRP-PRNP zülalını kodlayan gen 20-ci xromosomda müəyyən edilmişdir.
- Bütün irsi prion xəstəliklərində bu genin mutasiyası baş verir. Bu genin bir çox (təxminən 30) fərqli mutasiyası müəyyən edilmişdir təcrid olunmuşdur və nəticədə əmələ gələn mutant zülallar anormal (prion) formada yığılmağa daha çox meyllidir.



Location of *PRNP* gene

Prionun biokimyəvi təbiəti

Prion zülalı (PrP) **2 formada olur:**

1.Normal (qeyri-infeksion):

PrP^c - Prion protein cellular (hüceyrə prionu) baş beyində, qanda və limfa toxumasında rast gəlinir.

Transmembran zülal “Yumşaq” alfa spiral strukturu (**α -spiralları**) ilə zəngindir.

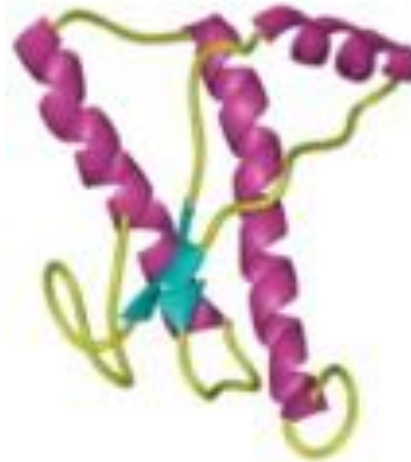
PrP^c bütün məməlilərdə rast gəlinir.

Funksiyası tam aydın deyil. Ola bilsin ki, onlar sinir impulslarının ötürülməsində və “sutkalıq bioritmlərin” tənzimlənməsində iştirak edir. Hüceyrə ölümü prosesini idarə etməsi mümkündür.

2. Patoloji.

PrP^{Sc} - patoloji forma. Sərt və aqressiv **beta quruluşu (β -qatları)** ilə zəngindir. Normal prionla qarşılıqlı əlaqədə olduqda, onu patoloji formaya çevirir, həndəsi progressiyada “çoxalma” həyata keçirir.

PrP^c



- Cellular isoform
- 43% α -helical
- <5% β -sheet
- Cell surface
- Detergent soluble
- PK-sensitive

PrP^{Sc}



- Scrapie isoform
- 34% α -helical
- 43% β -sheet
- Intra/extra-cellular
- Insoluble
- PK-resistant

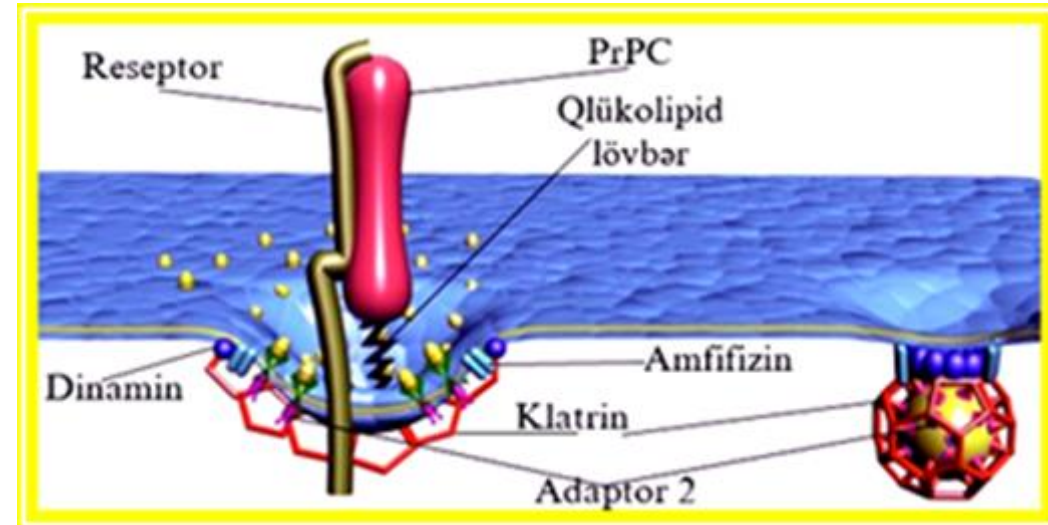
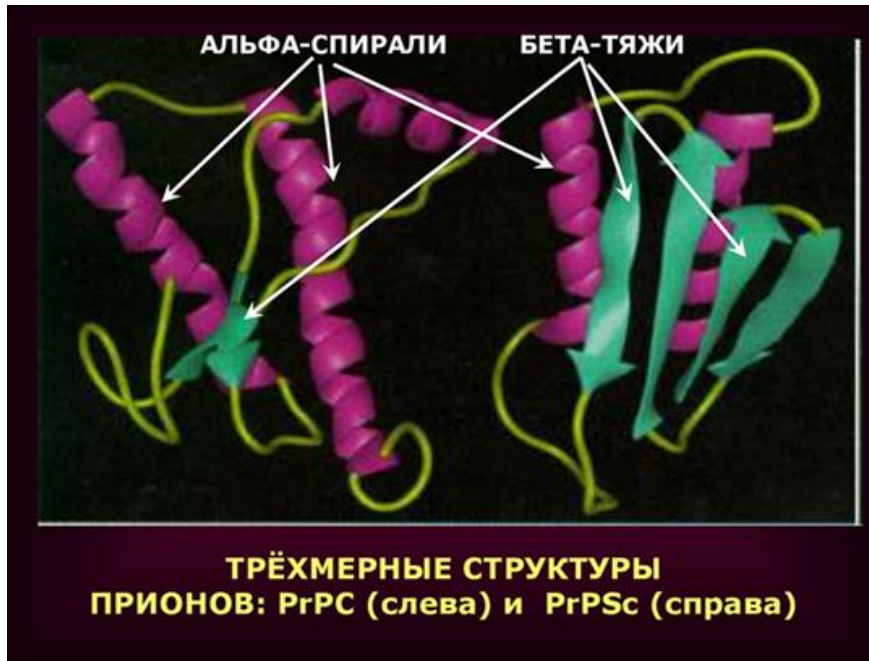
PrP- proteini

