

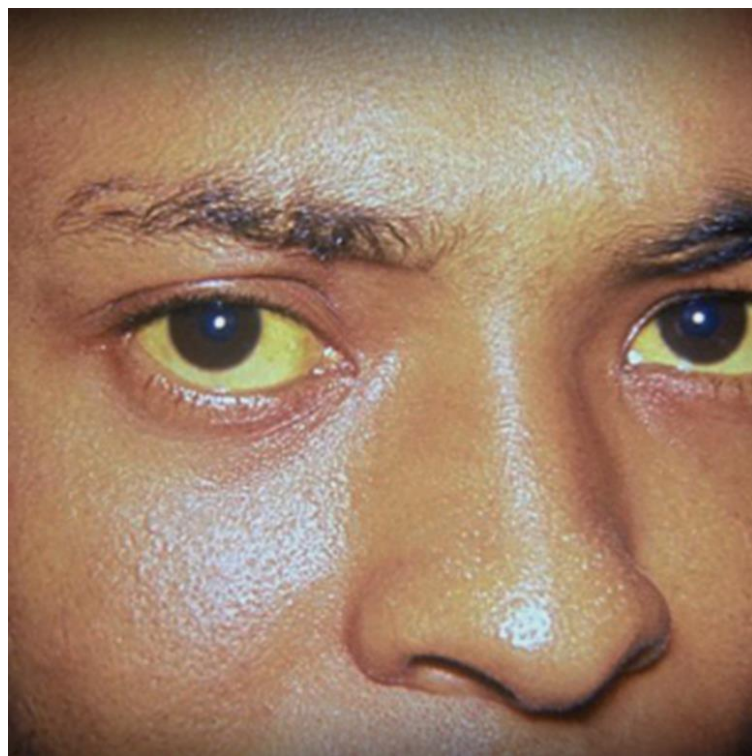
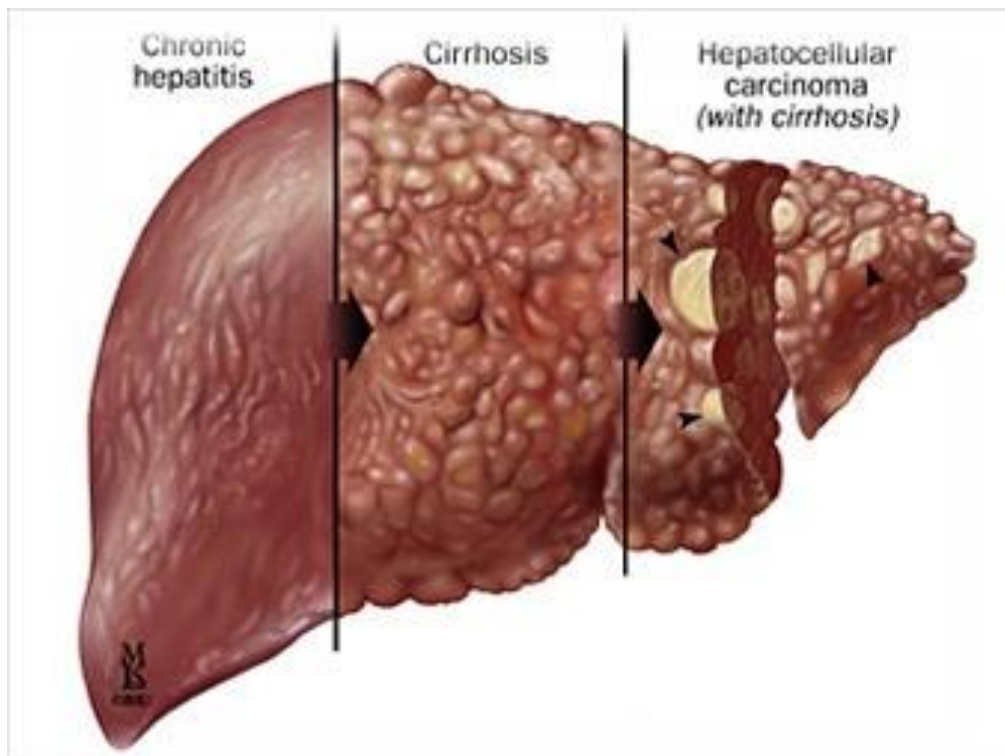


**Hepatit virusları. Ləng virus infeksiyalarının
törədiciləri. İnsanın immun çatışmazlığı virusu.
Onkogen viruslar. Prion infeksiyaları**



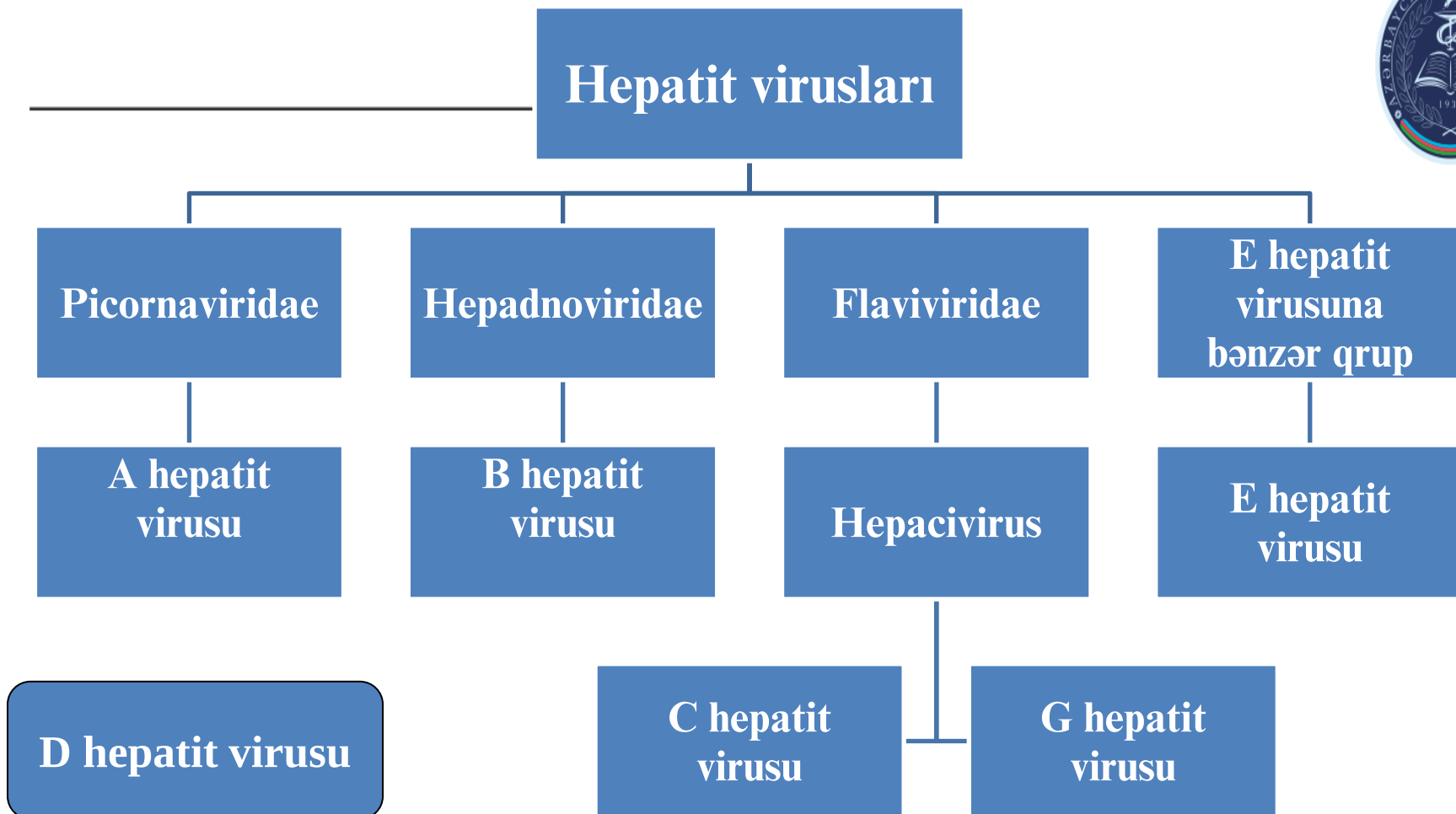
Hepatit virusları

Viral hepatitlər





Hepatit virusları



Hepatit virusları



- HEPATİT A
HEPATİT B
HEPATİT C
HEPATİT D
HEPATİT E
HEPATİT G və GB

Hepatit viruslarının müqayisəsi

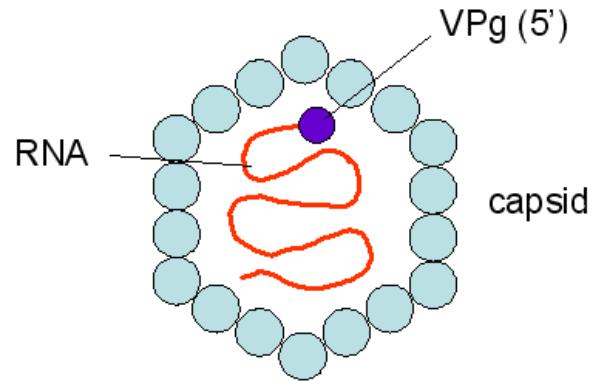


Özellik	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Diğer isim	İnfeksiyöz	Serum	Non-A, Non-B transfüzyon	Delta ajanı	Enterik Non-A, Non-B
Virus yapısı	Picornavirus; kapsitli, RNA	Hepadnavirus; zarflı, DNA	Flavivirus; zarflı, RNA	Viroid benzeri; zarflı, sirküler, RNA	Calicivirus benzeri; kapsit, RNA
Geçiş	Fekal-oral	Parenteral, cinsel	Parenteral, cinsel	Parenteral, cinsel	Fekal-oral
Başlangıç	Ani	Sinsi	Sinsi	Ani	Ani
İnkübasyon süresi (gün)	15-50	45-160	14-180	15-64	15-50
Şiddeti	Hafif	Genellikle şiddetli	Genellikle subklinik, %80 Kronik	Ko-infeksiyon genellikle şiddetli; süperinfeksiyon sık sık şiddetli	Normal hastalar hafif, hamile kadınlar şiddetli
Mortalite	<%0.5	%1-2	%4	%5-20	Normal hastalarda %1-2, hamilelerde %20
Kronikleşme	-	+	+	+	-
Diğer hastalıklarla birliktelik	Yok	Primer hepatoselüler karsinom, siroz	Primer hepatoselüler karsinom, siroz	Siroz, fulminan hepatit	Yok
Laboratuvar tanı	Semptomlar ve anti-HAV IgM	Semptomlar ve HBsAg, HBeAg ve anti-HBcIgM serum seviyeleri	Semptomlar ve anti-HCV ELISA	Anti-HDV ELISA	Anti-HEVIgM

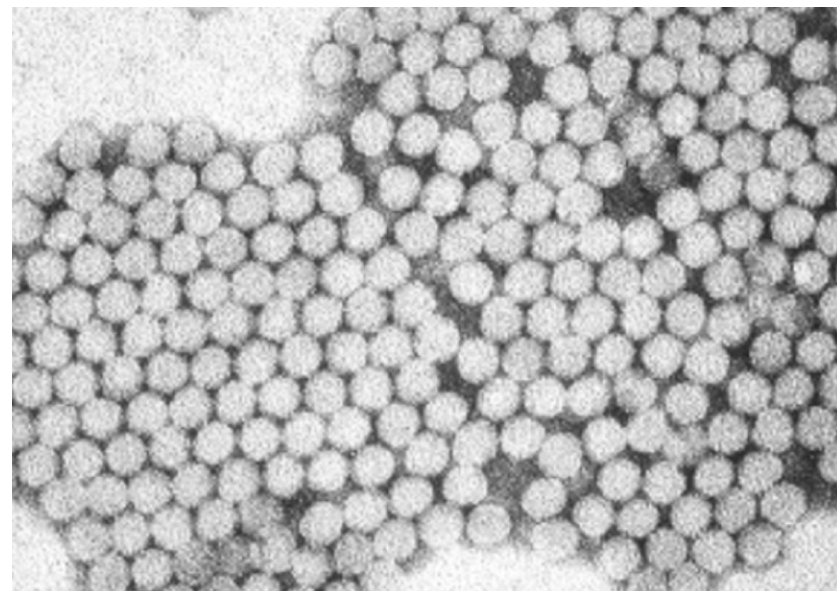
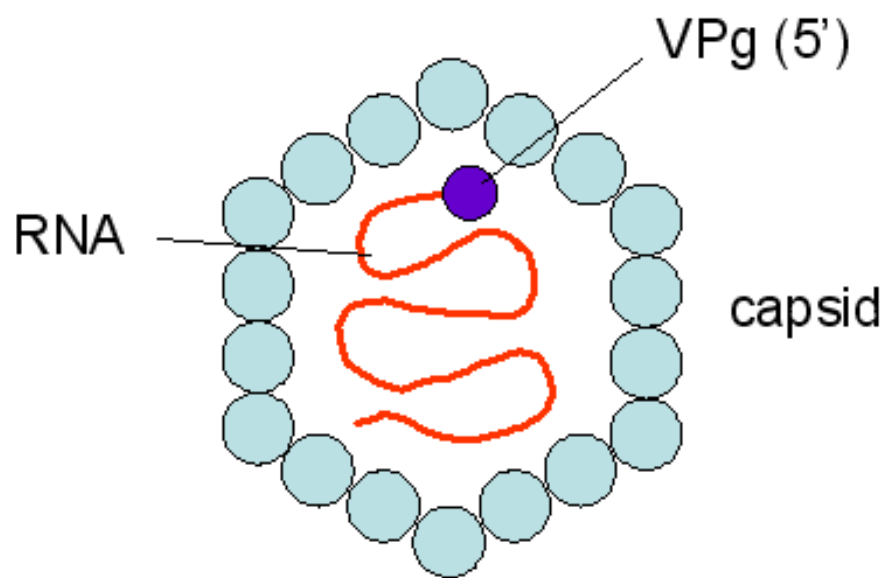
Hepatit A virusu: struktur



- Picornaviridea
 - hepatovirus cinsi
- 27-28nm
- Qişasız, ikosahedral
- Xətti müsbət polyarlı və tək zəncirli RNT



Hepatit A virusu



Hepatit A virusu: struktur



- **Digər pikornaviruslarla müqayisədə;**
 - Nukleotid və aa ardıcılığı fərqlidir
 - Hüceyrə kulturlarında yavaş-yavaş böyüyür, sitopatik təsir göstərmir
 - İstiliyə, kimyəvi maddələrə və aşağı pH-a davamlıdır
 - Yalnız bir serotip var

Hepatit A virusu: struktur



- **Genom;**
 - 2,25,106 dalton molekulyar
 - 7478 nukleotid
 - Aşağı G+C nisbəti (38%)
 - HAV 3 hissədən ibarətdir;
 1. 5'NCR (VPg IRES translyasiyanı başladır)
 2. ORF bütün viral zülallar sintez olunur (P1 struktur, P2 və P3 qeyri-struktur)
 3. 3'NCR

Hepatit A virusu: replikasiya



- Hepatositlərə reseptordan asılı endositoz
- Kapsidindən ayrılan RNT ;
 - Viral zülalların translyasiyası
 - Genomik müsbət zəncirli RNT üçün vasitəçilik edən mənfi RNT zəncirini yaradır
- Viral genomik (+) RNT ilə birləşirlər
- Virus vezikulalar içərisində yetkin və yoluxucu bir virion olaraq ödənin içərisinə buraxılır.

Hepatit A: patogenez



- HAV fekal-oral (95%);
 - şəxsi tımas
 - içməli suyun çirklənməsi
 - yoluxmuş qida
 - Tərəvəz və meyvələr çirklənmiş su ilə yuyulduqda
 - Çirklənmiş dəniz suyunda yetişmiş dəniz məhsulları
- Parenteral (5%)
- Cinsi əlaqə, vertikal, ... (5%)
- İnkubasiya müddəti 2-6 həftə (ortalama 28 gün)

Hepatit A: patogenez



- Hepatositlərin məhv edilməsi sitopatik təsirə görə deyil.
- İmmunitet mexanizmi baş verən patoloji proseslərə cavabdehdir.
- Əsasən;
 - Qaraciyərdə nekroz sahələri
 - Xüsusilə portal bölgədə mononuklear hüceyrə infiltrasiyası ilə xarakterizə olunur.

Hepatit A: Klinika



- **Dörd mərhələdə baş verir;**
 1. İnkubasion və ya preklinik dövr
 2. Prodromal və ya preikterik
 3. İkterik (sarılıq)
 4. Sağalma dövrü
- **Sağalma dövründə**
 - İlk olaraq klinik
 - Sonra biokimyəvi
 - Son histoloji yaxşılaşma müşahidə olunur.

Hepatit A: Klinika



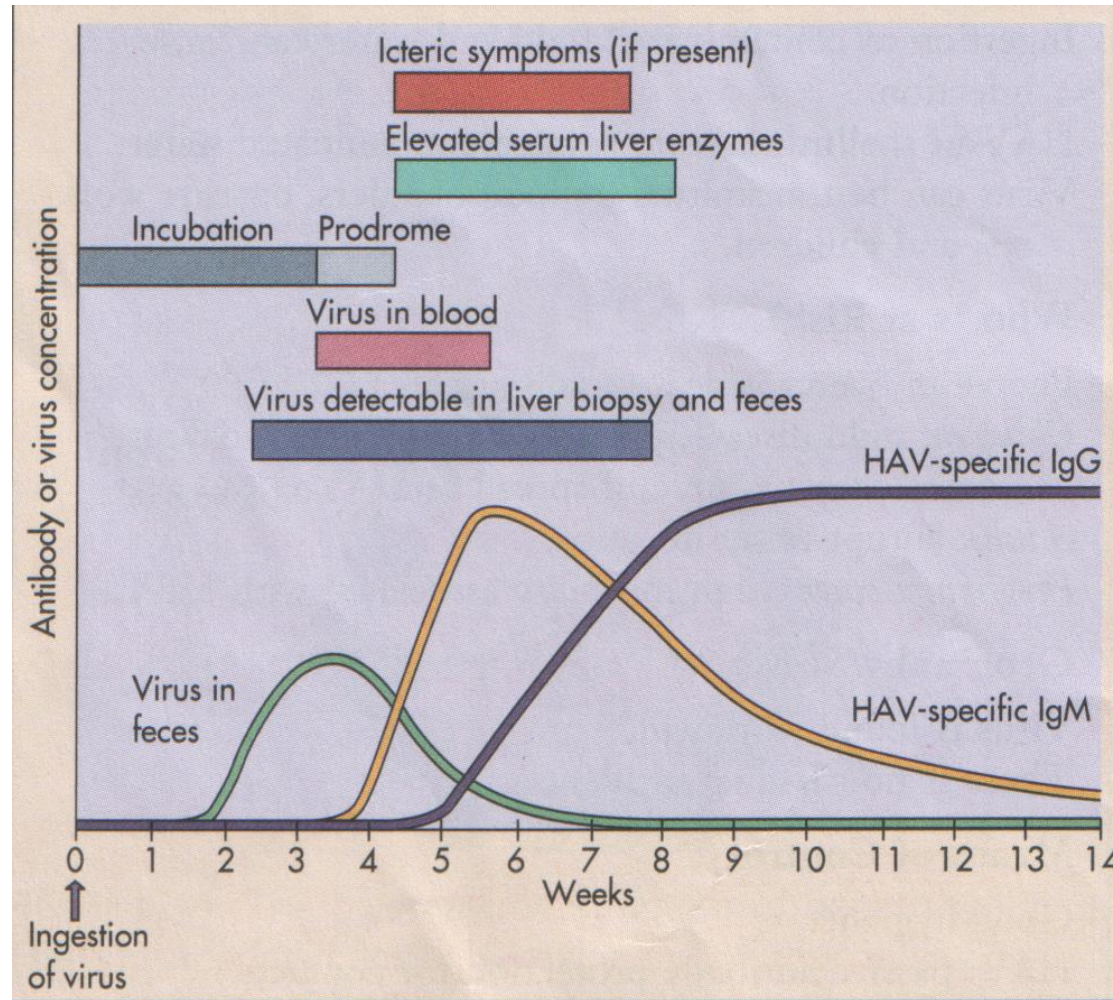
- **Prodromal dövrə;**
 - Qızdırma, yorğunluq, zəiflik, iştahasızlıq, mialgiya, ürəkbulanma və qusma
 - Bəzən siqaret və yağlı yeməklərdən ikrah hissi yaranır
 - Öskürək, soyuqdəymə, çəki itkisi kimi simptomlar
 - Xüsusilə uşaqlarda ishal
- **İkterik dövrün ən bariz simptomu;**
 - Bilirubinemiya səbəbindən tünd sidik və bir neçə gündən sonra nəcisin rənginin açılması
 - Bundan əlavə, selikli qişanın, konyunktivanına, skleranın və dərinin sararması

Hepatit A: laborator diaqnoz



- AST və ALT-də yüksəlmə
- **Spesifik diaqnoz;**
 - Virusların və ya antigenlərin təyini
 - Spesifik anticişim cavabının mövcudluğunun təyini
- Anti-HAV IgM;
 - Davam edən və ya son infeksiyanı göstərir
- Anti-HAV IgG

Hepatit A: laborator diaqnoz

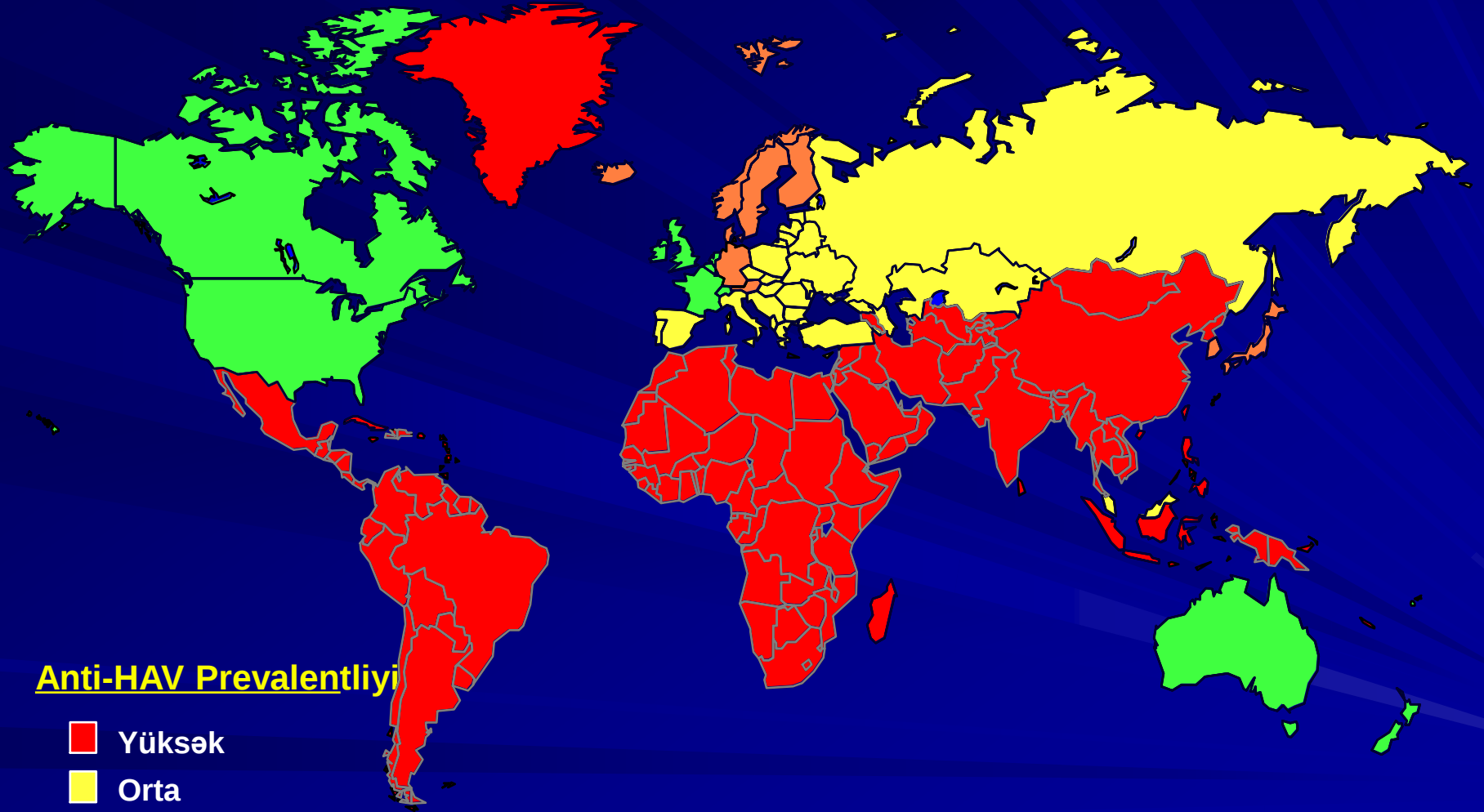


Hepatit A: epidemiologiya



- HAV bütün dünyada yayılmışdır
 - İnkişaf etməkdə olan ölkələrdə tipik uşaqlıq xəstəliyi
- Türkiyədə aparılan araşdırmalarda;
 - 10 yaş qrupunda seroprevalentlik 40-70% təşkil edir.
 - 15 yaşdan yuxarı 90%-ə çatdığı başa düşülür.
 - HAV-nin Kəskin Virus Hepatiti hallarının 40%-ə qədərindən məsul olduğu düşünülür.

Hepatit A: epidemiologiya



Anti-HAV Prevalentliyi

- Yüksək
- Orta
- Aşağı
- Çox aşağı

Hepatit A: müalicə və profilaktika



- Kəskin viral hepatitin xüsusi müalicəsi yoxdur.
- İstirahət etmək tövsiyə olunur
- Qorunmaq üçün gigiyenaya diqqət yetirilməlidir
- İnsan immun serum qlobulini (ISG) hepatit A infeksiyalarının qarşısını almaqda və simptomları azaltmaqda təsirli olur.
 - Virusla təmasdan əvvəl və ya inkubasiya dövrünün ilk günlərində tətbiq olunur.
 - Effekt müddəti 4-6 ay ilə məhdudlaşır

Hepatit A: müalicə və profilaktika



- Aktiv immunizasiya ilə uzunmüddətli qorunma mümkündür
- İnaktiv HAV vaksini
 - Böyük risk altındakı yetkin yaşlı şəxslərə
 - Uşaqlara
 - Endemik bölgələrə səyahət edənlərə
- Rekombinant DNT vaksinləri, anti-idiotipik vaksinlər və sub-unit polipeptid vaksinlər üzərində tədqiqatlar davam edir.

Hepatit B virusu: struktur



- Hepadnaviridae;
 - Ortohepadnavirus
 - Qişalı
 - 42nm
 - Qismən cüt zəncirli DNT virusu
 - Ən kiçik heyvan DNT virusu
- Hepadnaviridae fəsiləsində insanlara yoluxan yeganə növ.

Hepatit B virusu: struktur

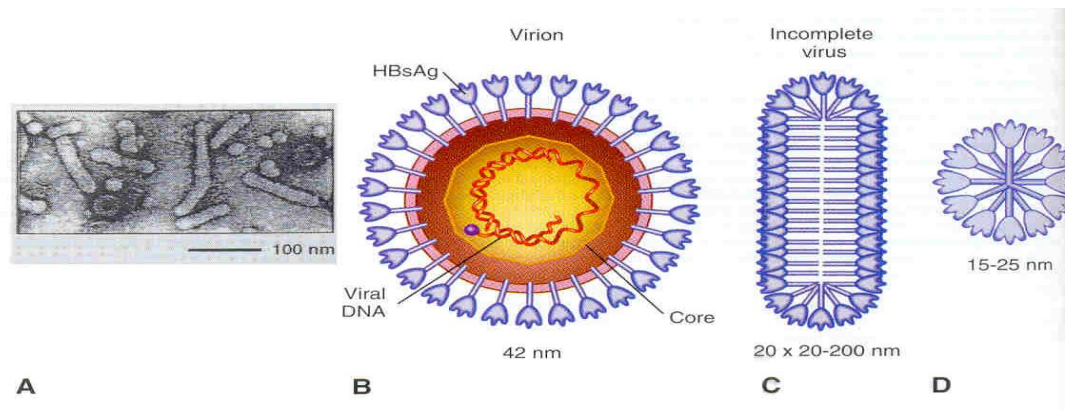


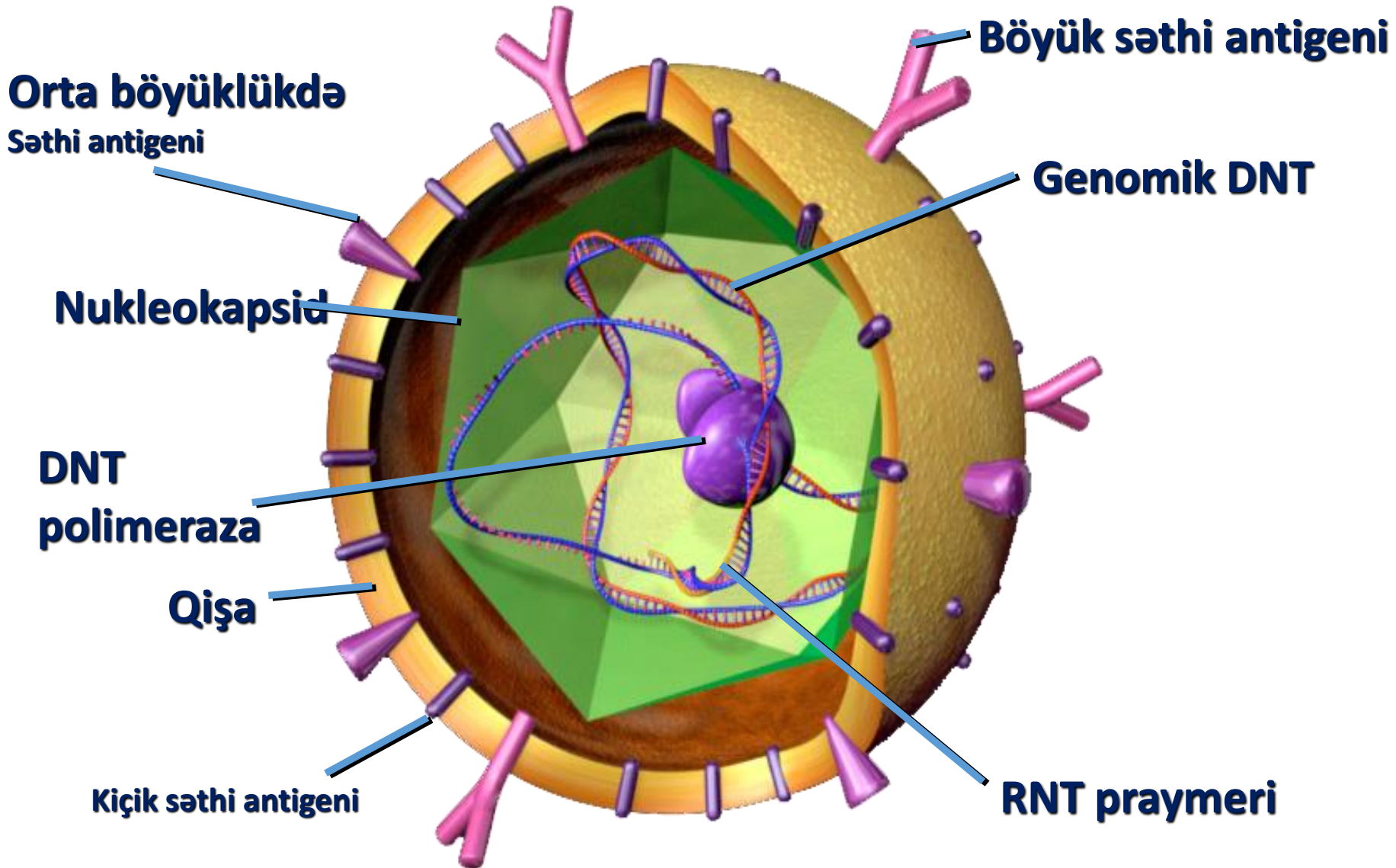
- HBV-yə yoluxmuş insanların serumunda 3 müxtəlif morfolojiyada hissəciklər görünür.
 - 20 nm, yuvarlaq, yoluxucu olmayan hissəcik
 - 20 nm, boru və ya filamentvari hissəcik
 - Deyn hissəciyi

Hepatit B virusu: struktur

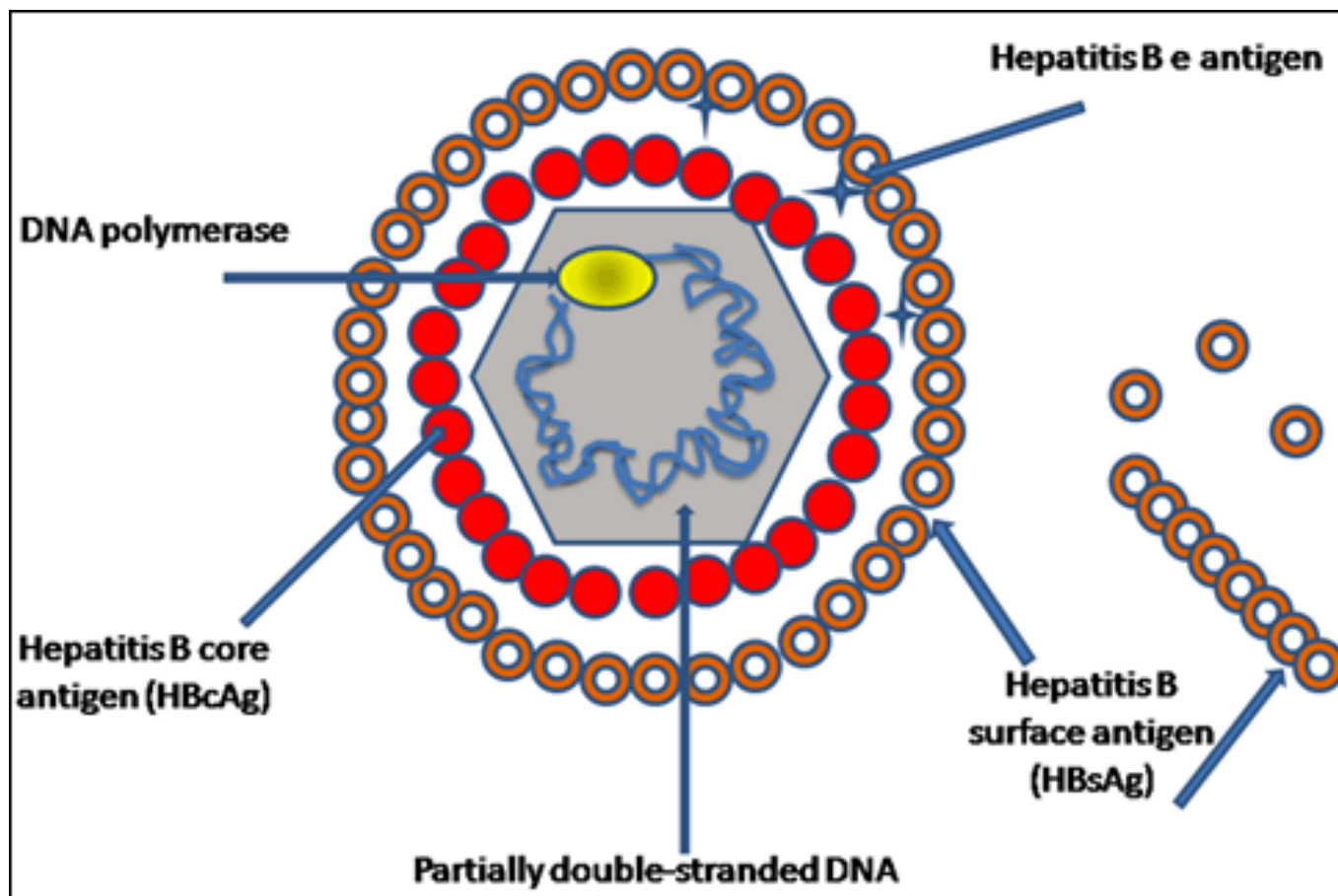


- HBV-yə yoluxmuş insanların serumunda 3 müxtəlif morfolojiyada hissəciklər görünür.
 - 20 nm, yuvarlaq, yoluxucu olmayan hissəcik
 - 20 nm, boru və ya filamentvari hissəcik
 - Deyn hissəciyi

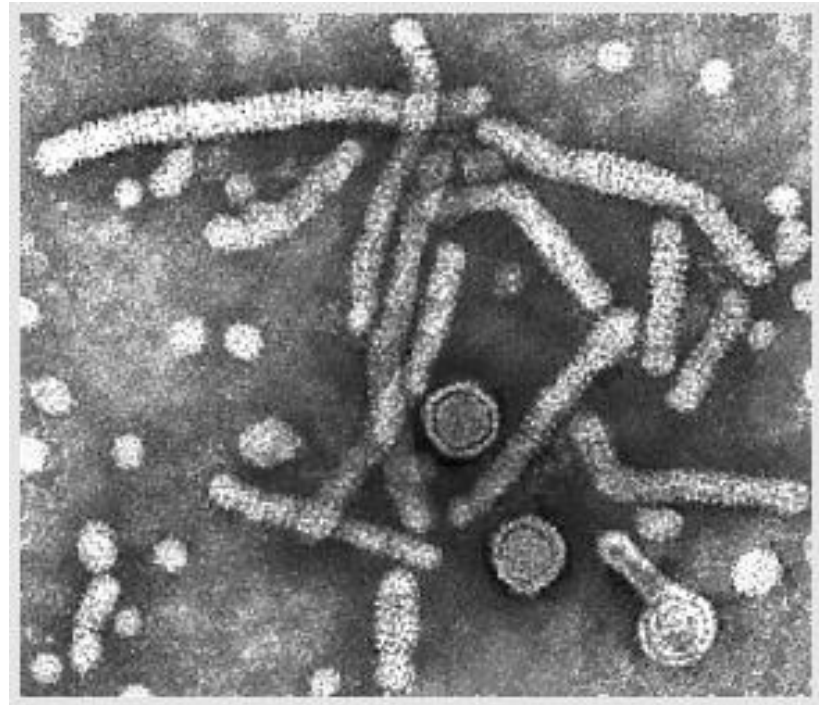
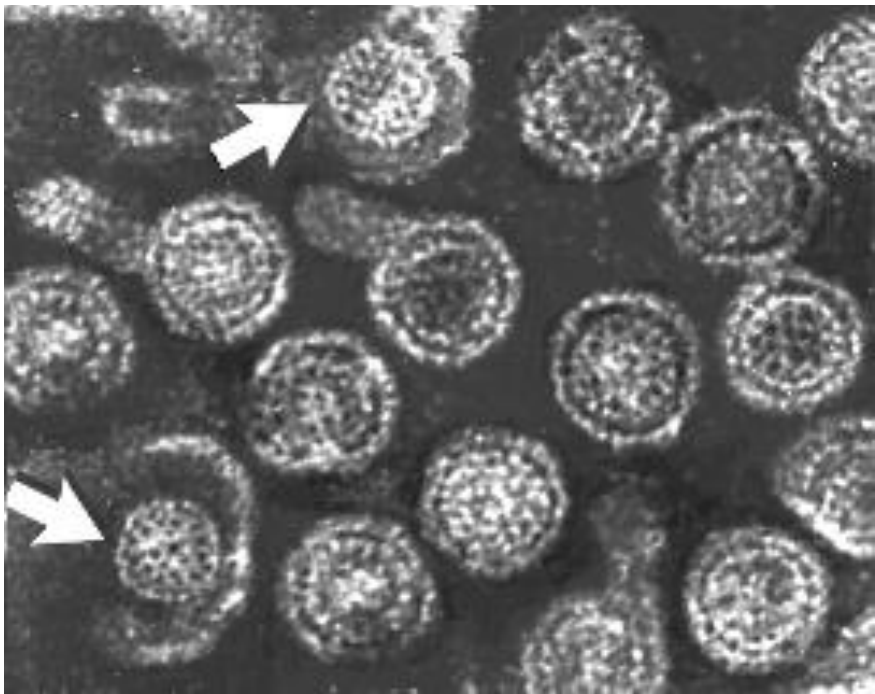




Hepatit B virusu



Hepatit B virusu



Hepatit B virusu: struktur



- **Qişa:**

- Qişada HBsAg var
- Pre-S1 və Pre-S2 zülalları da var
- Bütün HBs alt qrupları üçün ümumi olan "a" determinantıdır və "a"ya qarşı anticisimlər bütün HBV növlərinə qarşı qoruyucudur.

- **Nukleokapsid:**

- Zərfi yuyucu vasitə ilə müalicə etdikdə məruz qala bilər
- DNT, DNT polimeraza, protein kinaz HBeAg və HBcAg ehtiva edir

Hepatit B virusu: struktur



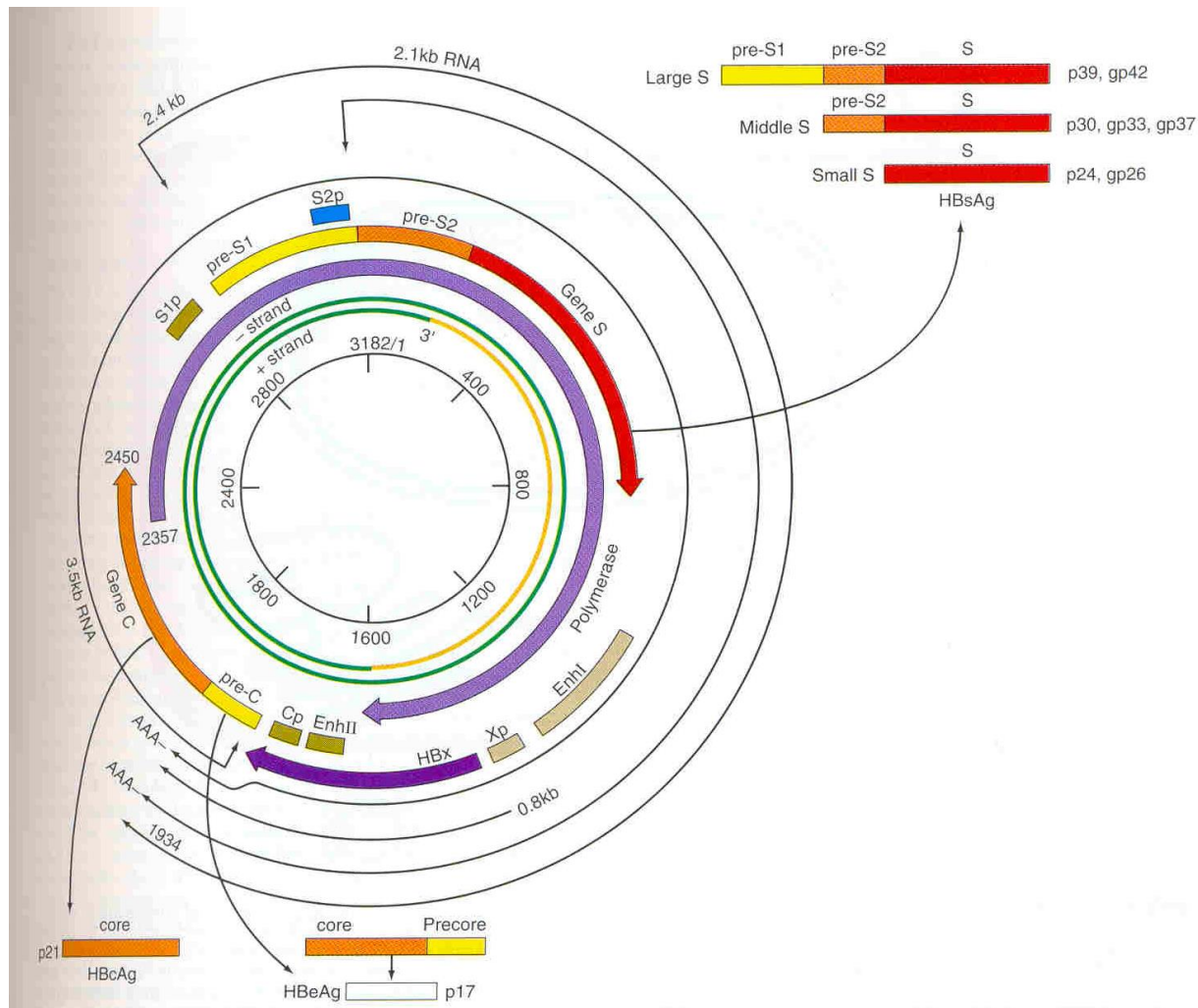
- S, C, X və P kimi təyin edilmiş 4 müxtəlif zülalları kodlayan n.t. ardıcılığı var (ORF)
- **S geni səth zülalları**
 - Pre-S1 Böyük protein
 - Pre-S2 Orta protein
 - S HBsAg
- **C geni kapsid zülalları**
 - Pre-C HBcAg
 - C HBeAg/HBcAg
- **X gen** X zülalları
- **P geni** DNT/RNT polimerazı, Əks transkriptaza, Endonukleazı kodlayır

Hepatit B virusu: antigenlər

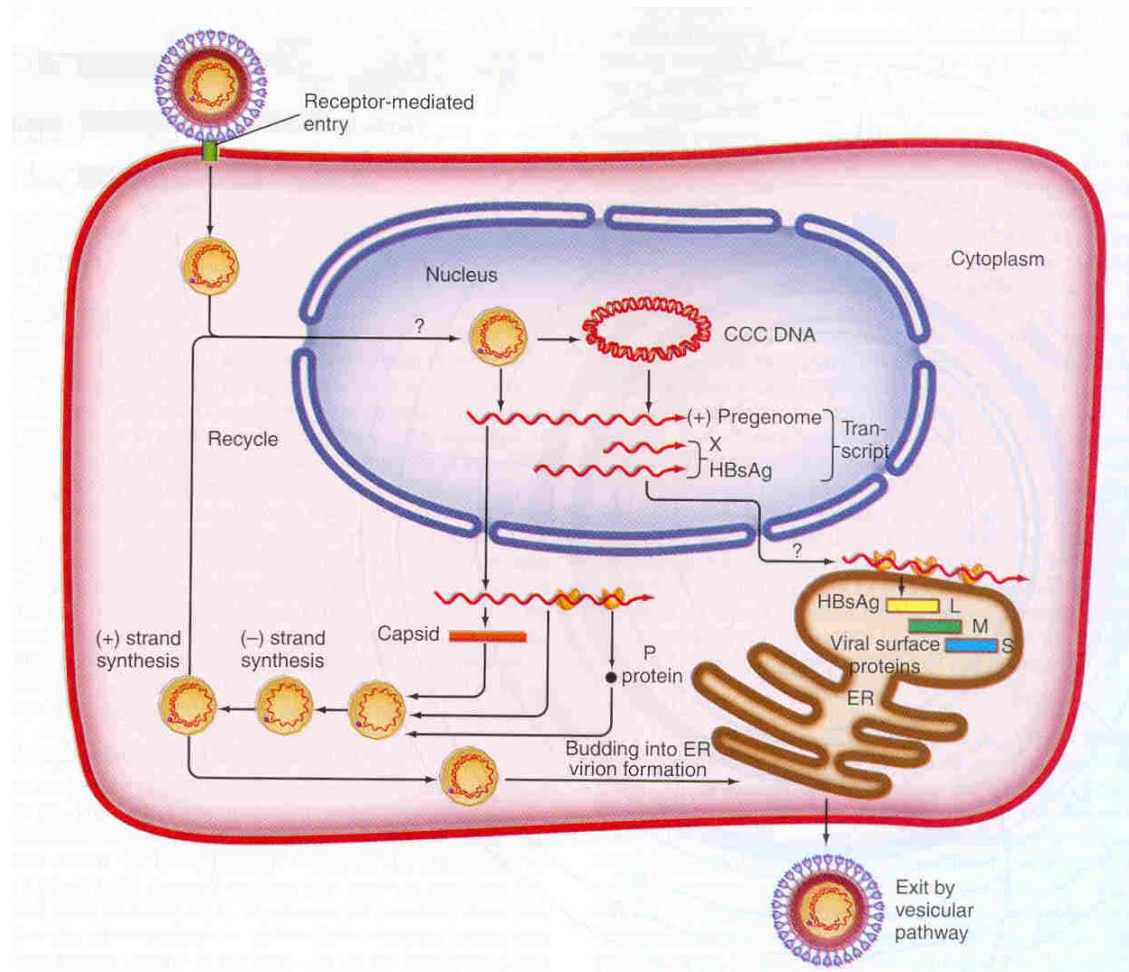


Terminologiya	Qısaltma	Açıqlama
Hepatit B virusu	HBV	42 nm diametrində cüt qışal. Özəyi kiçik, çəmbər şəklində, qismən cüt saplı DNT molekulu vardır, DNT polimeraza aktivliyinə malikdir. Deyn hissəciyi də adlandırılır. Hepadnaviridae fəsiləsinin prototipidir.
Hepatit B səthi antigeni	HBsAg antigen	HBV-nin səthində 20 nm-lik sferik hissəcik və tubulyar formalarda rast gəlinən kompleks antigen. Əvvəllər Au (Avstraliya) və HAA (hepatitisassociated antigen) adlandırılırdı
Hepatit B özək antigeni	HBcAg	HBV-nin 27 nm-lik özək hissəsi ilə əlaqəli antigen
Hepatit B e antigeni	HBeAg	HBV-nin nukleokapsidi ilə yaxın əlaqəli antigen. Zərdabda həll olan zülal kimi tapılır, infeksiivliyi göstərir
HBsAg antigen,	Anti-HBs	Antigenlərə qarşı orqanizmdə immun cavab nəticəsində əmələ gələn anticisimlər
HBcAg və	Anti-HBc	
HBeAg-yə qarşı anticisimlər	Anti-HBe	