- PrP- proteinin **normal forması PrPc** -dir.
- Bu zülalın **patoloji forması PrPSc**.
- PrPSc amin turşu ardıcılığına görə PrPc-dən fərqlənmir, lakin fərqli bir konformasiyaya malikdirlər.
- PrPc - **43% α -spiral və 3% β -qatlarına** malikdir.
- PrPSc - **34% α -spiral və 43% β -qatlarından** ibarətdir.
- PrP zülalının yoluxucu xüsusiyyətlər əldə etməsini, β -qatlarının əmələ gətirdiyi konformasiya keçidi ilə əlaqələndirilir.

Normal prion proteini (PrPc) onurğalıların, onurğasızların və mikroorqanizmlərin bir çox növlərində aşkar edildi.

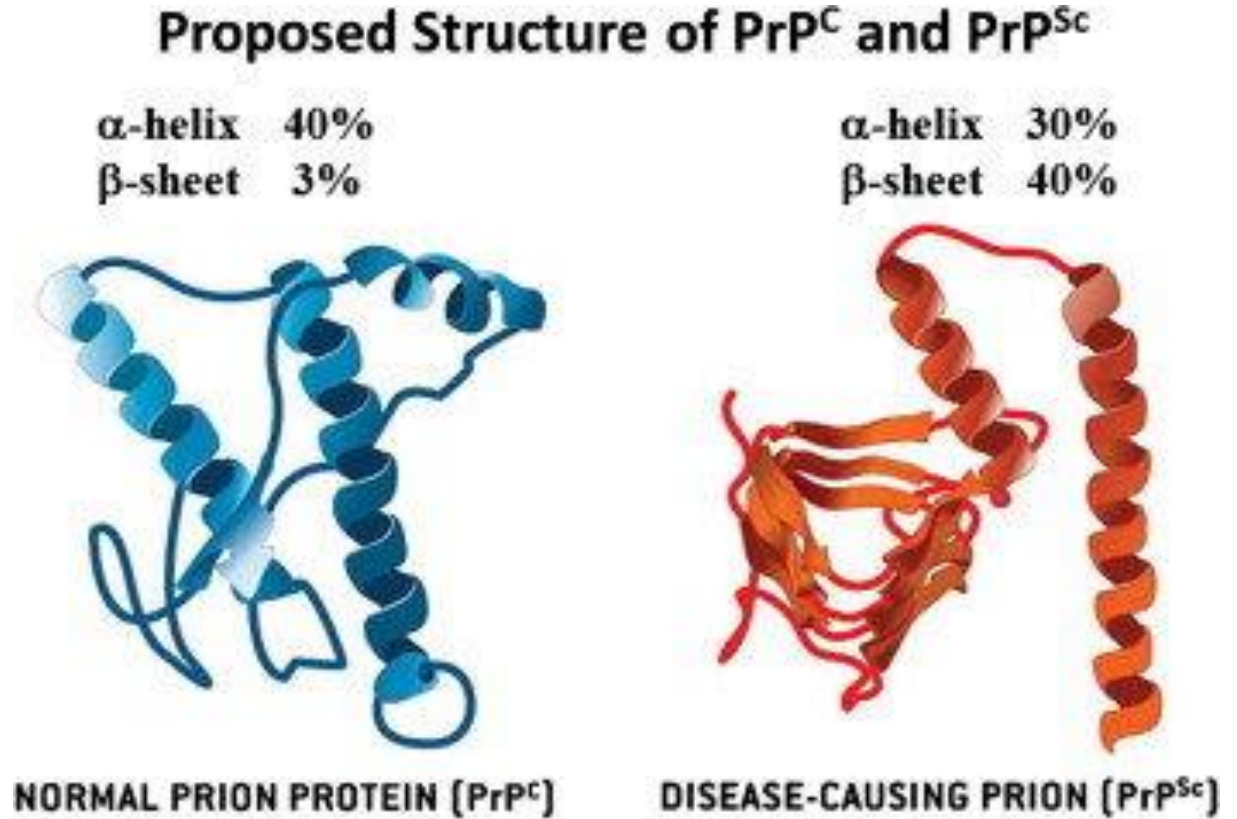
PrPc hüceyrə tanınmasında və sinir impulslarının ötürülməsi və.s. proseslərdə iştirak edir.