Hepatit B virusu: genom



Hepatit B virusu: replikasiya





Hepatit B: patogenez



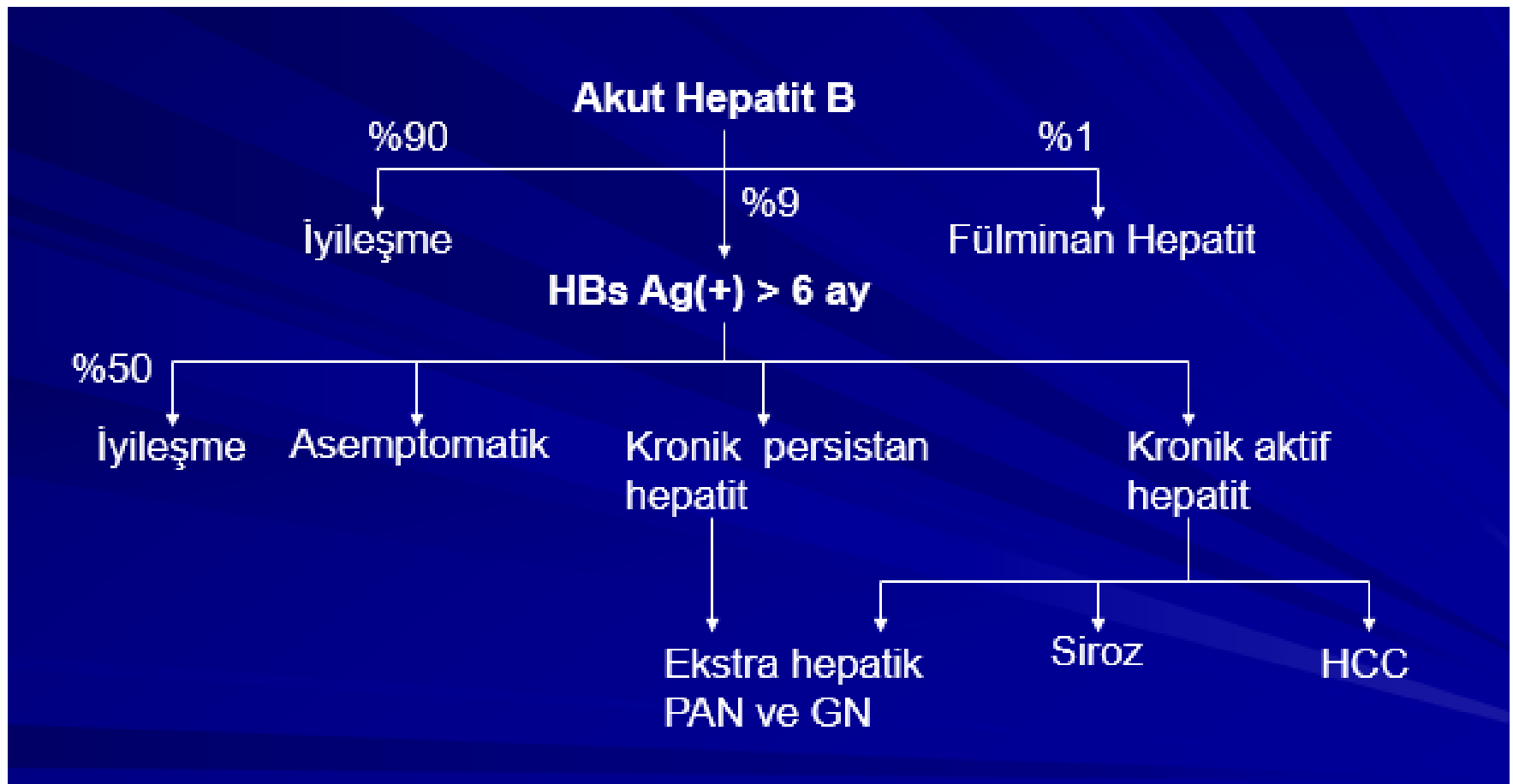
- Transmissiya yolları:
 - Perkutan (parenteral) yoluxma
 - Cinsi yolla yoluxma
 - Perinatal yoluxma
 - Horizontal yoluxma
- Xüsusilə qaraciyərdə çoxalır, sümük iliği, periferik leykositlər, dalaq, mədəaltı vəzi, böyrək, öd epitelində də çoxalır.

Hepatit B: patogenez



- Virus qaraciyərdə sitopatik təsir göstərmir.
- qaraciyərin zədələnməsi,
 - T-limfositdən asılı sitotoksiklik
 - Bunun iltihabdan qaynaqlandığı güman edilir
- HBV kəskin və xroniki infeksiyalara səbəb olur.

Hepatit B: Klinika



Hepatit B: Klinika



- İnkubasiya dövrü 40-180 gün (70-80 gün)
- İkterik kəskin HBV infeksiyasında sarılıqdan əvvəl prodromal dövr görünür
- Bu dövrdə yüngül qızdırma, baş ağrısı, iştahsızlıq, halsızlıq, ürəkbulanma ola bilər.
- Simptomlar sarılığın görünüşü ilə yox olur
- Sarılıq 1-4 həftə davam edə bilər, 3-4 aya sağalır



Hepatit B: laborator diaqnoz

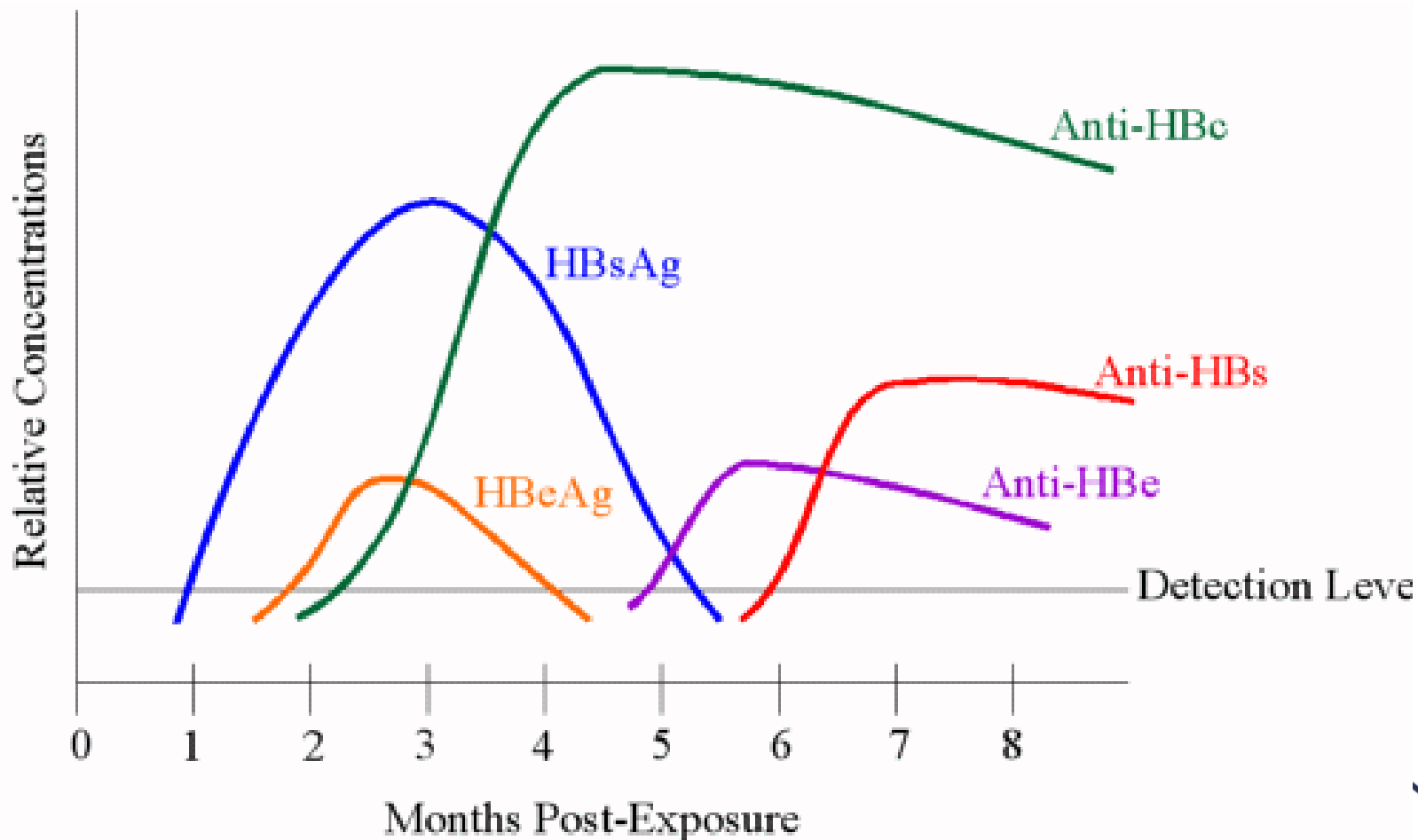
- **Kəskin hepatitin kliniki diaqnozu QFT ilə qoyulur.**
 - Ümumi, düz və q-düz bilirubin
 - ALT, AST, ALP, GGT, LDH
 - Albumin, Qlobulin
- **Spesifik diaqnoz**
 - **Seroloji diaqnostika üsulları;**
 - RIA və EIA
 - **Molekulyar mikrobioloji diaqnostika üsulları;**
 - Toxumalarda, Dot blot hibridizasiyası
 - Serumda, Maye faza hibridizasiyası
 - **PCR**

Hepatit B: laborator diaqnoz



- **HBV DNT:**
 - Viral replikasiya və yoluxuculuğu göstərir
- **HBeAg:**
 - Viral replikasiya davam edir
- **HBcAg:**
 - HBV-nin nüvəsində aşkar edilmişdir
 - Serumda aşkar edilmir
- **Anti-HBC IgM:**
 - Viral replikasiyanın göstəricisi
 - Kəskin infeksiyanın erkən mərhələsində olur

Hepatit B seroloji dinamika



Hepatit B seroloji dinamika



HBs antigen	Anti-HBs	Anti-HBc	Nəticə
+	-	-	Kəskin HBV infeksiyasının erkən mərhələsi. Qeyri-spesifik reaksiya inkar edilməlidir.
+	-	+	Kəskin və ya xronik HBV infeksiyası. Anti-HBc İgM ilə diaqnoz ayırd edilir.
-	+	+	Keçirilmiş infeksiya HBV-yə qarşı immunitet var. Çox əvvəl keçirilmiş infeksiya, aşağı miqdarda HBV daşıyıcılığı, pəncərə dövrü, yalançı pozitivlik, qeyri-spesifik reaksiya ola bilər. HBV vaksininə ikincili cavab axtarılır.
-	-	+	Anti-HBe pozitivliyi ilə birlikdə olduqda HBV infeksiyasını göstərir.
-	-	-	HBV infeksiyası yoxdur, başqa etiologiya axtarılır.
-	+	-	Vaksin ilə qazanılmış immunitet

Hepatit B epidemiologiya

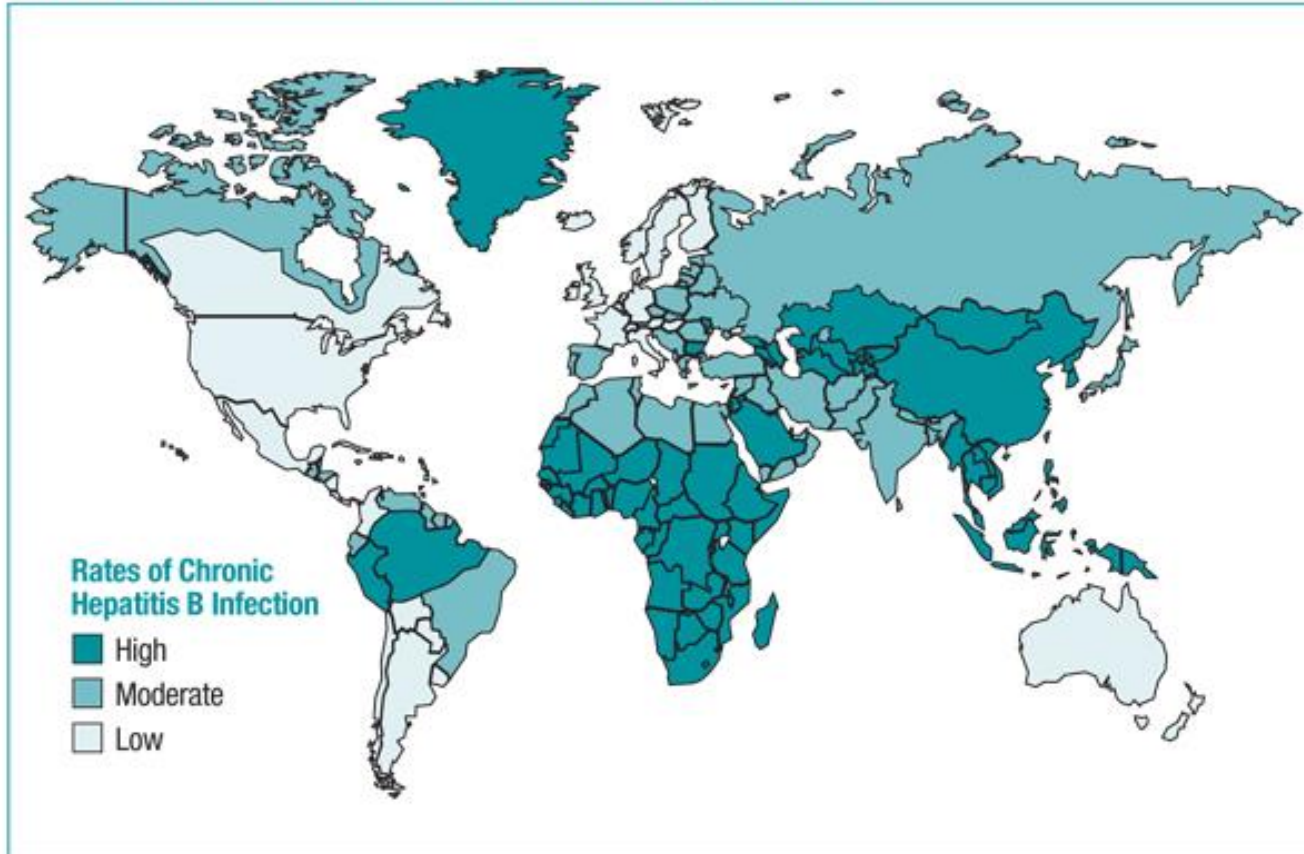


- **Bütün dünyada;**
 - 2 milyarddan çox insan HBV-yə yoluxur
 - 350 milyon insan HBV daşıyıcısıdır
 - Hər il orta hesabla 50 milyon yeni xəstə

Hepatit B epidemiologiya



Worldwide Rates of Chronic Hepatitis B



Hepatit B: müalicə və profilaktika



- Xroniki HBV-də alfa-interferon terapiyası istifadə olunur
 - HBeAg və HBV DNT 12 ay ərzində 30-40% hallarda serumda itir.
- Xroniki HBV-nin müalicəsində antiviral dərmanlar Lamivudin, Entakavir, **Tenofovir**
- **Antiviral rezistentlik problemi**

Hepatit B: müalicə və profilaktika



- **Qeyri-spesifik profilaktika**
 - Məqsəd HBV infeksiyasının ötürülmə zəncirini qırmaqdır.
- **Spesifik profilaktika**
 - HBV vaksinləri
 - HBIG
 - Qarşılaşmadan əvvəl tətbiq edildikdə, qorunma 2-4 aydır.

Hepatit B: müalicə və profilaktika



- **Peyvənd;**
 - Sintetik yolla əldə edilir
 - HBsAg ehtiva edir
 - Rutin immunizasiya cədvəlinə daxildir
 - Doza diapazonu:
 - 0. 1. 6 ayda
- **Peyvəndlə immunitet 96-100%**
- **HBsAg müsbət anaların körpələri**
 - Peyvənd + HBIG ilə cavab > 95%

Hepatit B: müalicə və profilaktika

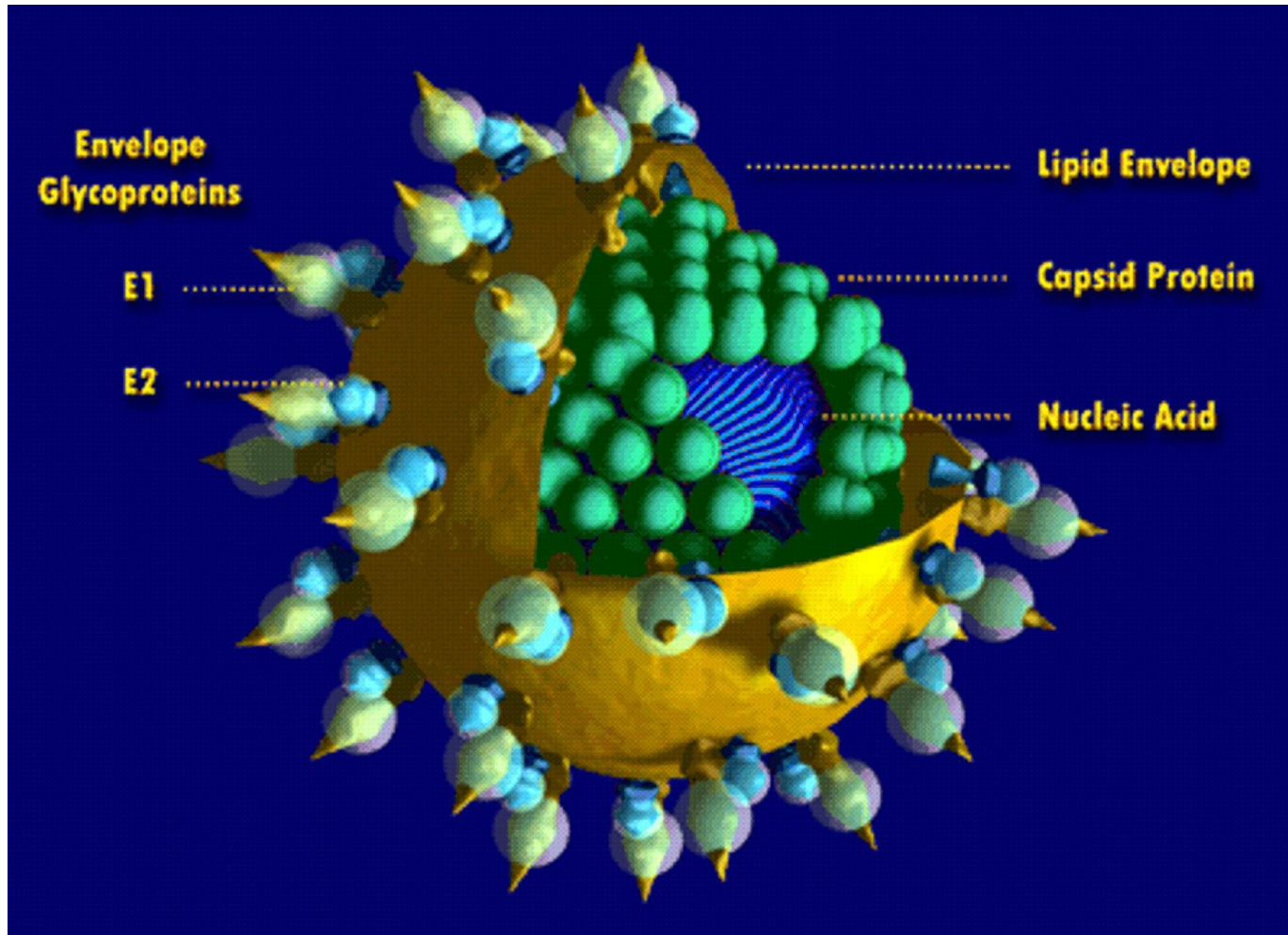


Yaralanan şəxsin vəziyyəti	Materialın vəziyyəti	Profilaktika
HBV'yə təbii immunitet	HBsAg (-) veya (+)	Tövsiyə olunmur
HBV ilə qarşılaşmamış	HBsAg (-)	HBV vaksini
	HBsAg (+)	HBIG + Vaksin
HBV vaksinasialı	HBsAg (-)	Tövsiyə olunmur
	HBsAg (+)	Anti HBs > 100 isə tövsiyə olunmur
		Anti HBs < 100 isə bir doza vaksin

Hepatit B profilaktika



Hepatit C virusu



Hepatit C virusu: struktur



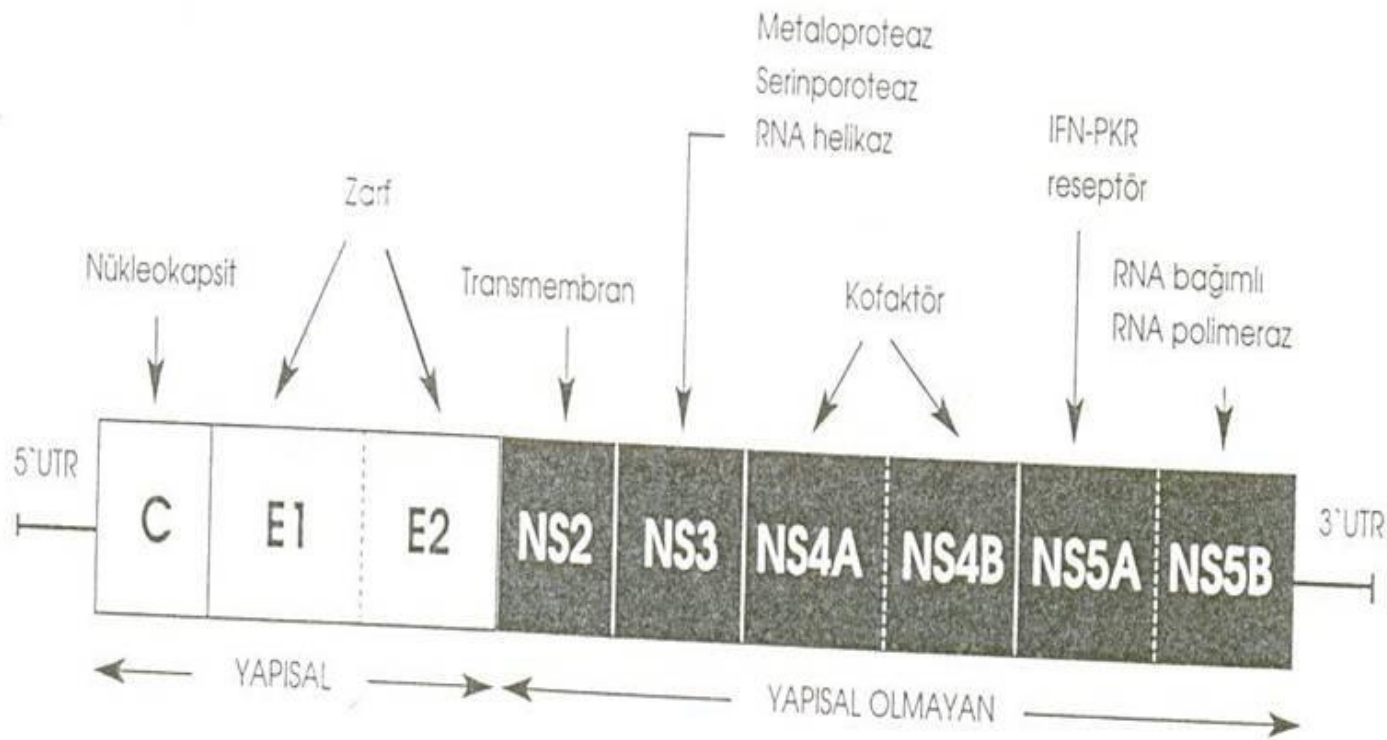
- Filaviviridae
 - Hepacivirus
- 55-65nm
- Qişalı (E1 və E2)
- Tək zəncirli, (+) polyarlı RNT

Hepatit C virusu: struktur



- 9700 kb uzunluğunda
- Genomun hər iki ucunda
 - 5' UTR: HCV zülallarının tərcüməsi üçün tələb olunan funksiyaları yerinə yetirir
 - 3' UTR: Virus replikasiyasında (-)RNT zəncirinin sintezinin başlanması
 - ORF ehtiva edir: Funksional olaraq fərqli zülallar yaratmaq üçün virus və sahib proteinazları tərəfindən kəsilir

Hepatit C virusu: struktur



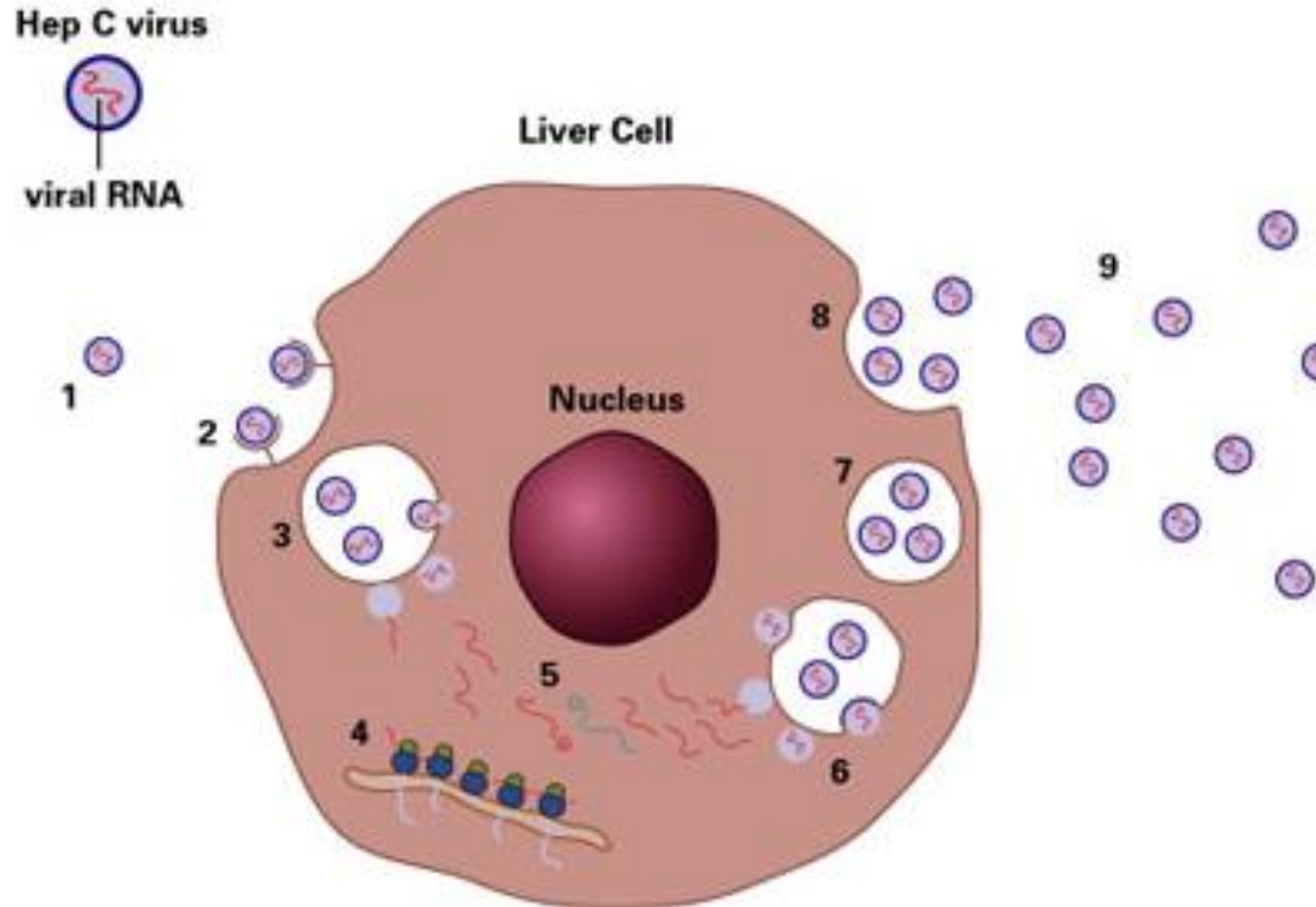
ŞEKİL 113:1 HCV genomunun yapısı

Hepatit C virusu: replikasiya



- Virus E2 ilə hepatosit səthindəki CD81 molekuluna və ya LDL reseptoruna bağlanaraq hüceyrəyə daxil olur.
- Virus kapsidini tərk edir
- Viral genom birbaşa ribosomlara bağlanır və erkən zülalların sintezinə başlayır
- (-) RNT şablon kimi genomik RNT istifadə edərək sintez edilir
- (+) yönümlü RNT
- Struktur zülallar genomik RNT ilə əlaqələndirilir
- ER və Golgi-də tumurcuqlanma ilə yetişir

Hepatit C virusu reproduksiya



Hepatit C : patogenez



- **Parenteral ötürülmə**
 - Peşə yoluxması
 - Qan və qan məhsullarının köçürülməsi*
 - Nozokomial ötürülmə
 - Hemodializ xəstələri
 - İntravenoz narkotik asılılığı*
- **Qeyri-parenteral ötürülmə**
 - Cinsi yolla ötürülmə
 - Perinatal ötürülmə (10%)
 - Xəstədən xəstəyə keçid
 - Ailədaxili

Hepatit C : patogenez



- Hepatositlərin zədələnməsinin səbəbi tam aydınlaşdırılmamışdır.
- Virusun birbaşa sitopatik olduğu düşünülür.
- Qaraciyər zədələnməsində immunitet mexanizmlərində də rol oynaya bilər.
- Serumda immunokomplekslər aşkar edilmişdir
- T8 lenfositləri yoluxmuş qaraciyər hüceyrələrində üstünlük təşkil edir

Hepatit C: Klinika



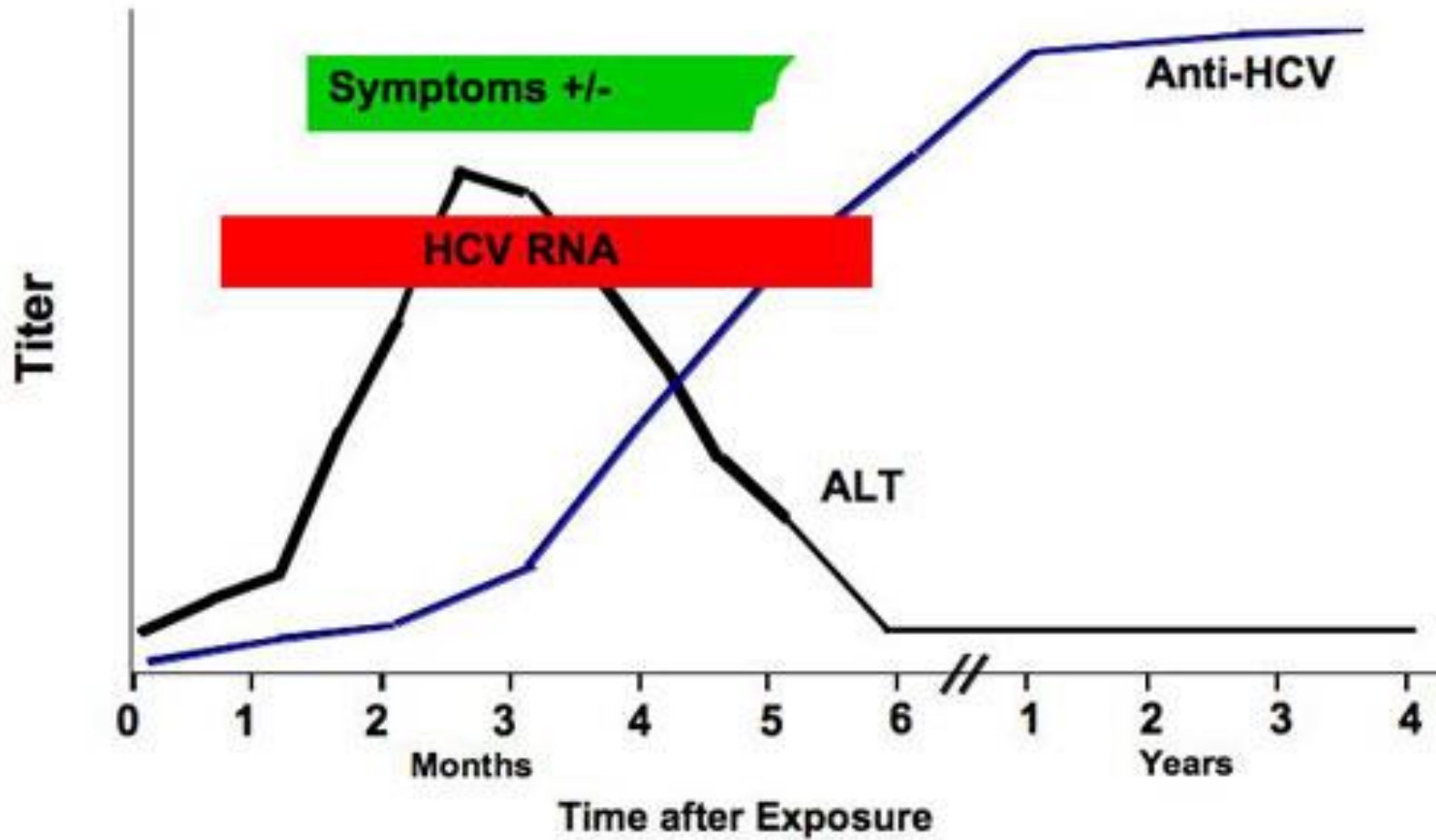
- Kəskin hepatit C əsasən asimptomatikdir
- 20-30%-də klassik hepatit şikayətləri (zəiflik, iştahasızlıq, ürəkbulanma) müşahidə edilir.
- Onların təxminən yarısında sarılıq yaranır.
- Serum bilirubinin səviyyəsi nadir hallarda 10 mq/dl-dən yuxarı olur.
- Adətən 4 həftə ərzində normala qaydır
- ALT səviyyələri 100-1000 IU/L arasında dəyişir

Hepatit C: laborator diaqnoz



- **Diaqnozda istifadə olunan üsullar;**
 - Seroloji
 - Molekulyar
 - Histopatoloji
 - Biokimyəvi
- **Dəqiq diaqnoz;**
 - Anticisim cavabının seroloji olaraq təyini
 - Enzim immunoassay (EIA)
 - Hissəciklərin aglütinasiyası (PA)
 - Rekombinant immunoblot analizi (RIBA)
 - **Molekulyar üsullarla** HCV RNT-ni aşkar etməklə müəyyən edilə bilər

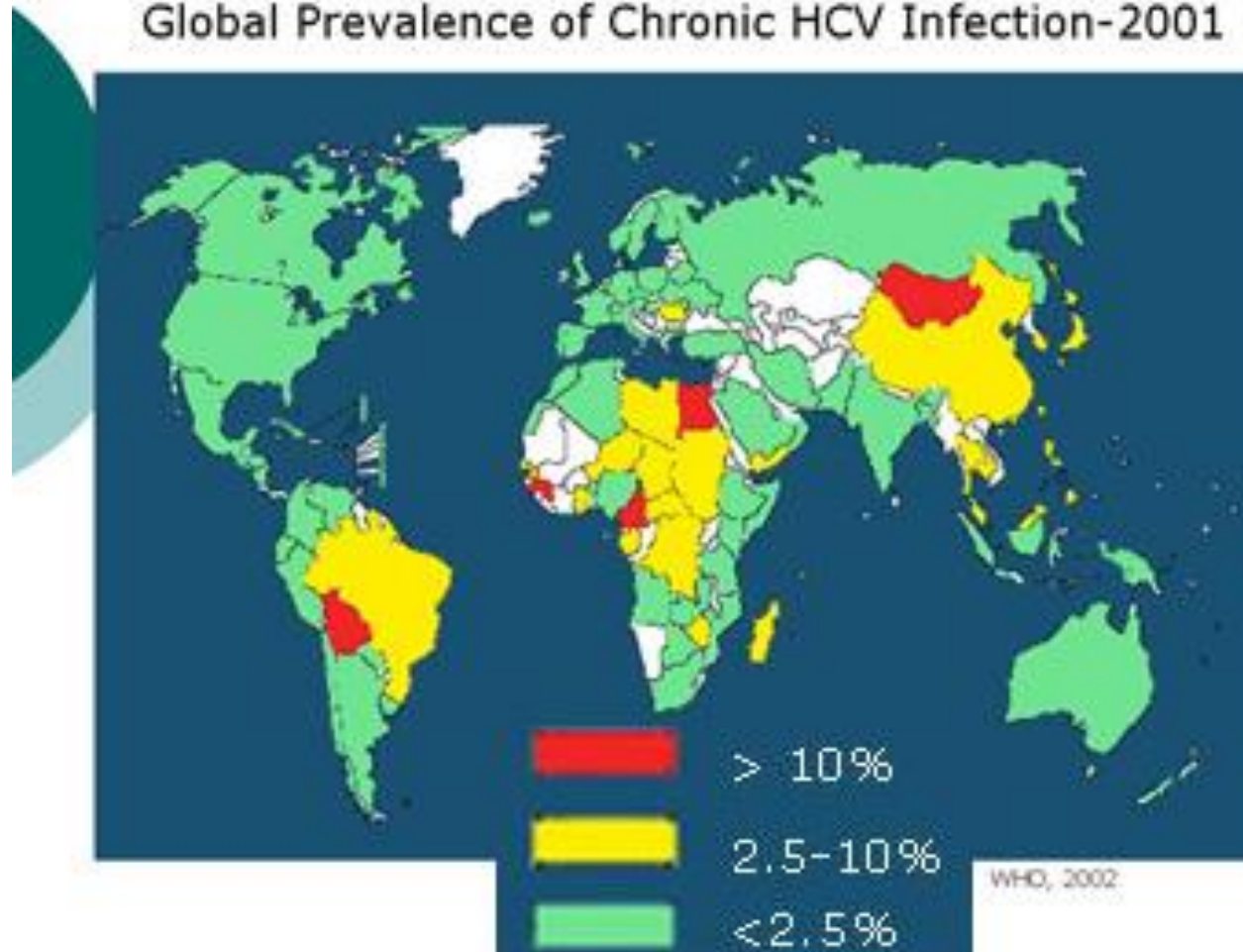
Hepatit C seroloji dinamika



Hepatit C epidemiologiya



Global Prevalence of Chronic HCV Infection-2001



Hepatit C epidemiologiya



- Perkutan zədələnmə zamanı yoluxma riski 4% təşkil edir.
- HCV transfuziya ilə əlaqəli hepatitlərin 85-90% -dən məsuldur.
- Çoxsaylı transfuziyada hepatitin inkişaf riski 5% -dir
- Qan donorlarında HCV-nin yayılması təxminən 1% təşkil edir.
- Xroniki dializ xəstələrində HCV üçün bu nisbət 80%-ə çatır.

Hepatit C: müalicə və profilaktika



- **Məqsəd;**
 - virusun replikasiyasının qarşısını almaq
 - Qaraciyərin zədələnməsini yaxşılaşdırmaq

Hepatit C: müalicə və profilaktika

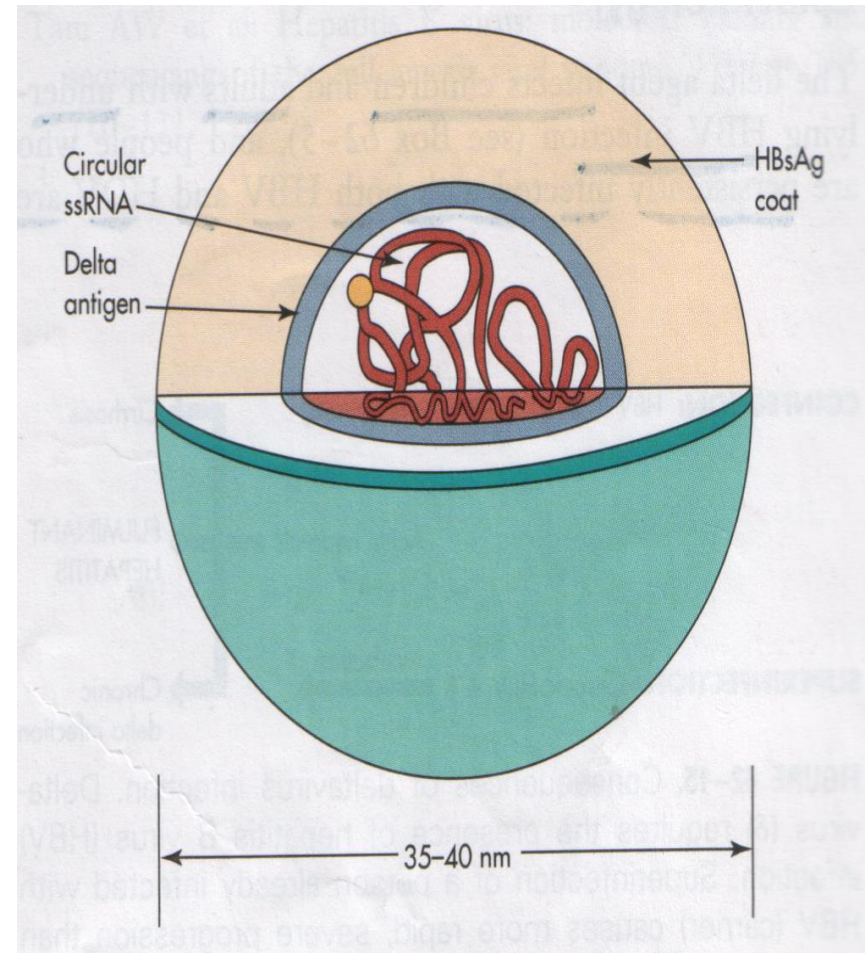


- **Köhnə müalicə üsulları**
 - İnterferon alfa (15-25% cavab);
 - Bahalı
 - Həddindən artıq yan təsirlər
 - Ribavirin təkbaşına kifayət deyil
 - İnterferon alfa + Ribavirin
- **Yeni müalicə üsulları ilə tam sağalma**
 - Genotip təyini
 - 3-6 ay
 - Sofosbuvir, Daklatasvir və s.
- **HCV-yə qarşı effektiv peyvənd yoxdur**

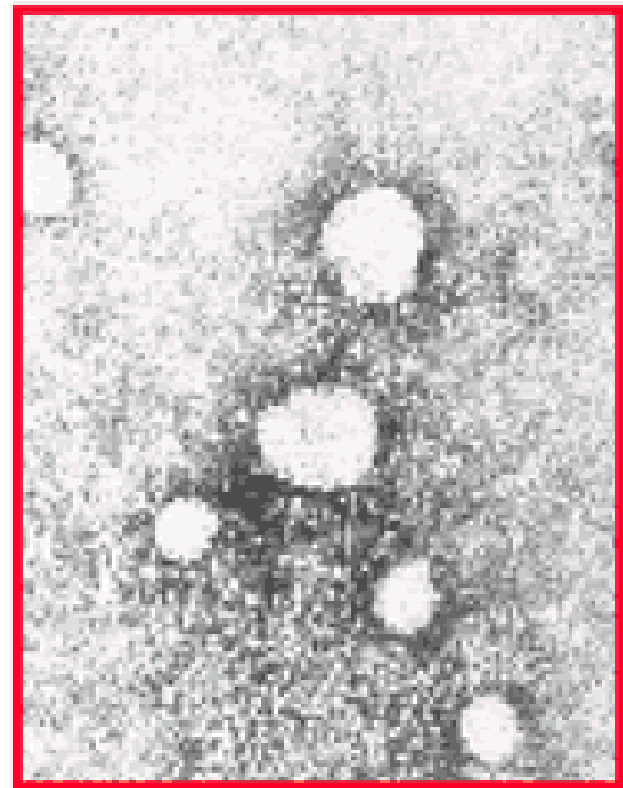
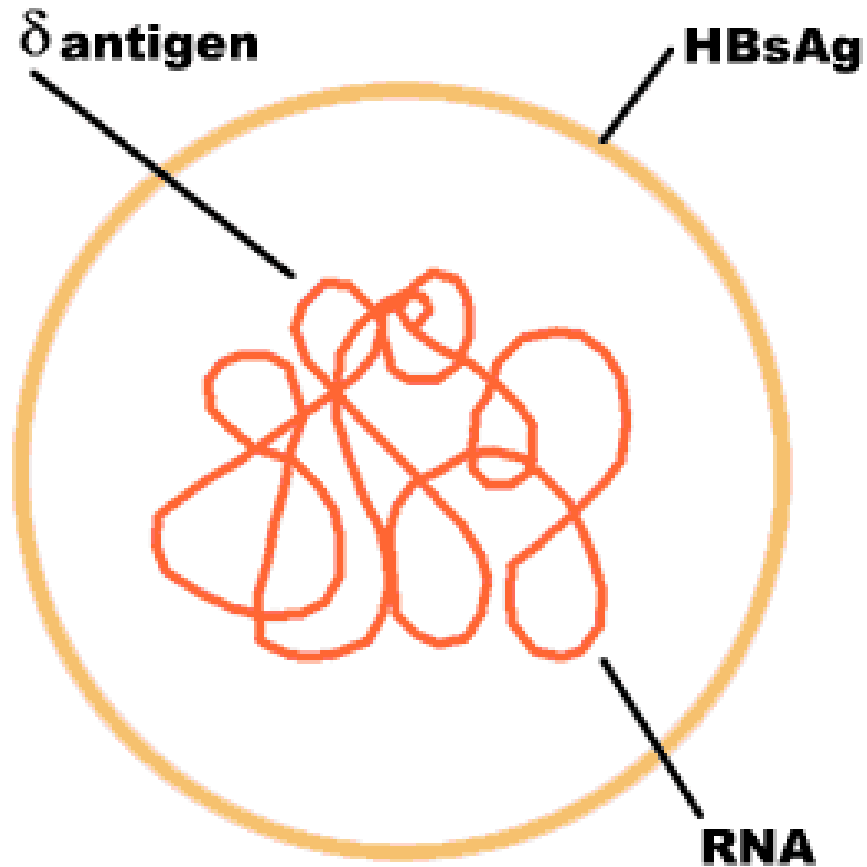
Hepatit D virusu: struktur



- 35-40nm
- Nizamsız sferik quruluş
- Tək zəncirli RNT
- Virionda
 - Çox kiçik bir RNT genomu
 - Onu əhatə edən D (delta) antigeni
 - HBsAg-nin xarici mantiyası



Hepatit D virusu



Hepatit D virusu: replikasiya



- HBV-nin preS1 zülalı ilə hepatosit səthindəki reseptorla birləşir
- Birləşmədən sonra hüceyrəyə daxil olma və kapsidin soyunulması baş verir.
- Viral genom (-) polyarlıdır
- mRNT ondan qəlib kimi istifadə edilərək sintez edilir
- Həm delta Ag, həm də viral genom bu mRNT-dən sintez olunur.
- Viral genom s-d Ag ilə paketlənir
- Golgi aparatından keçir və HBsAg qılafını qəbul edir.
- Hüceyrədən çıxır

Hepatit D: patogenez



- Yoluxmaq üçün köməkçi virus tələb olunur
- HBV-nin səth antigeni (HBsAg) bu vəzifəni yerinə yetirir.
- HDV-nin birbaşa sitotoksik təsirindən daha çox qaraciyər nekrozu
 - Xüsusilə hüceyrə immun reaksiyasından asılı olduğu düşünülür.