PrP endoplazmatik şəbəkədə sintez edilir, sonra hüceyrə səthinə nəql olunur. Onun normal konsentrasiyası beyin toxumasında 1mg/q təşkil edir



Qeyri normal prion zülalı - PrP^{Sc}

- Qeyri normal prion zülalı PrP^{Sc} hidrofobdur, hüceyrələrdə toplanır və fibrilyar strukturlu protein aqreqatları olan **amiloid piləliklər** əmələ gətirir.
- PrP^{Sc} konsentrasiyası beyin toxumasında 10mg/g-dan çoxdur.
- Neyronun səthində fibril aqreqatların və piləliklərin əmələ gəlməsi hüceyrələrin qovuşmasına və ölümünə, daha sonra isə beynin boz maddəsinin degenerativ transformasiyasına səbəb olur.
- Beyində boşluqlar əmələ gəlir, beyin süngər kimi **(süngərvari ensefalopatiya)** olur. Bu MSS-nin disfunksiyasına gətirib çıxarır.

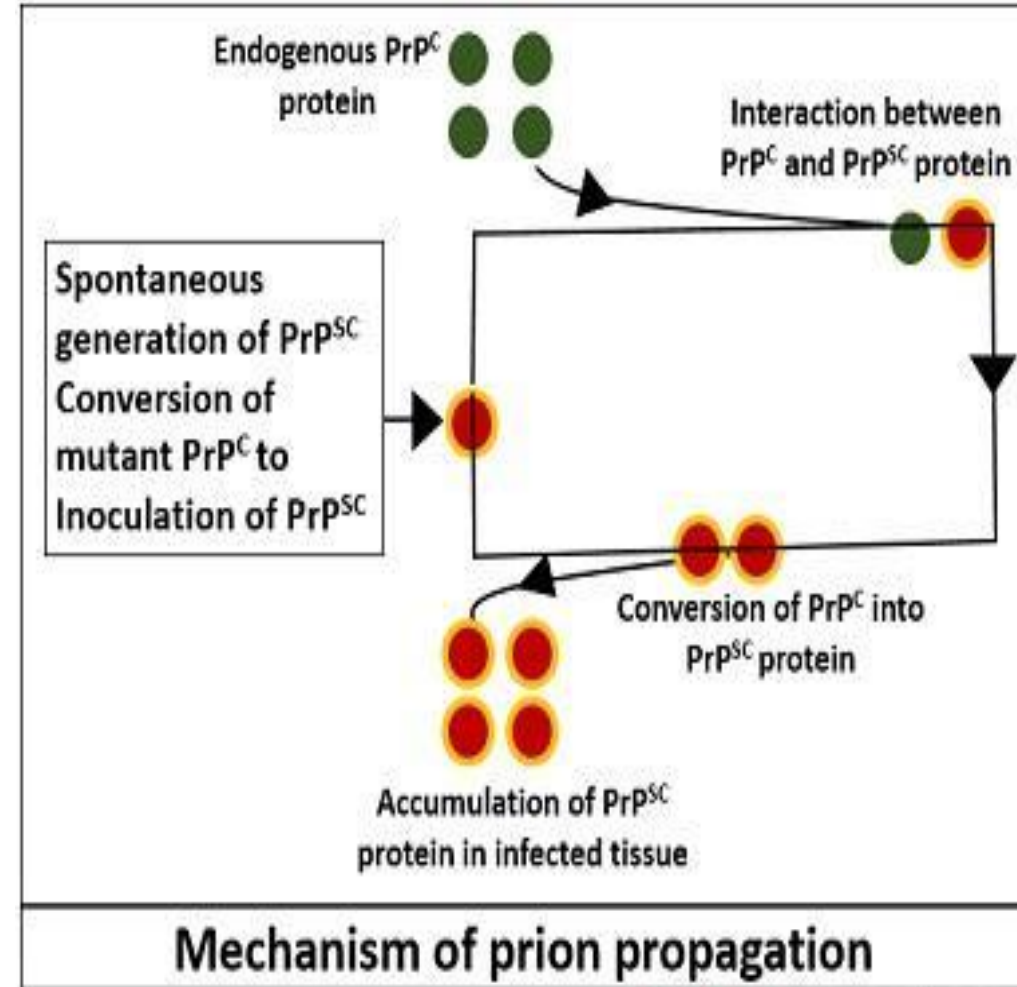


Prion xəstəliklərinin yaranma yolları

- Prion xəstəliyinin 3 yolla əldə edilə biləcəyi hesab olunur:

birbaşa yoluxma nəticəsində, irsi və ya sporadik.

- Bəzi hallarda xəstəliyin inkişafı üçün bu amillərin birləşməsi tələb olunur. Məs., skreapinin inkişafı üçün həm infeksiya, həm də genotiplə müəyyən edilmiş həssaslıq lazımdır.
- Əksər hallarda, prion xəstəlikləri bilinməyən səbəblərdən spontan olaraq baş verir.
- İrsi xəstəliklər bütün halların təxminən 15%-ni təşkil edir.
- Ən az hallarda xəstəlik ətraf mühitin təsiri nəticəsində baş verir, yəni yatrogen təbiətlidir və ya prion yoluxma nəticəsində yaranır.

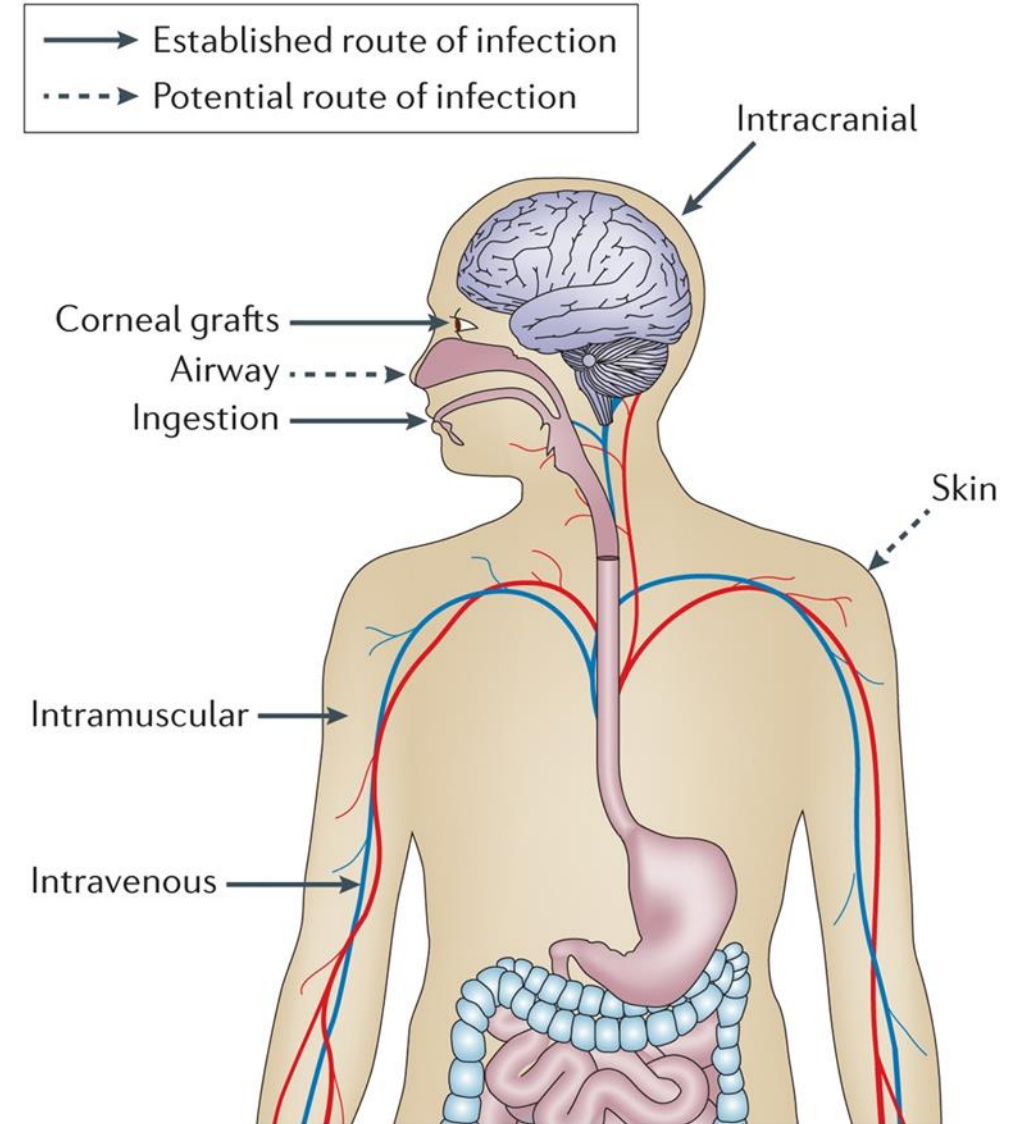


Prionlar normal toxumaların strukturunun dağılması ilə müşayət edilən mərkəzi sinir sistemində hüceyrədən kənar əlavələrin toplanması və amiloid piləkliklərin (**amloidoz**) əmələ gəlməsi nəticəsində baş verən neyrodegenerativ xəstəliklər əmələ gətirirlər.

Dağılma toxumada “dəliklərin” (boşluqların) əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur, toxuma neyronlarda vakuolların formalaşmasına görə süngər quruluşu alır (**spongioz**).