Hepatit D: Klinika



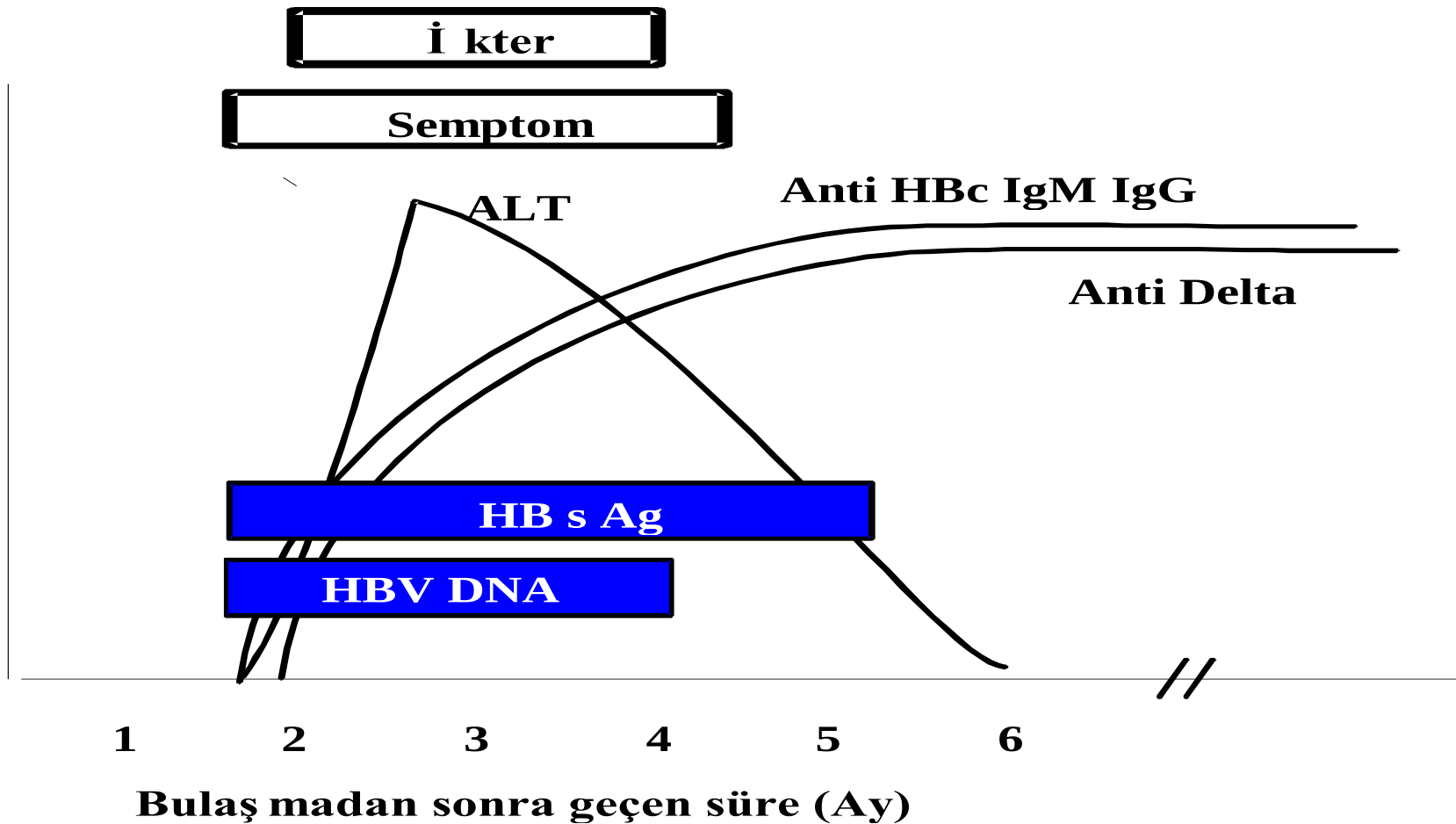
- Xəstəliyə səbəb olmaq üçün HDV HBV ilə birlikdə olmalıdır.
- HDV iki növ infeksiyaya səbəb olur;
 - **Koinfeksiya:**
 - HBV və HDV ilə eyni vaxtda yoluxmuş insanlarda inkişaf edən bir şəkildir.
 - Adətən özünü məhdudlaşdırır
 - **Super infeksiya:**
 - HBV ilə xroniki yoluxmuş insanlarda HDV infeksiyası
 - Çox vaxt xroniki HDV infeksiyası ilə nəticələnir
 - Fulminant hepatitlərə daha çox rast gəlinir

Hepatit D: Laborator diaqnoz

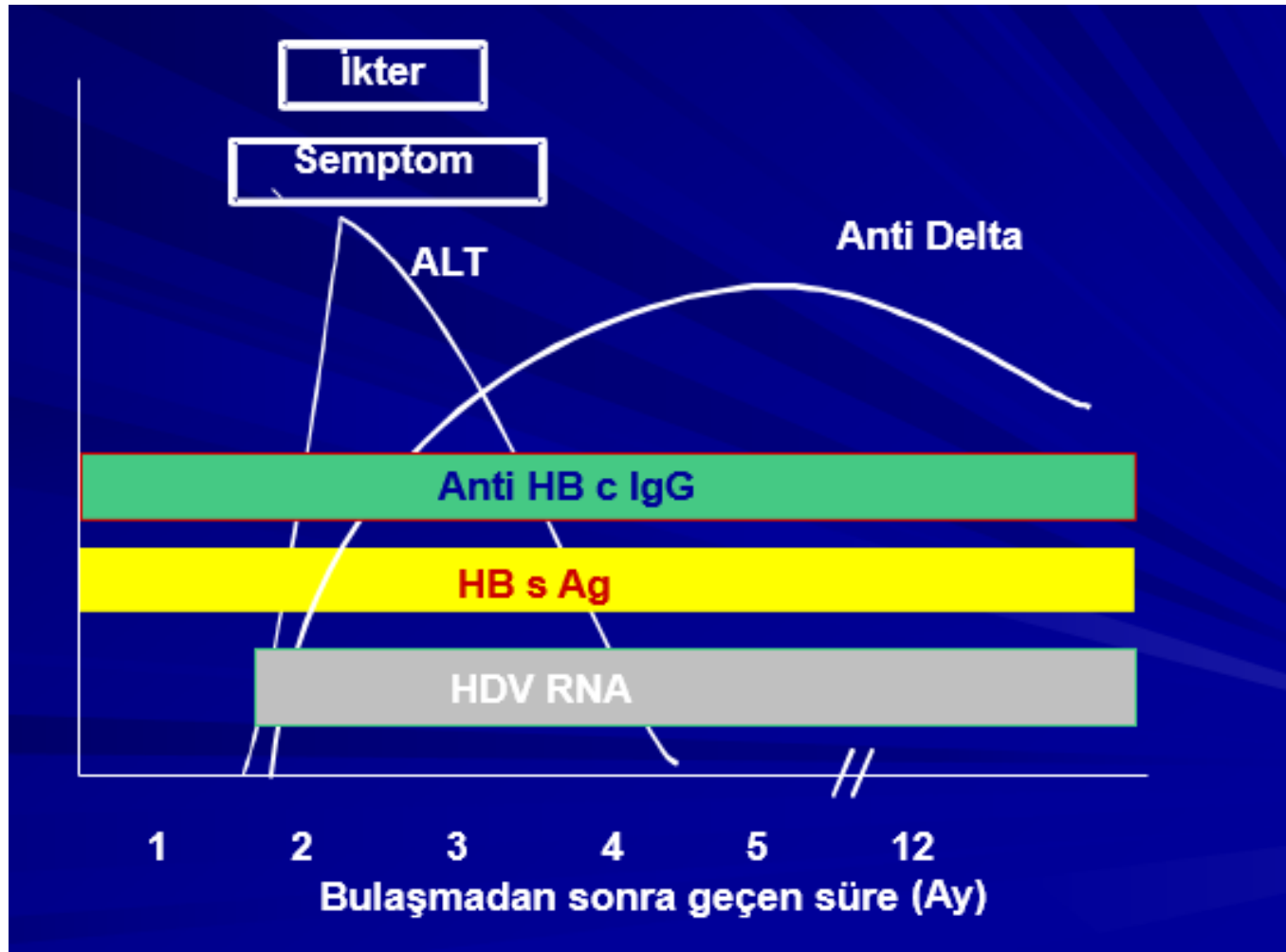


- HDV infeksiyası, serumda
 - HDV Ag
 - HDV RNT
 - anti-HDV IgM və IgG aşkarlanması ilə təyin edilir (ELISA, WB, RT-PCR)
- Qaraciyər biopsiyası nümunələrində, HDV Ag hepatositlərdə də təyin edilə bilər

Hepatit D: seroloji profil



Hepatit D: superinfeksiya



Hepatit D: epidemiologiya



- İnfeksiya mənbələri və ötürülmə üsulları HBV ilə oxşar olsa da, dünyada yayılma və ötürülmə sürəti fərqlidir.
- Dünyada təxminən 300 milyon HBsAg daşıyıcısının 5%-dən azının HDV-yə yoluxduğu təxmin edilir.
- Türkiyədə HDV-nin yayılması asimptomatik HBV daşıyıcılarında 0,9-16,2% təşkil edir.

Hepatit D: epidemiologiya



- Kəskin hepatit D üçün xüsusi müalicə yoxdur.
- Xəstələr ümumi dəstəkləyici müalicə ilə yaxından izlənilir
- **Hepatit B müalicəsi**
- Hepatit B peyvəndi ilə HBV infeksiyasının qarşısını almaqla HDV infeksiyasının qarşısını da almaq olar.

Hepatit E virusu



- HEV;
 - Viral genom xüsusiyyətlərinə görə, **Calicivirus-lara**
 - Virusların təkrarlanması baxımından onlar **Alfavirus-lara** bənzəyirlər.
- 27-34 nm
- Qişasız
- İkosaedral kapsid
- Xətti, tək zəncirli, müsbət polyarlı RNT genomu

Hepatit E virusu



- Üç açıq oxuma bölgəsi (ORF1, ORF2, ORF3);
 - ORF1: virusun replikasiyasına məsul olan zülalları kodlayır
 - ORF2: viral kapsid zülallarını kodlayır
 - ORF3: Xəstə serumunda anticisimlərlə reaksiya verən epitoplari əhatə etdiyi güman edilir

Hepatit E: patogenez



- İnkubasiya dövrü 2-9 həftə, orta hesabla 45 gün
- Fekal-oral yolla yoluxur.
- QC-də replikasiya olur
- İnfeksiyadan 4-5 həftə sonra;
 - Qaraciyərdə histopatoloji dəyişikliklər
 - Yüksək ALT səviyyələri müşahidə olunur
 - Hepatositlərin zədələnməsi;
 - Virusun təkrarlanması səbəbindən hüceyrə lizisi
- İmmunopatoloji virusdur

Hepatit E: Klinika



- Klinik təzahürlər kəskin viral hepatitin digər formalarına bənzəyir.
- HEV infeksiyalarının əksəriyyəti asimptomatikdir.
- Simptomatik HEV infeksiyası ən çox 15-40 yaş arasında olur.
- Uşaqlarda tez-tez rast gəlinir
- Asimptomatik, anikterik

Hepatit E: Klinika



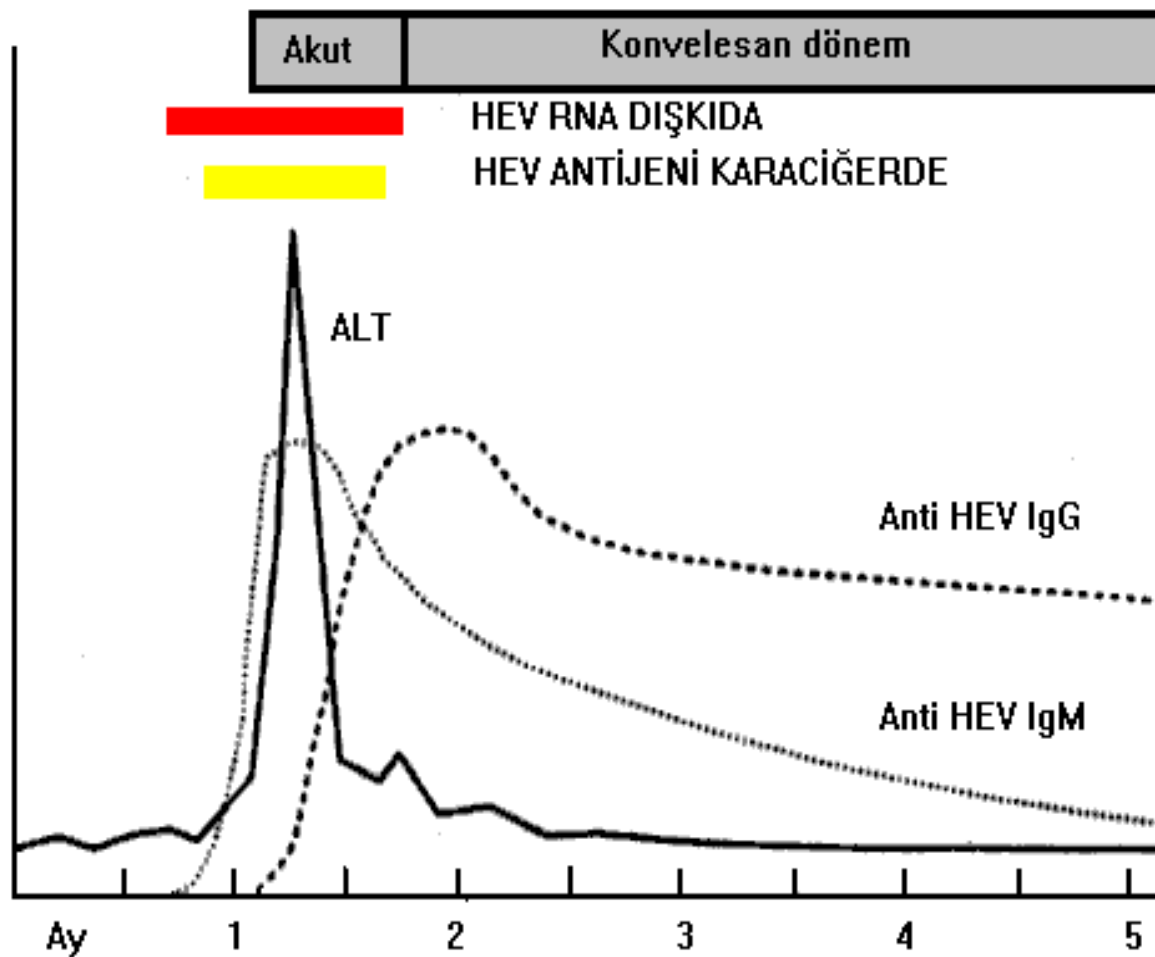
- Kəskin hepatit E infeksiyaları xronikiləşmir
- Çox vaxt öz-özünə sağalır
- Fulminant hepatit nadir hallarda inkişaf edir
- Ölüm nisbəti
 - Ümumiyyətlə 1-2%
 - Hamilə qadınlarda 20%

Hepatit E: laborator diaqnoz



- Diaqnozda;
 - anti-HEV IgM, IgA və IgG (ELISA, WB)
 - HEV RNT (RT-PCR)
 - Qaraciyər funksiyasını ölçən biokimyəvi testlər
- Anti-HEV IgM-nin olması kəskin HEV infeksiyasını göstərir
- Virusun qəbulundan sonra qaraciyər fermentləri 4-5 həftə sonra yüksəlir; 20-90 gün yüksək səviyyədə qalır
- Virusun nəcislə ifrazı təxminən 4 həftədən sonra başlayır və təxminən 2 həftə davam edir.

Hepatit E: seroloji profil



Hepatit E: epidemiologiya



- Türkiyədə kəskin virus hepatitlərinin 4-19,5%-ni HEV törədir.
- Türkiyədə sağlam fərdlərdə anti-HEV yayılması 3-11,7% təşkil edir.
- 25 yaşdan yuxarı və təhsil səviyyəsi aşağı olanlarda daha yüksəkdir.
- Epidemiyalar gigiyenik şəraiti qeyri-adekvat olan ölkələrdə baş verir.

Hepatit E: epidemiologiya



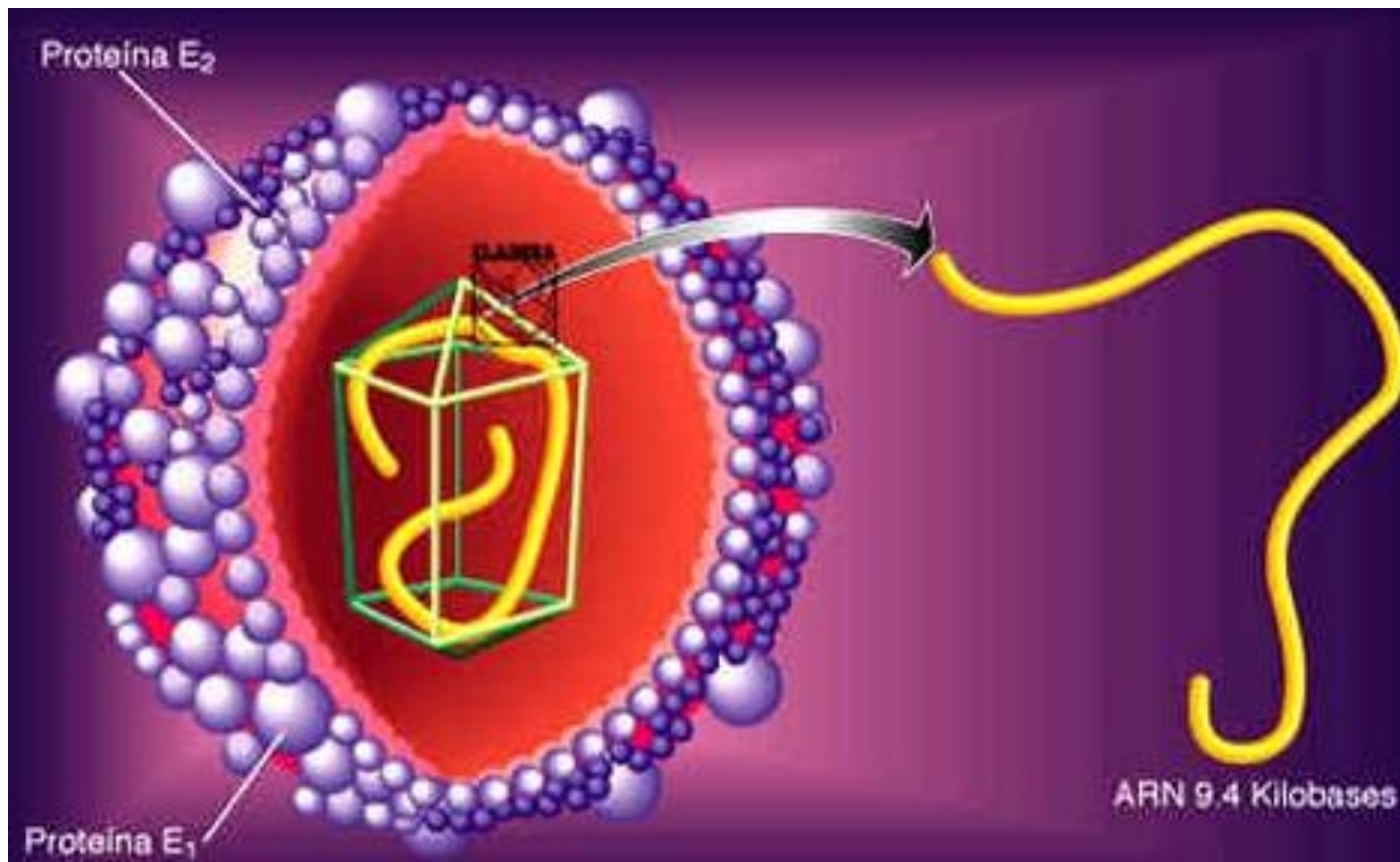
- In vivo effektiv spesifik antiviral terapiya yoxdur
- Fulminant hallar istisna olmaqla, xəstələr öz-özünə sağalırlar.
- Profilaktikada vacibdir;
 - Endemik ərazilərdə şəxsi gigiyenaya diqqət yetirmək
 - Bioloji cəhətdən təhlükəsiz qidalardan və xüsusilə içkilərdən istifadə etmək
 - Epidemiyalar zamanı passiv immunoprofilaktika hamilə qadınlar üçün faydalı ola bilər

Hepatit G VƏ GB virusları



- Flaviviridae fəsiləsinə aiddir.
- Qişalı, ikozahedral simmetrik
- Müsbət tək zəncirli RNT
- 9400 nukleotiddən ibarət ORF-ə malikdir
- HGV və GBV-C-nin genomik ardıcılığının müqayisəsi nəticəsində;
 - nukleotid ardıcılığı arasında 85%
 - A.t. ardıcılığı arasında 95% oxşarlıq müşahidə edilib.

Hepatit G VƏ GB virusları



Hepatit G və GB: replikasiya və patogenezi



- HGV-nin hepatotropizmi və onun qaraciyərdə replikasiyası hələ aydın deyil.
- GBV-C/HGV limfotrop virusdur
- Dalaq, Si və mononuklear hüceyrələrdə replikasiya olur
- HGV-nin qaraciyər patologiyasının əsas səbəbi olub-olmadığı aydın deyil.

Hepatit G və GB: Klinika



- GBV-C/HGV-nin transfuziya sonrası hepatitdə kəskin hepatitə səbəb ola biləcəyini göstərən tədqiqatlarda;
 - İnfeksiyalar yüngül keçir
 - ALT səviyyələri 200U/L
 - Nadir hallarda inkişaf edən sarılıq
 - Qaraciyərdən kənar simptomların aşkar olunmadığı hepatit formaları müəyyən edilmişdir

Hepatit G və GB: Klinika



- Xroniki HBV və ya HCV infeksiyalarında GBV-C/HGV ko-infeksiyası 3-48%
- HGV;
 - xroniki hepatit
 - siroz
 - Hepatosellüler karsinomaya səbəb olduğuna dair heç bir sübut yoxdur

Hepatit G və GB: Laborator diaqnoz



- Viral genomik RNT-nin aşkarlanması
- RT-PCR
- Müalicə olunan GBV-C/HGV infeksiyasını aşkar etmək üçün GBV-C/HGV-E2 anticisim axtaran ELISA hazırlanıb.
- Anticisim əmələ gətirməyənlərdə virusun təmizlənmədiyi düşünülür.