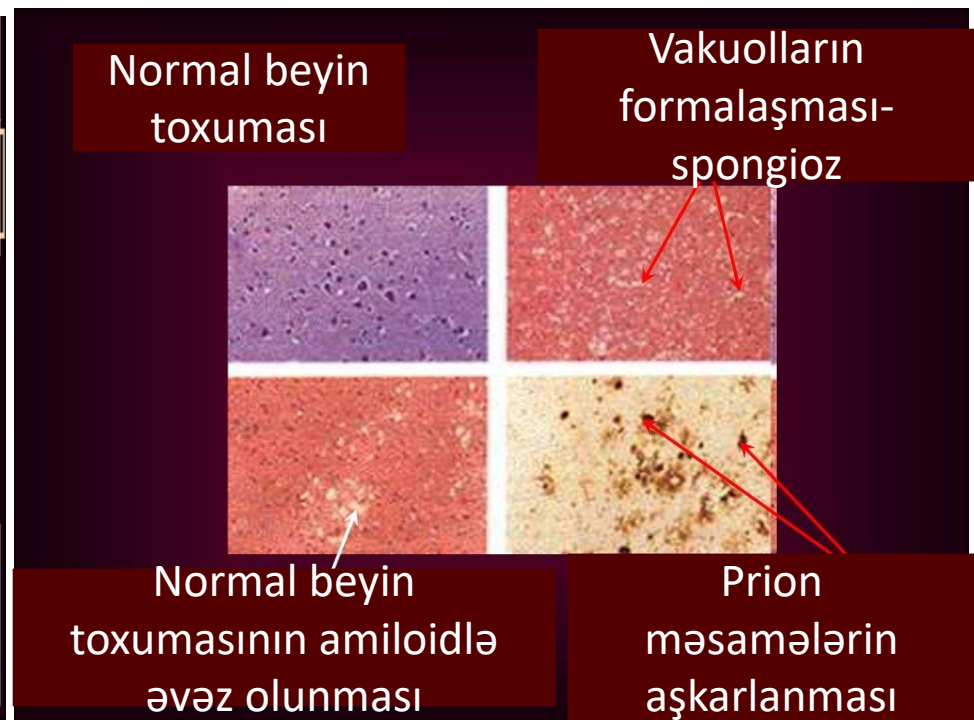
Prion xəstəliklərinin epidemiologiyası

- Prion xəstəlikləri irsi - autosom-dominant (resessiv) və qazanılma olur.
- Xəstəlik alimnetar və transmissiv yollarla keçir.
- Kreystfeld-Yakob (KY) xəstəliyinin mənbəyi iribuynuzlu mal-qara və digər heyvanlardır. Onların yoluxuculuq dövrü çox uzun sürür. Heyvanın baş və onurğa beyni, göz almaları, digər yarım məhsulları yolxucu olur. Süd və onun məhsulları təhlükəsizdir.
- İnsandan insana bərk beyin qışası transplantatı, hipofizdən alınan hormonlar vasitəsilə keçir.
- İnfeksiya qapısı dəri və selikli qışaların mikrozədələnmə yerləridir. Yoluxma yollarının əhəmiyyəti belə artır: per os, dərialtı, intraperitoneal, intravenoz, intraserebral.
- Prion xəstəliyi sporadik olur.
- İnsanların xəstəliyə qarşı həssaslığı yoxdur. İmmunitet yaranmır.

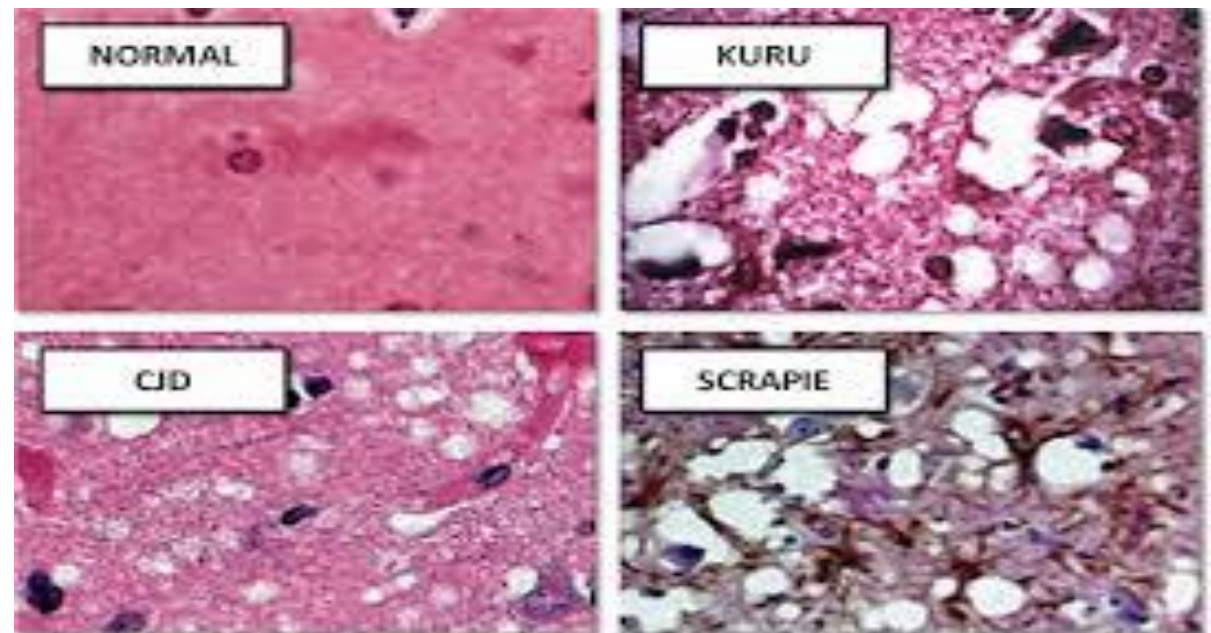


Prion xəstəliklərinin patogenezi və patoloji anatomiyası

- Sağlam adamlarda PrP sinaps fəaliyyətində, hüceyrəarası anlaşıma və hüceyrənin aktivləşdirilməsində iştirak edərək orqanizmin fəallıq və istirahət ritmini - sirkard (gün) ritmini təmin edir. Məs., beyində prion çatışmazlığı yaradılmış siçan yuxusuzluqdan məhv olur.
- Prion xəstəliklərində infeksiya və normal prionların hərəsindən bir molekul birləşərək yeni, infeksiya prion əmələ gəlir.
- Qida ilə yoluxmuş prionlar badamcıqlara, bağırsağın limfa vəzilərinə və dalağa keçir, digər daxili orqanlara yayılır.
- Onlardan sinirlər vasitəsilə aksonlara çataraq sürətlə çoxalır, tədricən MSS-ə (mərkəzi sinir sistemi) gəlir, neyronlarda və qlial elementlərlə replikasiya olunurlar.
- Nəticədə neyronlar spongiform distrofiyaya uğrayır, lizosom zədələnir, hüceyrə dağılır və prion sağlam hüceyrələrə daxil olur.
- Bu zaman neyronlarda çoxlu oval vakuollar (spongioz) yaranır. Spongioz, yəni vakuollaşma ammon buynuzunda, dişli fassiyada, qabıqaltı nüvədə, talamusda və beyincik qabığında daha çox tapılır.
- 2-ci xarakter dəyişiklik eozinofil törəmə olan girdə PrP düyünlərin əmələ gəlməsidir. Xəstəlik uzandıqca yarım kürələr kiçilir, qırıqlar atrofilləşir.