İİV Virusları

Retroviridae



- Qişalı
- Unikal replikasiya mexanizmi
- Müsbət polyarlı
- İki identik (eyni) tək zəncirli RNT-yə malik viruslar

Retroviridae



- İlk izolə olunmuş retrovirus toyuqlarda solid şiş əmələ gəlməsinə səbəb olan **Rous sarkoma virusudur**.
- Digər heyvan növlərində xərçəngə səbəb olan viruslar izolə olunub və bu viruslar Oncarno və ya RNT şiş virusları kimi təsnif edilir.
- 1981 Robert Gallo İnsan T Limfotrop Virus - 1

Retroviridae



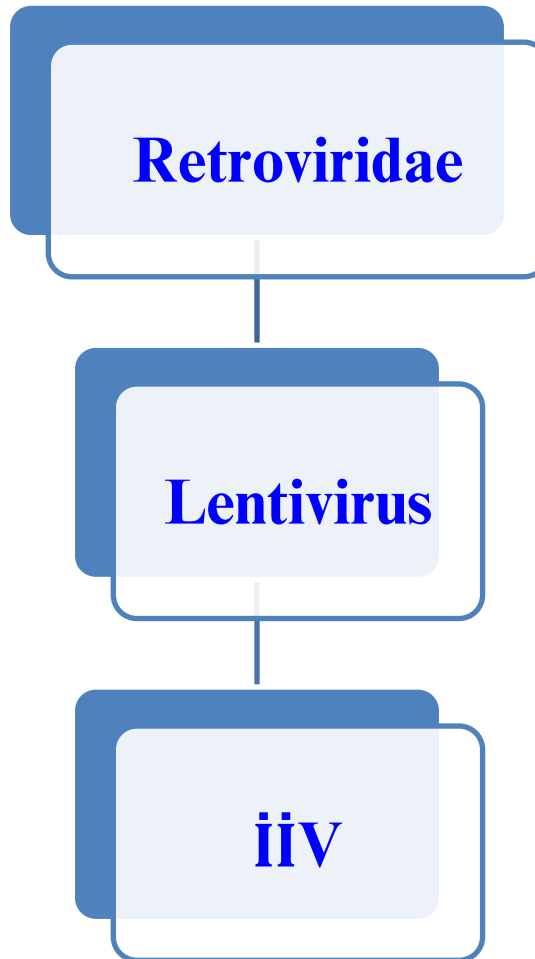
- Qazanılmış immun çatışmazlığı sindromu (QİÇS) 1980-ci illərin əvvəllərində müəyyən edilmişdir.
- 1983 İnsan immunçatışmazlığı virusu (HİV-1)
- 1986 Montagnier İnsan immun çatışmazlığı virusu -2 (HİV-2)

Retroviridae

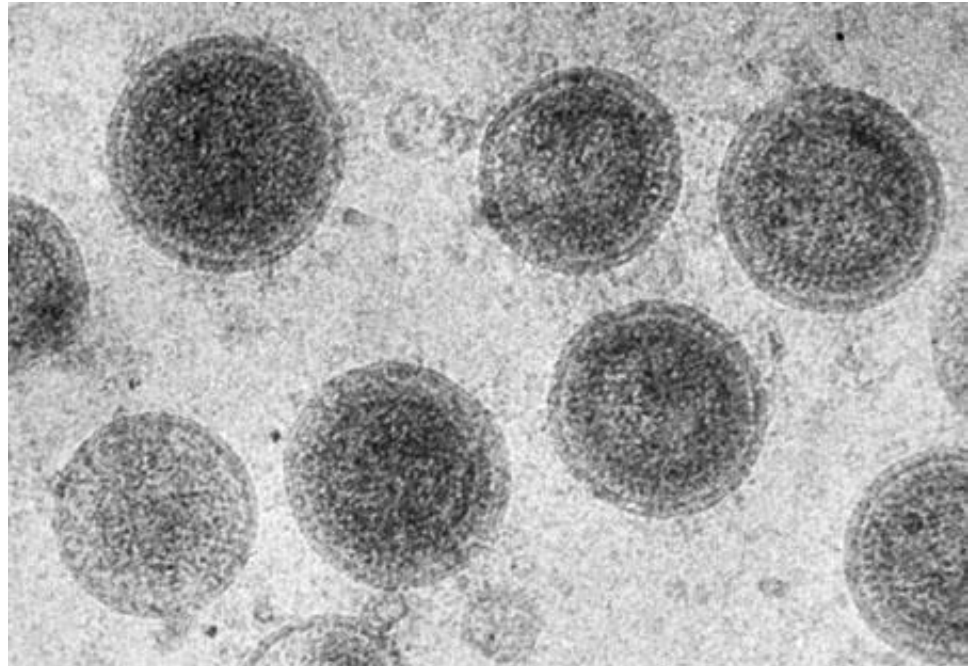
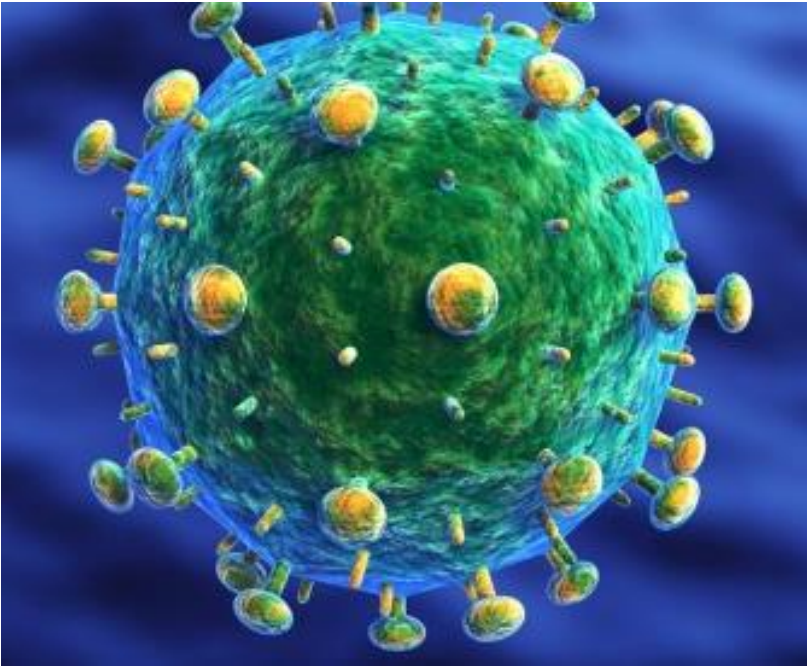


- Təsnifat
- Retroviruslar
 - Virusun morfolojiyası və genetik quruluşu
 - Toxuma tropizmi
 - Onların törətdiyi xəstəliklərə görə
 - **Oncovirinae, Lentivirinae və Spumavirinae** adlı 3 alt fəsiləyə bölünür.

İnsan İmmun Çatışmazlıq Virusu



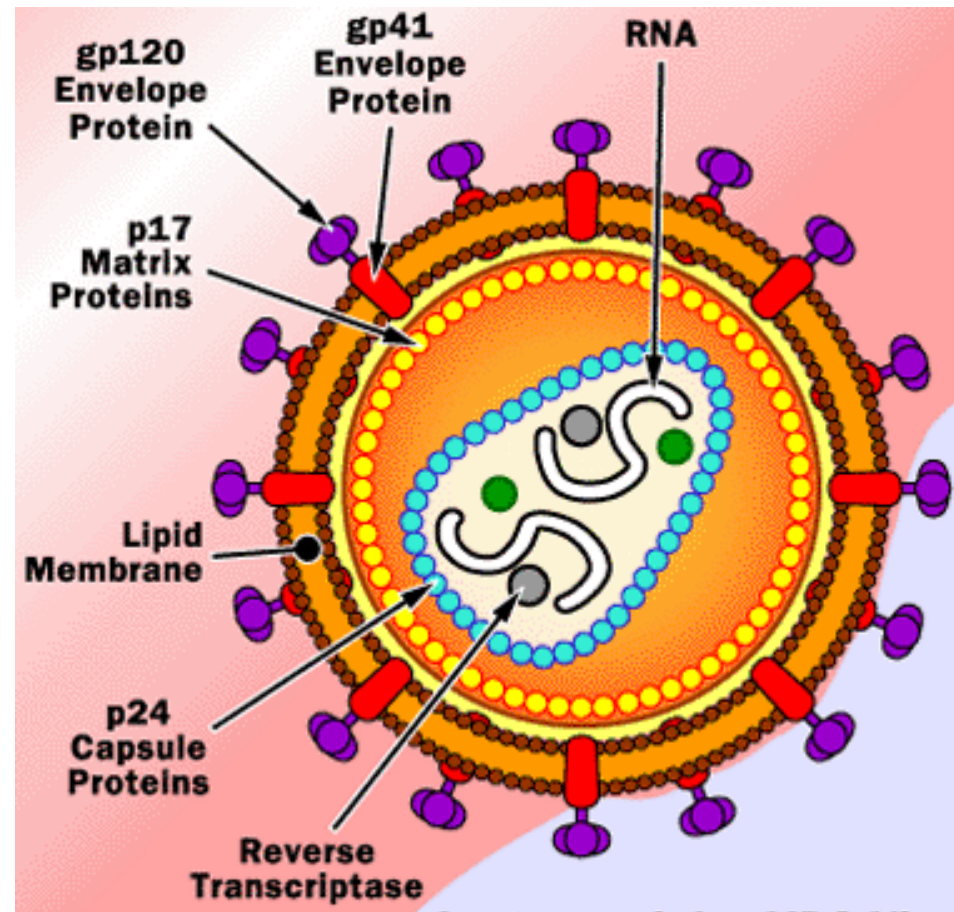
iiv (HIV)



HIV strukturu



- Təqribən sferik
- Təxminən 110nm diametri
- qışalı
- Müsbət polyarlı, tək zəncir
- 9-10 kb uzunluğunda iki eyni RNT ehtiva edir

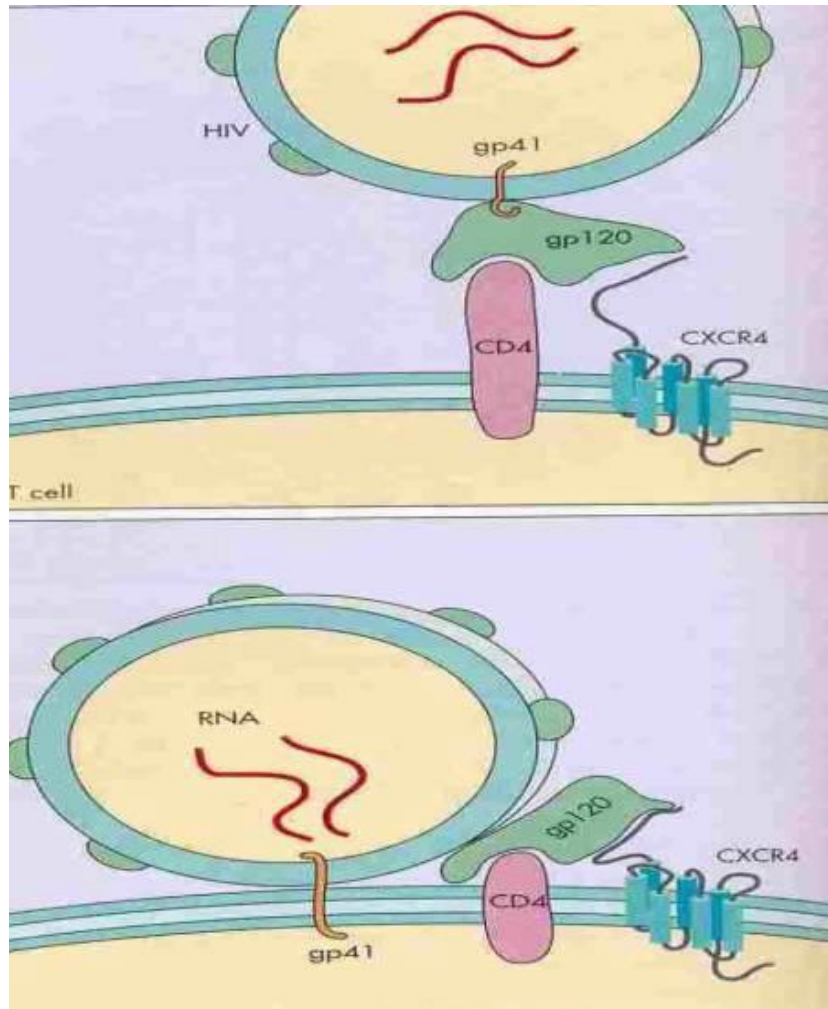


HIV hüceyrəyə giriş

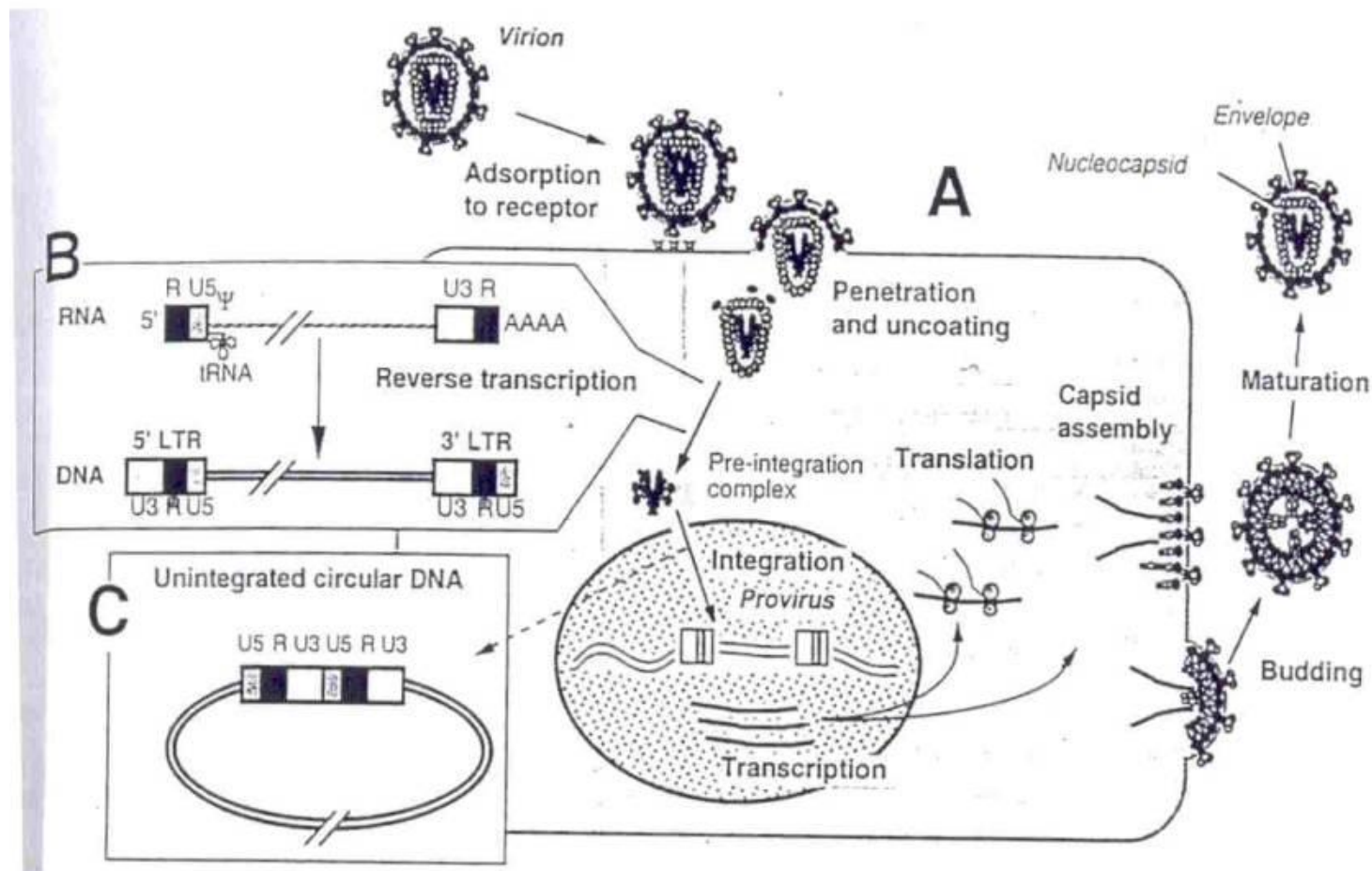


- Virusun səthi qlikoproteini (gp120) sahib hüceyrə membranına yapışdırılır
 - Lokalizə olmuş virus reseptorlarına
- Bu reseptorlar CD4 reseptorlarıdır
- CD4 reseptorları olan hüceyrələr virus üçün əsas hədəflərdir
- CD4+ T limfositləri
- Makrofaq seriyası hüceyrələri
 - Langerhans hüceyrələri
 - Follikulyar dendritik hüceyrələr
 - Monositlər
 - Alveolyar makrofaq, mikroglia kimi toxuma makrofaqları daxildir

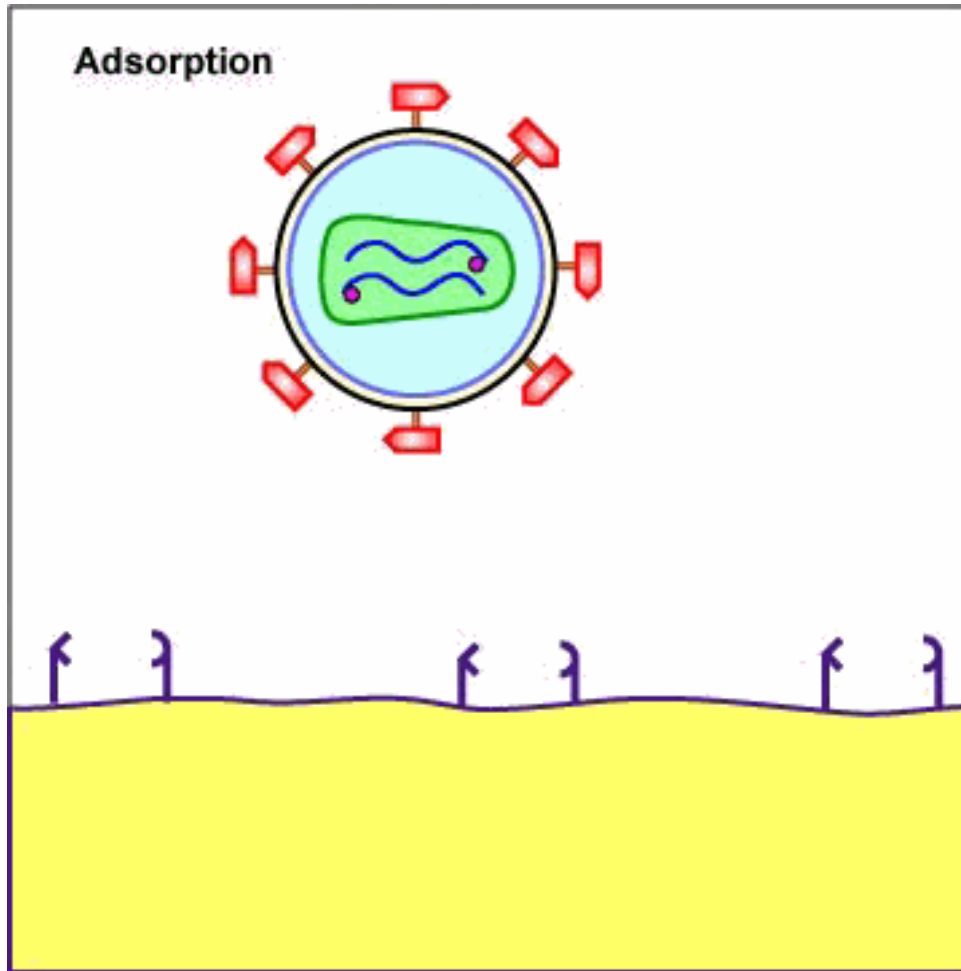
HIV hüceyrəyə giriş



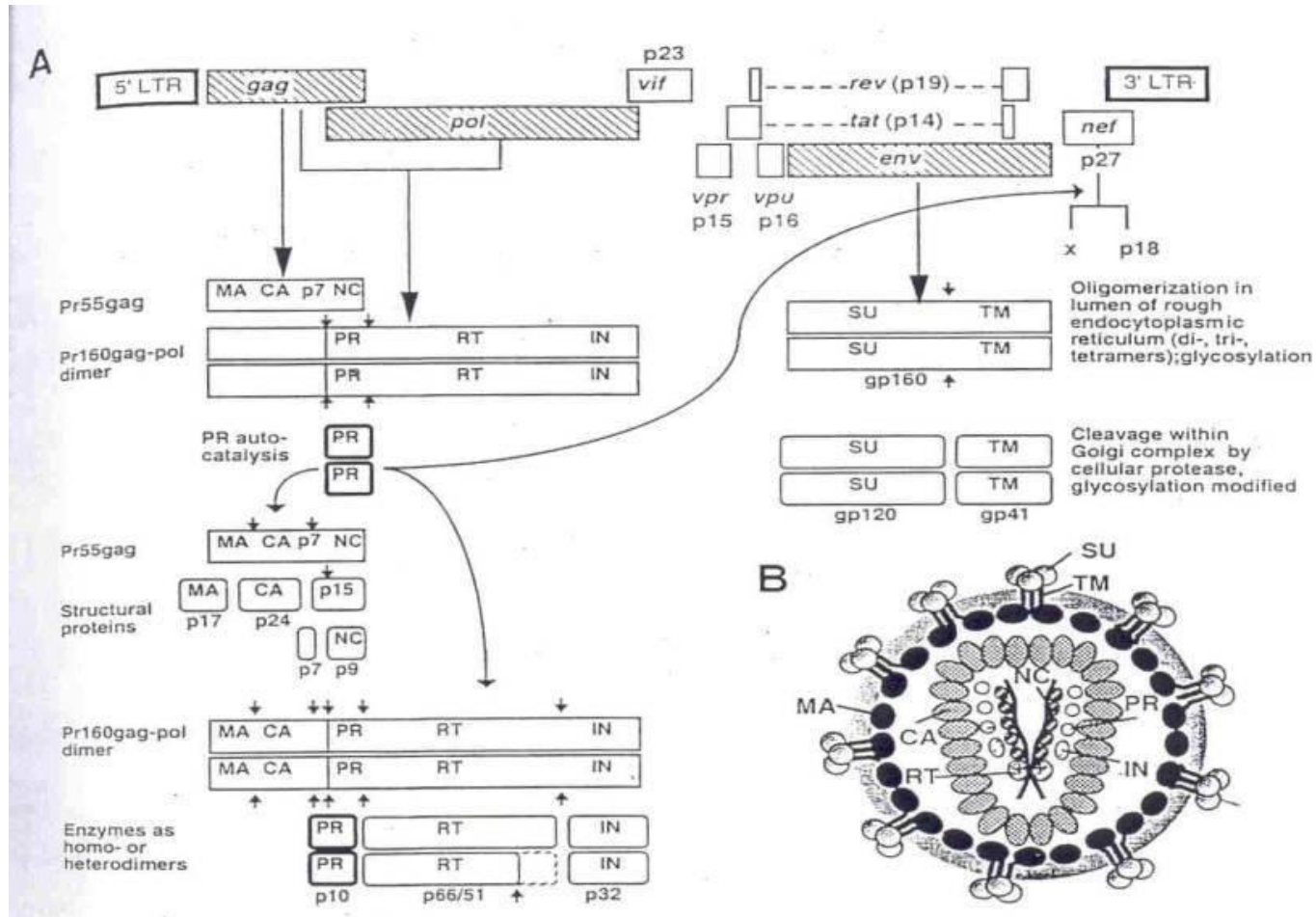
HIV replikasiya sikli



HIV reproduksiya



HIV viral genomun strukturu



QiçS: yoluxma yolları



- HIV infeksiyasının üç məlum ötürülmə yolu var.
 - Cinsi əlaqə
 - Qan/sahib məhsulları ilə parenteral təmas
 - Yoluxmuş anadan uşağa
 - perinatal
 - doğuşdan sonrakı
 - ana südü ilə keçid

QiçS: yoluxma yolları



- HIV bütün dünyada ilk növbədə cinsi yolla ötürülür
- cinsi əlaqədən
 - penil-anal
 - penil-vaginal
 - oral-genital əlaqə yolu ilə ötürülür.
- İnkişaf etmiş ölkələrdə homoseksual yolla yoluxma daha çox.