KYX xəstəliyində beyin toxuması



Prion xəstəliklərinin müasir təsnifatı

Disease	Host	Mechanism
Kuru	Human	Cannibalism
Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD)	Human	Spontaneous PrP ^C to PrP ^{Sc} conversion or somatic mutation
Iatrogenic CJD	Human	Infection from prion-containing material, e.g., dura mater, cadaveric-derived growth hormone, blood transfusion
Genetic CJD	Human	Mutations in the PrP gene
Variant CJD (vCJD)	Human	Infection from bovine spongiform encephalopathy (BSE)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)	Human	Mutations in the PrP gene
Fatal familial insomnia (FFI)	Human	D178N mutation in the PrP gene, with M129 polymorphism
Sporadic fatal insomnia (or sCJD, MM2 thalamic type)	Human	Spontaneous PrP ^C to PrP ^{Sc} conversion or somatic mutation
Variable proteinase-sensitive proteinopathy (VPSPr)	Human	Spontaneous PrP ^C to PrP ^{Sc} conversion or somatic mutation
Scrapie	Sheep	Infection in susceptible sheep
BSE	Cattle	Infection from contaminated food
Transmissible mink encephalopathy (TME)	Mink	Infection from sheep or cattle in food
Chronic wasting disease (CWD)	Mule, deer, elk	Fecal/oral/aerosol routes of infection from other affected cervids; arose spontaneously or possibly from a scrapie source
Feline spongiform encephalopathy	Cats	Infection from BSE-contaminated food
Exotic ungulate encephalopathy	Nyala, oryx, kudu	Infection from BSE-contaminated food

Əsas prion xəstəlikləri

1) Kreystfeld-Yakob (KY) xəstəliyi

KY xəstəliyinin 4 kliniki forması var:

- 1.Sporadik və ya klassik forma
- 2.Ailəvi (genetik, irsi) forma
- 3.Yatrogen forma
- 4.Yeni atipik (Britaniya) forma

2) Qertsman-Ştraussler-Şeynker sindromu

- Autosom-dominant yolla keçir, 40-50 yaşlılarda beyincik ataksiyası, udma və fonasiya pozğunluğu, progressiv demensiya verir.6-10 ilə ölümlə qurtarır.

3) Total ailəvi yuxusuzluq sindromu

Autosom-dominant yolla keçir, progressiv yuxusuzluq, təlaş, qorxu. hallüsinasiya və demensiya verən xəstəlikdir. Əsasən talamus zədələnir.

4) Kuru xəstəliyi

Qannibalizm yayılan yerlərdə insanın yaxşı bişirilməmiş beynini yedikdə keçir.Xəstəlik koordinasiya pozğunluğu, nitq tikulyasiyası və eyforiya ilə təzahür edir, 9-24 aya ölümlə nəticələnir.



Hans Gerhard
Kreytsfeldt
(1885-1964)

Sporadik Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi (sCJD)

Sporadik – fərdi, səpələnmiş epidemioloji cəhətdən nə müəyyən edilmiş ümumi mənbə ilə, nə də xüsusi ötürülmə yolu və SCJD patogeninin ötürülmə faktoru ilə əlaqəli olmayanlar aid edilir.

sCJD bütün dünyada yayılmış nadir, ölümcül bir xəstəlikdir. Bu xəstəliyin ümumi illik yayılma tezliyi bütün dünyada eynidir və 1 milyon əhaliyə 0,3-1 hal düşür.

Xəstəlik adətən böyük yaş qruplarında (60-65 yaş) qeydə alınır. Xəstəliyin simptomları başladıqdan sonra orta ömür müddəti 8 aydır, xəstələrin 90%-i xəstəliyin ilk ilində ölür.

KYX-nin klassik klinik təzahürü progressivləşən demensiyadır (sürətli irəliləyən intellektual və davranış pozğunluğu).

EEQ-də tipik dövrü komplekslər görünür.

Serebrospinal mayedə heç bir iltihab əlaməti aşkar olunmur.

Epidemioloji tədqiqatlar göstərir ki, progressivləşən demensiya halları aşağıdakı sindromlarla (iki ya çox) əlaqəlidir:

mioklonus, kortikal korluq, piramidal, ekstrapiramidal və beyincik çatışmazlığı,

tipik EEG dəyişiklikləri

(saniyədə 1-2 tezliyi olan iki–üç fazalı kəskin dalğalar) demək olar ki, həmişə patomorfoloji müayinə zamanı KYX hallarında rast gəlinir.

Ailəvi ölümcül yuxusuzluq (AÖY), (ölümcül ailə yuxusuzluğu ilə sinonimdir)

İlk dəfə 1986-cı ildə təsvir edilmişdir.

AÖY autosom-dominant şəkildə ötürülən nadir xəstəliklərdəndir. Bu xəstəlikdə KYX-də olduğu kimi 178-ci kodonda mutasiya qeyd olunur. Hansı xəstəliyin inkişaf edəcəyi 129-cu yerdə hansı aminturşunun yerləşəcəyindən asılıdır; məs., əgər metionin olarsa AÖY inkişaf edəcək, valin olarsa onda KYX inkişaf edəcəkdir.

Xəstəlik 25 yaşdan 71 yaşa qədər rast gəlinə bilər və dəyişkən davametmə müddətinə malikdir (6-13 aydan 24-48 aya qədər).

AÖY-nin əsas klinik əlamətləri bunlardır:

Sağalmaz yuxusuzluq, sirkadiyalı ritmlərin itirilməsi, hərəkət pozğunluğu və demensiyadır.

Erkən simptomlara vegetativ pozğuluqlar daxildir:

Tərləmə və ağız suyunun tərkibində dəyişikliklər, qəbizlik, hipertoniya, taxikardiya, taxipnoe və bəzən qızdırma.

Beyin qabığında süngərvari zədələnmələr nadir hallarda rast gəlinir və əsasən talamusun nüvələrində yerləşir.

Gerstman –Streussler- Scheinker sindromu GSS

GSS- autosomal–dominant tip ötürülən süngərvari ensefalopatiyaların genetik olaraq müəyyən edilmiş formaları (PRNP geninin mutasiyaları) ilə əlaqəli nadir ailəvi xəstəlikdir.

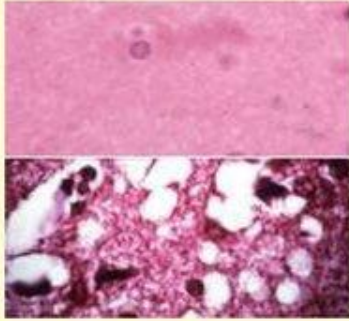
Populyasiyada 10 milyon əhaliyə 1 hal tezliyi qeydə alınır.

Xəstəliyin klinik təzahürləri həyatın 3-cü yaxud 4-cü onilliyində qeyd olunur. **KYX-dən fərqli olaraq, demensiya aşkar olunmaya bilər.** Xəstəliyin ilkin təzahürləri beyincik pozğunluqlarıdır.

PNRP mutasiyasının yerindən asılı olaraq xəstəliyin sonrakı mərhələsində beyincik və ya ekstrapiramidal pozğunluqlar – görmə pozğunluğu, korluq və ya karlıq üstünlük təşkil edə bilər. Xəstəliyin davam etmə müddəti 4-5 ildir.

Qazanılmış prion xəstəlikləri

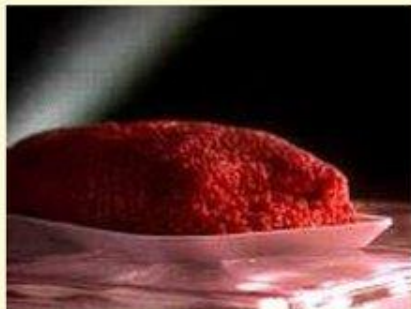
Kuru



Yatrogen KYX



KYX –nın yeni variantı



KURU

Kuru prion qrupundan olan ilk xəstəlik idi ki, onun yoluxuculuğu insanlardan alınan bioloji materialla meymunların eksperimental yoluxdurulması nəticəsində sübut edilmişdir. Xəstəlik ataksiya, dizartriya, artan həyəcan, səbəbsiz gülüşlə özünü göstərir, bundan sonra ölüm baş verir. Xəstəliyin uzun inkubasiya dövrü var, 5-30 il arası (ortalama 8.5 il)

Ataksiya, tremor, dizartriya, güclü gülüş (kuru-"gülüş" və ya "qorxudan titrəmək" kimi tərcümə olunur) ilə xarakterizə olunur. Xəstəliyin müddəti 4 aydan 3 ilə qədərdir, ölüm qaçılmazdır.

Əsasən beyinciyə təsir edən, süngərvari ensefalopatiya ilə xarakterizə olunur.



Kuru şərq hissədə rast gəlinən ləng endemik infeksiyadır. Yeni Qvineya adasında öz atalarının beyinlərini yeyən Fore xalqının qəbilələri arasında (ritual kannibalizm) aşkar edildi.



Xəstəlik ilk dəfə 1953-cü ildə aşkar edilmiş və sonra 1957-ci ildə amerikalı tədqiqatçı D.Gajdusek tərəfindən təsvir edilmişdir.

Kuru-ya əsasən qadınlar yoluxurdu, çünki kannibal ritualın iştirakçıları qadınlar və uşaqlar idi.



1950-60-cı illərdə Kuru epidemiyası Cənubi Fore qəbilələrinin qadın əhalisinin təxminən 25%-ni öldürdü; bəzi kəndlərdə reproduktiv yaşda olan yalnız bir neçə qadın sağ qalmışdı, kəndlərdə ailə qurmayan, ömürlərini tənhalıqla keçirən çoxlu kişilər və yetimlər var idi.