QiçS: yoluxma yolları



- Yoluxma riski yoluxmuş şəxslə bir dəfə qorunmayan cinsi əlaqədə 0,1%-1% təşkil edir.
- Xəstə kişidən qadına yoluxma riski yoluxmuş qadından kişiye keçmə riskindən 20 dəfə yüksəkdir.
- Bunun səbəbi
 - Vagina uretradan daha böyük bir səthə malikdir
 - Vaginada virus yüklü spermanın daha uzun müddət saxlanması

QiçS: yoluxma yolları



- Cinsi əlaqə zamanı yoluxma riskini artıran amillər
 - Kəskin HIV infeksiyası və inkişaf etmiş xəstəlikdə yüksək viremiya riski artırır
 - Anal əlaqə daha risklidir
 - Sifilis, şankroid və herpes kimi selikli qişanın bütövlüyünü pozan venera xəstəliklərdə risk artır.

QİÇS: patogenez və immunitet



- Dünyada infeksiyanın ən çox yayılma yolu qorunmayan cinsi əlaqədir.
- Anal cinsi əlaqədən sonra inkişaf edən rektal infeksiyada virusun əsas hədəfi rektal selikli qişada lokallaşdırılmış bağırsaq M hüceyrələridir.
- Bu hüceyrələr viral hissəcikləri bağırsaqla əlaqəli limfoid toxumasına nəql edir.
- Virus qalaktosil keramid reseptorlarından istifadə edərək bağırsaq epiteli hüceyrələrini yoluxdura bilər.

QiÇS: patogenez və immunitet



- Parenteral infeksiyalarda venadaxili yoluxmuş virusların əsas hədəfi
 - Dolaşan CD4 T limfositləri və monosit/makrofaq nəsil hüceyrələri
- İntrakutan/perkutan lezyonlarda və vaginal əlaqədən sonra əsas hədəf
 - Bunlar submukozada lokallaşdırılmış Langerhans tipli dendritik hüceyrələr və bir sıra monosit/makrofaq hüceyrələrdir.

QİÇS: patogenez və immunitet



- Mukozal dendritik hüceyrələr (DC) infeksiyanın ilkin mərhələlərində mühüm rol oynayır.
- DC sümük iliyindən yaranan peşəkar antigen təqdim edən hüceyrələrdir (APC).
- Bu hüceyrələr düz bağırsağın və uretranın selikli qişasından başqa dəri də daxil olmaqla bir çox müxtəlif toxumaların submukozal bölgəsində olur.
- Onlar virusla təmasda olduqda aktivləşirlər.
- Antigenləri T hüceyrələrinə təqdim etmək üçün limfa düyünlərinə köçürlər

QiÇS: patogenez və immunitet



- DC-lərdə gp120 ilə qarşılıqlı əlaqədə olan DC-SIGN adlı DC-spesifik C tipli lektin reseptoru var.
- DC-lər bu reseptor vasitəsilə yoluxucu virusu bir neçə gün hüceyrə səthində saxlayaraq T-limfositləri yoluxa bilər.

QiÇS: patogenez və immunitet



- DC-SIGNR, DC-SIGN reseptoruna bənzər bir molekul
- Limfa düyünlərinin sinuslarında lokallaşdırılmış epitel hüceyrələrində
- Qaraciyərin sinusoidal endotel hüceyrələrində
- Plasental villi üzərində lokallaşdırılmışdır
- Bu reseptor vasitəsilə həm T-limfositlər, həm də periferik qanın mononükleer hüceyrələri virusla yoluxur.

QiÇS: patogenez və immunitet



- İnfeksiyanın əvvəlində limfoid toxumada olan T limfositlərindən çoxlu miqdarda virus istehsal olunur.
- Sərbəst virus və virusla yoluxmuş hüceyrələr limfa axını ilə bütün limfa düyünlərini yoluxdurur və qana qarışır.
- 2 gün ərzində regional limfa düyünlərində yoluxmuş dendritik hüceyrələr aşkar edilə bilər.
- Virus infeksiyadan 5 gün sonra plazmada aşkar edilə bilər
- İlk viremiya infeksiyadan 4-11 gün sonra baş verir

QİÇS: patogenez və immunitet



- Limfa düyünlərində virus sintezi infeksiyanın bütün mərhələlərində davam edir.
- Virus xüsusilə
 - Yoluxmuş CD4 T limfositlərindən sərbəst buraxılır
 - T limfositlərində sinsitial formalaşma ilə litik infeksiya yaradır.
 - Makrofaqlarda davamlı, yavaş viral infeksiyaya səbəb olur
 - Beləliklə, makrofaqlar virus üçün anbar və nəqliyyat vasitəsi kimi fəaliyyət göstərir.
- HIV-nin T-limfositləri öldürmə qabiliyyəti hüceyrələr tərəfindən ekspressiya edilən CD4 miqdarı ilə tandemdədir.
- Makrofaqlar T-limfositlərə nisbətən daha az CD4 ekspressiya edir və HIV-in sitolitik təsirindən daha az təsirlənir.

QiÇS: patogenez və immunitet



- İnkişaf etməkdə olan hüceyrəvi və humoral immun cavab infeksiyanı məhdudlaşdırır, lakin patogenezə kömək edir.
- gp 120-yə qarşı antiviral aktivliyə malik neytrallaşdırıcı anticisimlər əmələ gəlir
- HIV-in yüksək mutasiya dərəcəsi antigenik variasiyaya səbəb olur
- gp120-nin bəzi bölgələrinə antikorların daxil olmasının çətinliyi və onun həddindən artıq qlikozilləşməsi nəticəsində
- Əhəmiyyətli epitopların maskalanması neytrallaşdırıcı anticisimlərin təsirini məhdudlaşdırır

QiÇS: patogenez və immunitet



- Anticisimlə örtülmüş virus da yoluxucudur
- Fc reseptorları vasitəsilə makrofaqlar tərəfindən hüceyrəyə daxil olur.
- Beləliklə, makrofaqlar özlərini yoluxdururlar.
- CD8 Tc lenfositləri infeksiyanın inkişafında mühüm rol oynayır.
- CD8 Tc limfositləri
- Birbaşa sitotoksik təsir göstərir
- Virusun koreseptorla bağlanmasını maneə törədən kemokinlər (MIP-1a, MIP-1b, RANTES) istehsal edir.
- İnfeksiyanın məhdudlaşdırılmasına kömək edir

QiÇS: patogenez və immunitet



- CD8 Tc limfositləri CD4 T hüceyrələri tərəfindən aktivləşdirilir
- CD4 T hüceyrələrinin azalması ilə CD8 Tc hüceyrələrinin sayı və aktivliyi azalır.
- Gizli dövrdə qanda virusun səviyyəsi klinik olaraq azalır.
- Lakin limfa düyünlərində virusun replikasiyası davam edir

QİÇS: patogenez və immunitet



- Xəstəliyin irəliləmə mərhələsində qanda virusun səviyyəsi yenidən artır.
- Yoluxmuş viruslar
- Viral DNT yığını və
- Membran bütövlüyü gp120-CD4 avtofüzyonu ilə pozulur
- Xüsusi (hüceyrə və humoral) immun cavabın təsiri ilə məhv edilərkən (Birbaşa təsir)
- CD4 T hüceyrələrinin ümumi sayı sinsidium əmələ gəlməsi və apoptoz yolu ilə səthə bağlanmış viral antigenlərlə yoluxmamış T hüceyrələrinin məhv edilməsi ilə azalır (dolaylı təsir)

İİV, İİV infeksiyası, QİÇS

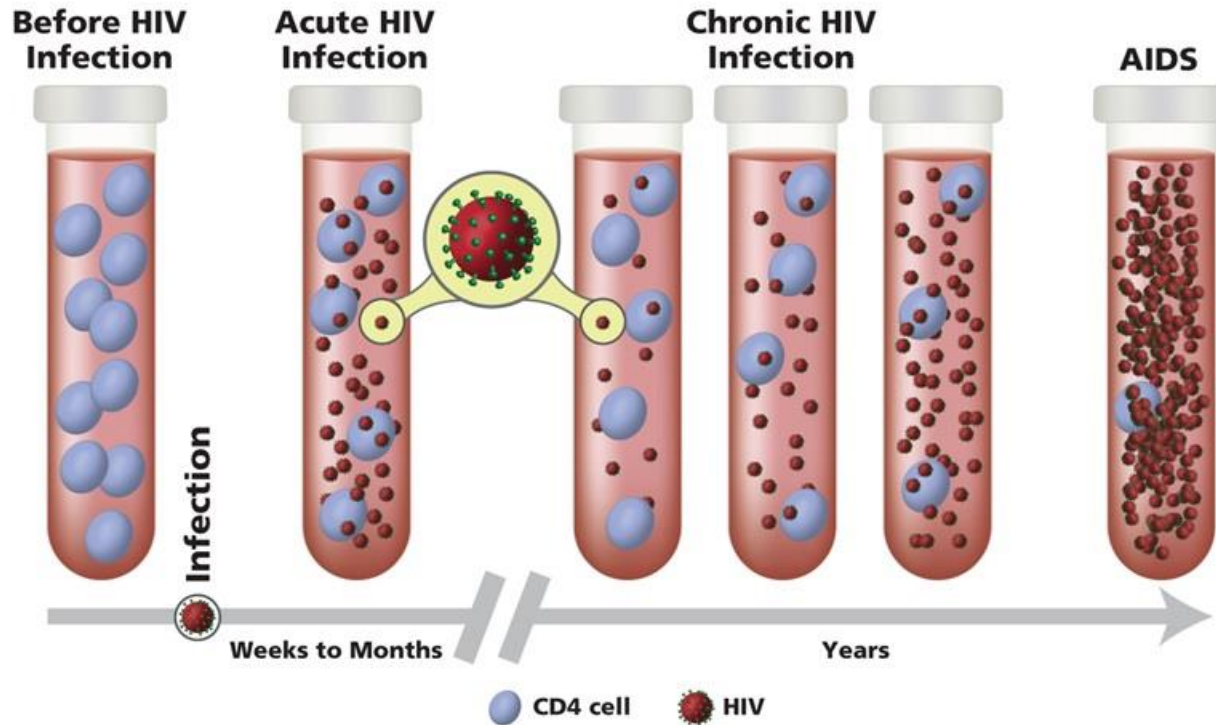


- **İİV - İnsan İmmün çatışmazlığı Virus** (HİV - İnsan İmmün çatışmazlığı Virusu);
- **İİV infeksiyası (HİV - infeksiya)** insanın immün çatışmazlığı virusu (İİV) ilə yoluxma nəticəsində inkişaf edən və immün sisteminin progressivləşən zədələnməsi ilə xarakterizə olunan uzunmüddətli yoluxucu xəstəlikdir.
- **QİÇS - Qazanılmış İmmün çatışmazlığı Sindromu** (QİÇS - Qazanılmış İmmün çatışmazlığı Sindromu) - immün sisteminin dərin zədələnməsi, xüsusən də CD4 + limfositlərin sayının azalması, çoxsaylı fərsətçi infeksiyalar və neoplastik proseslərlə xarakterizə olunan İİV infeksiyasının terminal mərhələsi.

HIV infeksiyasının mərhələləri



- HIV infeksiyasının üç mərhələsi var:
 - Kəskin HIV infeksiyası
 - Xroniki HIV infeksiyası
 - QİÇS



Kəskin HIV infeksiyası



- Kəskin HIV infeksiyası İİV infeksiyasının ən erkən mərhələsidir və ümumiyyətlə HIV-ə yoluxduqdan sonra 2-4 həftə ərzində inkişaf edir.
- Bu müddət ərzində bəzi insanlarda qızdırma, baş ağrısı və səpgi kimi gripə bənzər simptomlar olur.
- İnfeksiyanın kəskin mərhələsində HIV sürətlə çoxalır və bütün bədənə yayılır.
- Virus immun sisteminin infeksiyaya qarşı mübarizə aparan CD4 hüceyrələrinə (CD4 T limfosit) hücum edir və onları məhv edir.
- Kəskin HIV infeksiyası mərhələsində qanda HIV səviyyəsi çox yüksəkdir, bu da HIV-in ötürülməsi riskini xeyli artırır.
- Bir şəxs bu mərhələdə ART-yə başlasa, əhəmiyyətli sağlamlıq faydaları ola bilər.

iiv infeksiyası (ilkin)-Kəskin retrovirus sindromu



- HIV infeksiyasından sonra ən erkən 2-3 həftədən başlayaraq, simptomuz keçən və ya 1,5-2 ay davam edən simptomlarla xarakterizə olunan xəstəlik vəziyyəti.
- Qeyri-spesifik xəstəlik simptomlarının qəfil başlanğıcı (2-8 həftə davam edə bilər):
 - Hərərət
 - Zəiflik, iştahanın azalması
 - Uzun / davamlı boğaz ağrısı, öskürək
 - Limfa düyünlərinin şişməsi
 - Dəri qaşınması
 - Ürəkbulanma-qusma, ishal
 - Əzələ-oynaq ağrıları
 - Baş ağrısı
 - Çəki itirmək
 - Tərləmə

Xroniki HIV infeksiyası



- HIV infeksiyasının ikinci mərhələsi xroniki HIV infeksiyasıdır (həmçinin asimptomatik HIV infeksiyası və ya klinik gizlilik adlanır).
- Bu mərhələdə HIV bədəndə çoxalmağa davam edir, lakin çox aşağı səviyyədədir.
- Xroniki HIV infeksiyası olan insanlarda HIV ilə əlaqəli simptomlar olmaya bilər.
- ART olmadan, xroniki HIV infeksiyası adətən 10 il və ya daha çox müddətdə QİÇS-ə keçir, lakin bəzi insanlarda daha sürətli inkişaf edə bilər.
 - ART qəbul edən insanlar bir neçə onilliklər ərzində bu mərhələdə ola bilərlər. Bu mərhələdə HIV-i başqalarına ötürmək hələ də mümkün olsa da, ART-ni təyin olunduğu kimi qəbul edən və aşkar olunmayan virus yükünü saxlayan insanların HIV-ni HIV-mənfi partnyoruna cinsi yolla ötürmək riski faktiki olaraq yoxdur.

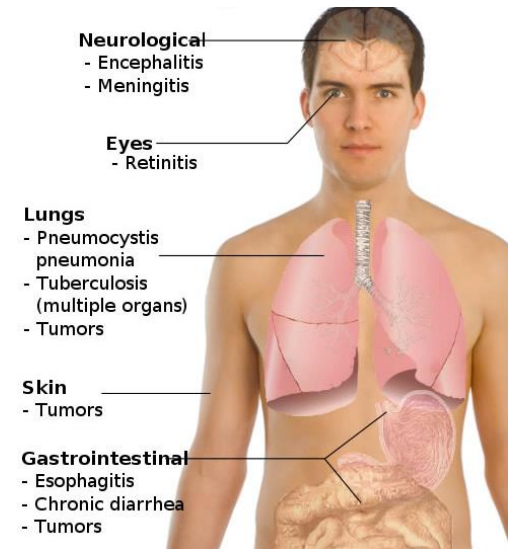


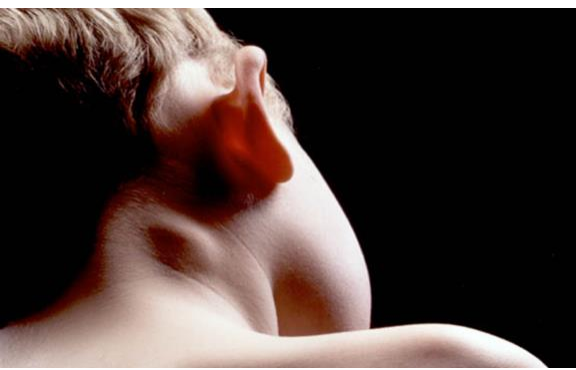
- QİÇS İİV infeksiyasının son, ən ağır mərhələsidir.
- İİV immun sistemini ciddi şəkildə zədələdiyi üçün orqanizm fərsətçi infeksiyalarla mübarizə apara bilmir.
- (Fərsətçi infeksiyalar sağlam immun sistemi olan insanlara nisbətən zəifləmiş immun sistemi olan insanlarda daha tez-tez baş verən və ya daha şiddətli olan infeksiyalar və infeksiya ilə əlaqəli xərcənglərdir.)
- İİV-ə yoluxmuş insanlarda **CD4-ün sayı 200 hüceyrə/mm³-dən az** olduqda və ya **müəyyən fərsətçi infeksiyalar varsa**, QİÇS diaqnozu qoyulur.
- Bir şəxsə QİÇS diaqnozu qoyulduqdan sonra, yüksək virus yükü ola bilər və HIV-i başqalarına çox asanlıqla ötürə bilər.
- Müalicə olmadan QİÇS-ə yoluxmuş insanlar adətən təxminən 3 il yaşayırlar.

QIÇS-də immun funksiyalarının əsas anomaliyaları

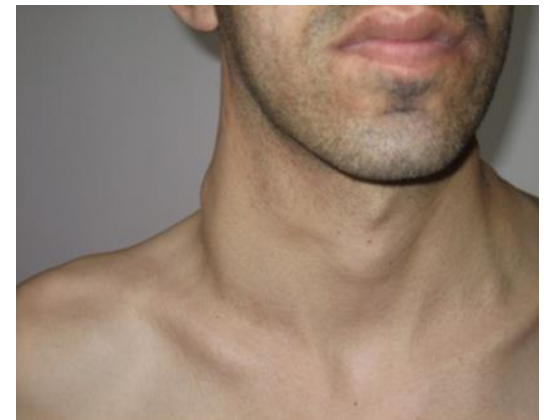


- **Limfopeniya**
- CD4 T hüceyrələrinin əsasən seçici itkisi
- **In vivo T hüceyrə funksiyasının azalması**
- Fərsətçi infeksiyalara qarşı həssaslıq
- Neoplazmalara qarşı həssaslıq
- Gecikmiş həssaslıq itkisi
- **Dəyişdirilmiş in vitro T hüceyrə funksiyası**
- Mitogenlərə və həll olunan antigenlərə proliferativ reaksiyanın azalması
- Xüsusi sitotoksikliyin azalması
- IL-2 və INF- γ istehsalının azalması
- **Poliklonal B hüceyrələrinin aktivləşdirilməsi**
- Hiperqammaqlobulinemiya və dövrən edən immun kompleksləri
- Yeni bir antigenə antikor reaksiyası verə bilməməsi
- **Dəyişmiş monosit və ya makrofaq funksiyaları**
- Kemotaksisin azalması
- HLA sinif II antigen ekspressiyasının azalması





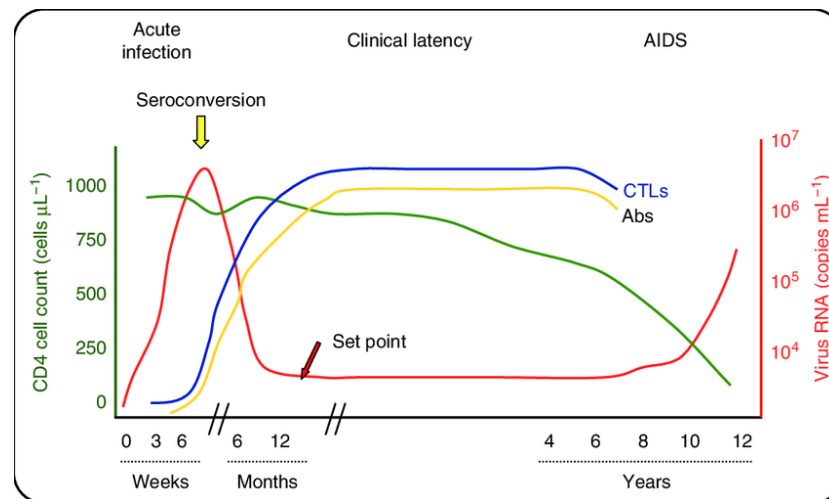
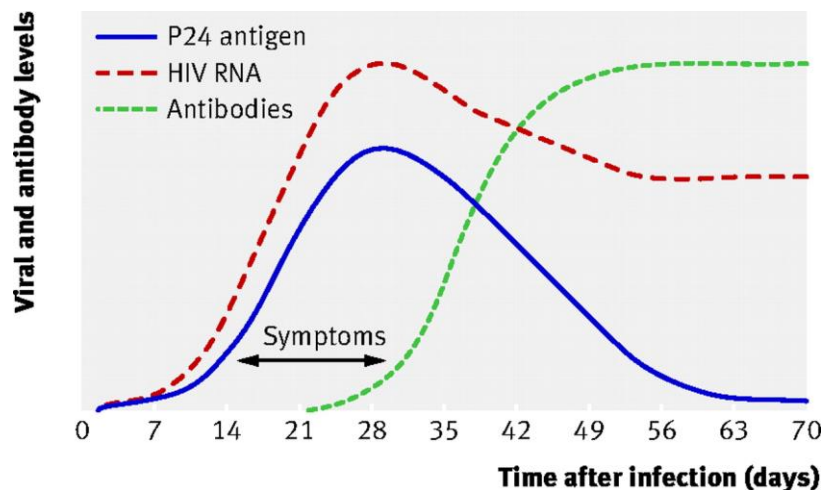
Respublika QIÇS-le Mübarize Markazinin arxivinden



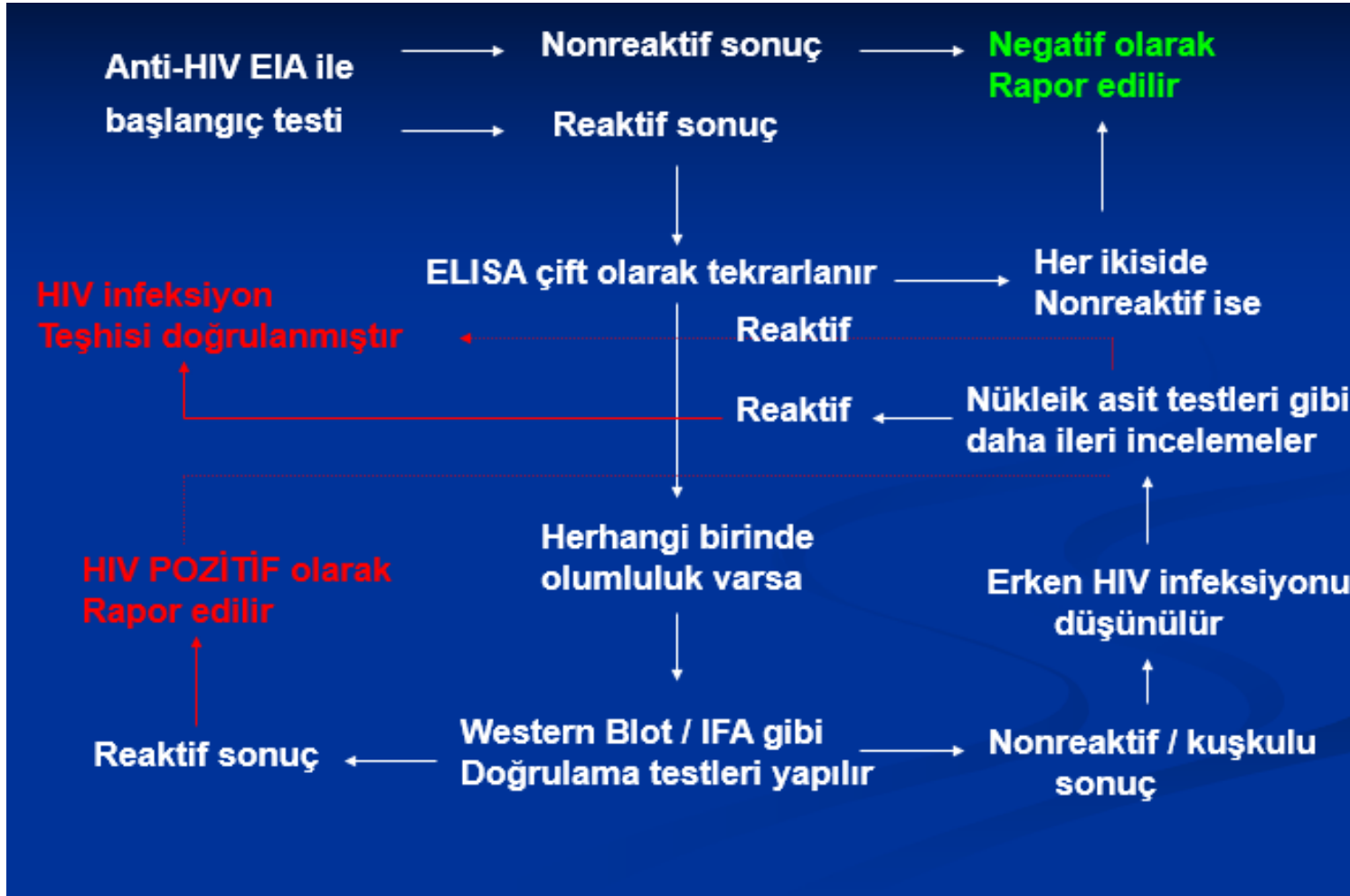
QiÇS: laborator diaqnoz



- Skrining testlər
- Təsdiqedici testlər



QiÇS: laborator diaqnoz (CDC)