Kreysfeldt–Yakob xəstəliyinin yeni variantı (yeni KYX)

1994-cü ildən Böyük Britaniyada, sonra isə Fransada gənclərdə (16 yaşdan 40 yaşa qədər, orta hesabla 26 yaş) CJD-nin yeni variantından ölüm halları qeydə alınmağa başladı, klassik CJD isə nadir hallarda 40 yaşdan əvvəl inkişaf edirdi (2-3%-dən çox deyildi).

CJD-nin yeni variantı həm də xəstəliyin gedişinin daha uzun olması ilə fərqlənirdi (orta hesabla 12-24 ay). 1998-ci ilə qədər Avropada 22-si Böyük Britaniyadan olmaqla 24 CJD hadisəsi məlum idi.

Məlum oldu ki, yoluxucu prion zülalının mənbəyi qoyun başlarından (prion zülalının patoloji formasının ənənəvi daşıyıcıları) hazırlanan və inəkləri bəsləmək üçün istifadə edilən ət və sümük unu olur.

Heyvanlar peroral yolla yoluxur. Infeksiyon prion zülalı faqositlərdə toplanır və sonra beyinə daxil olur və burada amiloidoz törədərək, beyində xarakterik süngərvari dəyişikliklərlə sinir toxumasının

Yatrogen KYX

Xəstəxanadaxili infeksiya hesab edilə bilər.

Yatrogen prion xəstəliklərinin bütün müəyyən edilmiş halları KYX kimi təsnif edilir, hal-hazırda sübut edilmişdir ki, KYX-nın bu variantı patogenin süni ötürülmə mexanizmi ilə həyata keçirilməsi ilə əlaqədardır.

Patogenlə bağlı hər hansı bir tibbi müdaxilə - xəstənin epidemioloji anamnezində yoluxucu prion zülallarının mümkün daşıyıcısı müəyyən edildikdə bu KYX-nin ola biləcəyini göstərir.

Beynin sərt qişasının, onurğa beyni, buynuz qişa resipientləri ciddi risk altındadırlar. Epidemioloji cəhətdən xəstəyə insan hipofiz vəzinin ekstraktı (böyümə hormonu və qonodotropin) və heyvanların beyin və digər orqanlarından hazırlanmış dərman preparatlarının qəbulu təhlükəli hesab olunur.

1998-ci ilə qədər dünyada 174 yatrogen KYX hadisəsi qeydə alınıb:

94- insan böyümə hormonunun tətbiqi nəticəsində,

4- insan qonodotropininin tətbiqi nəticəsində,

69- beynin sərt qişasının transplantasiyası nəticəsində,

3- buynuz qişanın transplantasiyası zamanı,

2- əvvəl KYX-li xəstələrin əməliyyatında istifadə edilmiş lakin yetərli sterilizasiya edilməmiş cərrahi alətlərin istifadəsi nəticəsində,

2- əvvəl KYX-li xəstədə istifadə olunmuş dərin beyindəxili elektrodların implantasiyası zamanı,

1- qaraciyər köçürülməsi zamanı

Uzun zamandır ki, Yatrogen YKX ilə bağlı donor qanının epidemioloji əhəmiyyətini müəyyən etmək mümkün deyildir.



Dünyada ilk hadisə 2003-cü ilin dekabrında Böyük Britaniyadan bir resipientdə “mümkün CJD” qeydə alındı.

Bu hadisə mütəxəssislərin qorxduqlarını təsdiqlədi: milyonlarla inəyin həyatına son qoyan «dəli dana xəstəliyi» epidemiyası yeni mərhələyə - insanlar vasitəsilə ikinci yoluxma mərhələsinə qədəm qoydu.



Prion xəstliklərinin klinika, diaqnostika, müalicə və profilaktikası

- **Klinika.** Bütün prion xəstəlikləri üçün xarakter olan nevroloji simptomlar bunlardır:
 - hərəkəti pozğunluqlar - ataksiya, adinamiya, bütün əzələlərin atrofiyası, ifliclər;
 - hissiyat pozğunluqları - müxtəlif dərəcədə amneziya, hissiyatın itirilməsi, ya dəyişilməsi, hissiyat orqanlarının funksional çatışmazlığı;
 - psixi pozğunluqları - sənət vərdişlərinin itirilməsi, depressiya, yuxululuq, qressivlik, intellektin azalması, ağıl zəifliyi.
- **Diaqnoz.** Monoklonal anticisimlərin istifadəsi ilə immunoblot, serebrospinal maye testi (RT-QuIC) istifadə olunur. Serebrospinal mayədə amin turşusu maddələri 14-3-3, S100c, neyrona xas enolaz, ümumi tau zülalı müəyyən edilir, lakin bu birləşmələr prion xəstəliyi Kreutzfeldt-Jakob üçün daha xarakterikdir. PZR istifadə olunur və insan genomunun sekvensasiyası yolu ilə PRNP genin mutasiyaları aşkar edilir. Ölümdən sonra histoloji tədqiqatlar
- **Müalicə.** Patogenetik və simptomatik üsullarla aparılır.
- **Profilaktika.** Köçürülən qanın və orqanların etibarlı mənbələrdən götürülməsi, ciddi yoxlanılması, hormonların sintetik preparatlarla əvəz olunması, şübhəli yerlərdən alınmış ət və ət məhullarının yeyilməməsi, qannibalizm və ailədaxili evlənmənin (KY-nin ən çox rast gəlinən səbəbi) qadağan edilməsi tədbirləri aiddir.