HİV/AIDS Müalicəsi, Profilaktika problemləri



- Antiretrovirus Müalicəyə Başlamaq və Davam etmək
- Antiretrovirus müalicə İİV infeksiyasını demək olar ki, eyni dərəcədə ölümcül infeksiyadan idarə oluna bilən xroniki vəziyyətə çevirdi.
- Diaqnozdan sonra mümkün qədər tez gündəlik antiretrovirus terapiyaya başlamaq və müalicəni davam etdirmək İİV-i nəzarət altında saxlamaq üçün vacibdir ki, bu da fərdi sağlamlıq üçün faydalıdır və HİV-in başqalarına ötürülməsinin qarşısını alır.
 - CCR5 antaqonisti
 - Fusion inhibitoru
 - İnteqrasiya Strand Transfer inhibitoru (INSTI)
 - Həyat dövrü
 - Nükleozid olmayan tərs transkriptaza inhibitoru (NNRTI)
 - Nukleozid Əks Transkriptaza İnhibitoru (NRTI)
 - Post-qoşma inhibitoru
 - Proteaz inhibitoru (PI)





Onkogen viruslar

Onkogen viruslar

DNT tərkipli

**Papillomaviridae
Polioviridae
Adenoviridae
Hepadnoviridae
Poksviridae
Herpesviridae**

RNT tərkipli

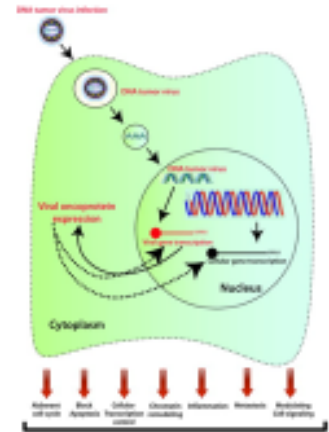
**HTLV-1
HTLV-2
İİV-1
İİV-2**

Onkogen viruslar

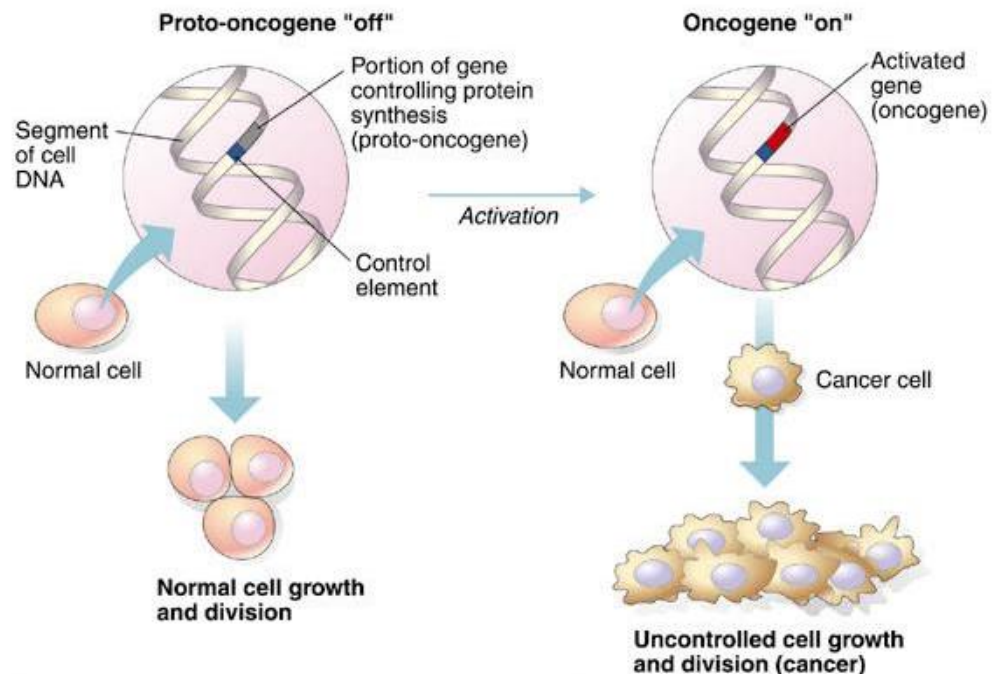
- Onkogen viruslar normal hüceyrələrin transformasiyasını törədərək heyvanlarda, eləcə də insanlarda müxtəlif şişlərin inkişafına səbəb olurlar.
- Onkogenezdə, yəni hüceyrələrin şiş transformasiyasında virusların etioloji rolu ilk dəfə 1910-cu ildə **P.Raus** tərəfindən toyuqların sarkomasi təmsalında nümayiş etdirilmişdir.
- 1946-cı ildə **L.A.Zilber** «Bəd xassəli şişlərin mənşəyinin virus nəzəriyyəsi»ndə şişlərin mənşəyinin virusogenetik nəzəriyyəsini irəli sürmüşdür.
- Bu nəzəriyyəyə əsasən hüceyrənin şiş transformasiyası üçün virus genomunun sahib hüceyrənin xromosomuna integrasiyası vacibdir.

Virus onkogenezinin mexanizmi

- İnsan və heyvan orqanizmlərinin bütün hüceyrələrinin genomunda olan **onkogenlər** (*onc-genlər*) hüceyrənin onkogen transformasiyasını təmin edən proteinləri kodlaşdırır. Normal sağlam hüceyrələrdə bu onkogenlər qeyri-fəal vəziyyətdə – **proto-onkogen** formasında olur.
- Müxtəlif mutagen amillər – kimyəvi amillər, şüalar, eləcə də onkogen viruslar proto-onkogenləri fəallaşdıraraq onkogen transformasiyaya səbəb olur.
- DNT-provirusun hüceyrə genomuna daxil olması *onc-genin* fəallaşmasına səbəb olur, bu isə hüceyrənin transformasiyası ilə nəticələnir.



- Hüceyrələrdəki **şiş supressiyaedici genlərin** (*antionkogenlərin*) mutasiyası, yaxud bu genlərin kodlaşdırdığı zülalaların birləşdirilməsi, yaxud blokadası.
- Rb geni** (ingiliscə, *retinoblastome*) normal halda hüceyrələrin proliferasiyasına nəzarət edir, mutasiyaya uğradığı təqdirdə retinoblastoma (gözün torlu qışasından inkişaf edən şiş) müşahidə edilir. İnsanın papilomavirusları və SV40 virusu Rb geni ilə kodlaşdırılan zülalı birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir.
- p53 geni** şiş inkişafını supressiya edən zülalın (p53 zülalının) sintezini kodlaşdırır. İnsanın papilomavirusları p53 zülalını birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir. Xərçəng xəstələrinin yarısından çoxunun şiş hüceyrələrində p53 geninin mutasiyası müşahidə edilir.

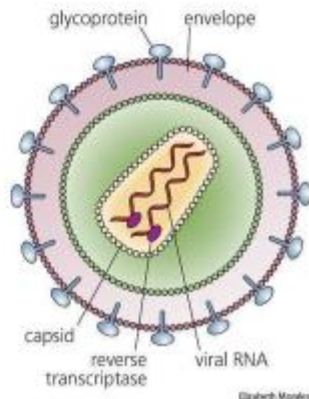


DNT tərkibli onkogen viruslar

- **Poxviridae fəsiləsindən** olan kontagioz mollusk virusu sifətin, boyunun, göz qapaqlarının, cinsi orqanların dərisində eritematoz düyüncüklər törədir.
- **Herpesviridae fəsiləsi.** İnsanlarda onkogeneza 2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2), Epstein-Barr virusu (EBV) və insanın 8-ci tip herpes virusu (IHV-8) ilə əlaqəlidir.
- **2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2)** qadınlarda uşaqlıq boynu xərçənginin potensial törədicisidir.
- **Epstein-Barr virusu (EBV)** ilə Berkitt limfoması – Afrika ölkələrində uşaq və yeniyetmələrin əng nahiyyəsində müşahidə edilən şişlər əlaqələndirilir.
- **İnsanın 8-ci tip herpesvirusu - IHV-8** limfotrop virus olmaqla QIÇS xəstələrində Kapoş sarkoması, eləcə də damar şişləri törədir.
- **Adenoviridae fəsiləsi.** İnsanın bəzi adenovirusları, yenidöğulmuş qum siçanlarında sarkoma törədir və gəmirici hüceyrə kulturasını transformasiyaya uğradır. Adenovirusların insanlarda şiş törətmək qabiliyyəti haqqında məlumatlar yoxdur.

RNT tərkibli onkogen viruslar

- RNT tərkibli onkogen viruslar **Retroviridae fəsiləsinə** daxildirlər. Bu fəsiləyə daxil olan 7 cinsin əksər nümayəndələrində onkogenlik xüsusiyyəti vardır.
- RNT tərkibli onkogen viruslar mürəkkəb quruluşlu viruslardır. Virionlar çıxıntılara malik lipoproteid qışa ilə əhatə olunmuş özək hissədən təşkil olunmuşdur.
- Çıxıntıların ölçü və formalarına, eləcə də özəyin lokalizasiyasına görə viruslar 3 morfoloji tipə - B, C və D tiplərinə ayrılır.
- Əksər onkogen viruslar C tipinə aiddir. Bu tip balıqlar, sürünənlər, quşlar, məməlilər, o cümlədən insanlar arasında yayılmışdır. B tipinə siçanlarda süd vəzi xərçəngi törədən viruslar aiddir. Meymunların bəzi onkovirusları, eləcə də insanın immun çatışmazlıq virusu (IIV) D tipinə aiddir.



DNT tərkibli onkogen viruslar

- **Hepadnaviridae fəsiləsi (B hepatit virusu).** BHV qaraciyərin ilkin xərçəngini törədir. Şiş prosesi xroniki virus gəzdiricilərdə müşahidə olunur.
- **Papillomaviridae fəsiləsindən** olan viruslarının 100-dən artıq tipi məlumdur, bunların çoxu genital orqanlar nahiyyəsində, tənəffüs və həzm traktının selikli qişalarında, həmçinin dəridə xoşxassəli ziyillər, papilloma və kondilomalar törədir.
- **Polyomaviridae fəsiləsinə** insanda xəstəlik törədən iki virus - BK-virus və JC-virus (viruslar ilk dəfə alındıqları şəxslərin inisialları ilə adlandırılmışlar), eləcə də əntər meymunlarda kəskin vakuollaşdırıcı nefrit törədən meymun virusu (*Simian virus-40, SV-40*) daxildir. BK- və JC-viruslar T-antigen (latınca, *tumor* - şiş) kodlaşdırır və gəmiricilərin hüceyrələrində onkogen transformasiya, habelə yenidöğulmuş dağsiçanlarında şişlər törədir.

RNT tərkibli onkogen viruslar

- **Retroviridae fəsiləsinə** heyvanlarda şiş törədən təqribən 150 növ virus daxildir ki, onlardan ancaq 4 növü insanlarda şişlər törədir: HTLV-1, HTLV-2, IIV-1, IIV-2.
- **İnsanın T-limfotrop virusları (Human T-lymphotropic virus, HTLV)** *Retroviridae* fəsiləsinin *Deltaretrovirus* cinsinə daxildir. Əsasən CD4 limfositləri zədələyən bu virusların insanlarda şiş proseslərində etiooloji rolü sübut olunmuşdur.
- Bu viruslardan HTLV-1 T-hüceyrə leykozu, HTLV-2 isə tüklü-hüceyrə leykozu törədir.
- Hər iki virus transfuzion və transplasental yollarla ötürülür. Bu viruslarla törədilən xəstəliklər ləng inkişaf (gizli dövr 20 ilədək davam edir) və ölümlə nəticələnir.
- Infeksiyanın patogenezi və gedışı IIV-infeksiyasını xatırladır, belə ki, bu infeksiyada da immun sistem zədələnir. Xəstələrin qan zərdabında viruslara qarşı anticisimləri təyin etmək mümkündür.



Ləng virus infeksiyaları

Ləng (Yavaş) virus infeksiyaları



- Uzun inkubasiya dövrü
- Çox uzun müddət simptomlar yoxdur
- Müxtəlif simptomlar (xüsusilə nevroloji)
- Adətən yavaş-yavaş inkişaf edən ölümcül xəstəliklər

Yavaş virus infeksiyaları



- Törədicilər
 - Atipik viruslar
 - Atipik agentlər
 - Prionlar

Yavaş virus infeksiyaları



- **Viruslar**
 - SV40 bənzəri viruslar
 - BK və JC poliomavirusları
 - Proqressiv multifokal leykoensefalopatiya (PML)
 - Qızılca virusu
 - Yarıməkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)
 - Məxmərək (rubella) virusu
 - Proqressiv məxmərək panensefaliti (PRP)

BK və JCV virusları (polioma)



- BK və JC poliomavirusları papovaviruslar ailəsində təsnif edilir.
- 5.2 kbp cüt zəncirli DNT genomu
- Onlar insanlarda hemorragik sistit, sidik axarının stenozu, pnevmoniya və çoxlu orqan çatışmazlığı kimi ağır xəstəliklərə səbəb olur.

Proqressiv multifokal leykoensefalopatiya (PML)



- Törədici
- Polyoma virus ailəsi, SV40 kimi viruslar (BK və JC polyomavirusları)
- Proqressiv,
 - immun çatışmazlığı ilə tez-tez ölümcül olur
- Retrovirus terapiyası alan QİÇS xəstələri
- Tipik olaraq iltihablı deyil
- Demiyelinasiya (oligodendrositlər yoluxmuşdur)

Proqressiv multifokal leykoensefalopatiya (PML)

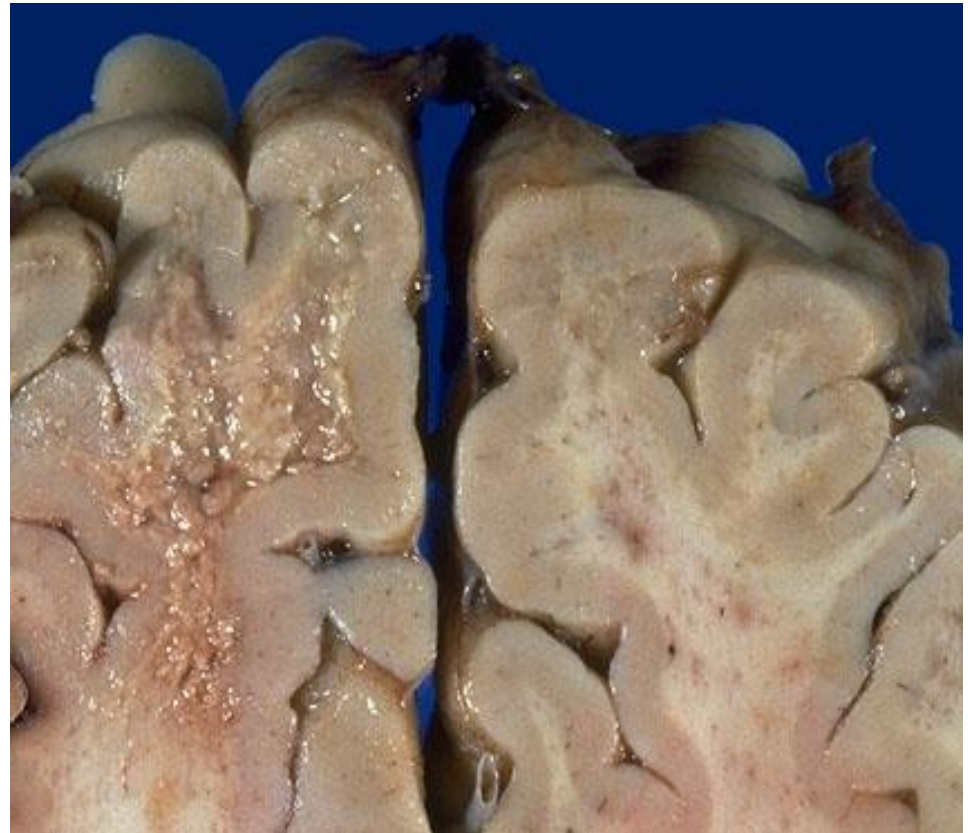


- Normal insanlarda nadir hallarda müşahidə olunsa da, xüsusilə hüceyrə immunitetinin zəifləməsi səbəbindən gec ağırlaşmadır
 - Xroniki leykemiya,
 - Hodking lenfoma,
 - Limfosarkoma
 - karsinomalı xəstələr
- MSS-də demyelinasiya ilə xarakterizə olunur
- Adətən 50-70 yaş arası olur
- Aldadıcı başlanğıc dövrü
- İnkubasiya dövrü 4-8 il
- Simptomların başlamasından 1-2 il sonra ölümə nəticələnir.

Proqressiv multifokal leykoensefalopatiya (PML)



- **Simptomlar**
 - Zəiflik
 - Nitq problemləri
 - Qavramada çətinlik
 - Baş ağrısı
 - Defekasiya problemləri
 - Görmə problemləri
 - Eşitmə itkisi
 - Epileptik tutmalar



Proqressiv multifokal leykoensefalopatiya (PML)



- Diaqnoz
 - Serum və BOM-da JC viruslarına qarşı anticişim titrinin artması,
 - Beyin biopsiyasında immunofluoressensiya üsulu ilə spesifik antigenlərin təyini
 - Viral hissəcikləri elektron mikroskopla vizuallaşdırmaqla aşkar edilir.

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- **Səbəb:** Paramiksoviruslar ailəsinin Morbillivirus cinsinə aid olan **qızılca virusu**.
- SPE və qızılca virusu arasındakı əlaqə ilk dəfə 1969-cu ildə müəyyən edilmişdir; Sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, bu klinik mənzərə zərf zülallarını (H, F, M) kodlayan genlərdə mutasiyaları olan qüsurlu qızılca virusu suşlarından qaynaqlanır.
- Qızılca virusu ilə erkən təmas risk faktoru kimi tanınır.
- Bu, qızılcaya qarşı peyvənd olunmamış, peyvənd olunsada kifayət qədər immunitet əldə etməyən və ya peyvənddən əvvəl qızılca keçirmiş uşaqlarda baş verir.

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- Təməşdan 1-10 il sonra baş verir
- Vaksinin SSPE-nin inkişafını önlədiyi bildirilmişdir
- Uşaqlarda və yeniyetmələrdə olur
 - Yavaş, progressiv və ölümcül
 - İltihab ilə xarakterizə olunur
 - Nadir nevroloji xəstəlik (7-70 / 1.000.000)

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- Bu, yavaş-yavaş irəliləyən, demensiya, motor disfunksiyaları, qıcolmalar və epileptik tutmalarla müşayiət olunan ölümcül bir xəstəlikdir.
- İlk dəfə 1933-cü ildə Dawson tərəfindən şəxsiyyət dəyişikliyi, qol və ayaqların titrəməsi və progressiv yaddaş pozğunluğu olan 16 yaşlı bir xəstədə təsvir edilmişdir.

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- Xəstəliyin törədicisi **qüsurlu** qızılca virusu hesab olunur.
- Başqa sözlə desək, onun qızılca virusu ilə əlaqəli olduğu, amma tam olaraq ona bənzəmədiyi məlum olub.
- Virusun M (H və F) zülallarının strukturunda fərqlilik olduğu müəyyən edilib.
- Müvafiq olaraq, digər qızılca virusları hüceyrədən tumurcuqlanma ilə çoxaldığı halda, SSPE virusunda tumurcuqlanma müşahidə edilməmişdir.

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- Virusun çoxalmasının və viral davamlılığın qarşısının alınması mexanizmi tam aydınlaşdırılmamışdır.
- İlkin qızılca infeksiyası çox vaxt ibtidai məktəb illərində əldə edilir.
- Sonra uzun bir inkubasiya dövrü var.
- İlkin qızılca infeksiyasından 2-20 il sonra baş verir.
- Xəstələrdə zehni geriləmə, nitqdə çətinlik, görmə pozğunluğu, ataksiya, qıcolma və iflic müşahidə edilir.
- Onlar adətən klinik əlamətlərin başlanmasından 1-2 il sonra ölümə nəticələnir.
- Belə xəstələrin qanında və BOM-da IgG tipli qızılca anticisimlərinin yüksək titrləri olur.

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- SSPE-də beyindən izolə olunmuş virus morfoloji cəhətdən qızılca virusudur.
- Ancaq bəzi antigenik xüsusiyyətlər fərqlidir.
- Diaqnoz üçün qanda və CSF-də komplement və ELISA ilə qızılcaya qarşı yüksək səviyyəli anticisimlərin aşkarlanması kifayətdir.
- Beyin biopsiyası nüvədaxili inklüzyon cisimlərini aşkar edir.
- Beyində flüoresan mikroskop və elektron mikroskopla edilən müayinələrdə qızılca virusuna bənzər nukleokapsid quruluşlar görülür.
- Bütün SSPE xəstələrinin anamnezində əvvəllər qızılca infeksiyası (və ya qızılca peyvəndi???) olduğu müşahidə edilir.
- Onun yer üzündə rastgəlmə tezliyi 300.000-də 1-dir.

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- **Törədicisi:** Toqavirus fəsiləsi, rubrivirus cinsinə daxildir
- Rubella virusu (Zərflənmiş RNT)
- Yalnız bir antigen növü və digər fəsilə üzvləri ilə çarpaz reaksiya vermir.
- Proqressiv məxmərək panensefaliti
- İltihabi xəstəlikdir

Yarımkəskin sklerozlaşan panensefalit (SSPE)



- Qalıcı rubella virus infeksiyası və ya yenidən aktivləşmə nəticəsində baş verdiyi hesab olunur.
- Anadangəlmə məxmərək və ya virusla erkən infeksiya
- Qızılıca olduğu kimi, 1-5 ildən sonra ölümlə başa çatır.
- Bildirilən 20 hadisənin hamısı 6-15 yaşlı kişilərdir.
- SSPE kimi məktəbdə zəif performansla başlayaraq başlayaraq, ağ və boz maddədə nekroz və gliozla bitir.
- Müalicəsi yoxdur.
- Bəzi hallarda Katarakt və mikrosefaliya kimi anadangəlmə rubella simptomları yaranır



Prion infeksiyaları

Prionlar



- Yoluxa bilən **süngərvari ensefalopatiyanın (TSE)** səbəbidir.
- Beyin qabığında və beyincikdə böyük vakuolların meydana çıxması ilə əlaqədar olaraq **Sponqioform Ensefalopatiya** adlanır.

Prionlar



- İnsanlarda üç, heyvanlarda dörd yoluxucu xəstəliyin törədicisidir.
- **Heyvanlarda TSE (prion xəstəlikləri).**
 - Scrapie (qoyun və keçi)
 - Transmissiv mink ensefalopatiyası (mink)
 - Xroniki arıqlama xəstəliyi (CWD) (maral)
 - Süngər formalı ensefalopatiya (BSE) (mal-qara)
 - Pişik süngər ensefalopatiyası (pişiklər)

Prionlar



- İnsanlarda TSE (prion xəstəlikləri)
 - **1- Sporadik**
 - a) Creutzfeldt-Jakob xəstəliyi (sCJD)
 - b) Sporadik ölümcül yuxusuzluq
 - **2- İrsi**
 - a) Ailəvi Creutzfeldt-Jakob xəstəliyi (fCJD)
 - b) Ölümcül ailə yuxusuzluğu (FFI)
 - c) Gerstmann-Sträussler-Scheinker xəstəliyi
 - **3-Qazanılmış**
 - a) Yatrogenik Creutzfeldt-Jakob xəstəliyi
 - b) İnfeksiyon
 - c) Kuru
 - d) Yeni variant Creutzfeldt- Jakob xəstəlik (vCJD)

Prionlar



- Hamısında təxminən oxşar klinik və histopatoloji simptomlar var.
- Səbəb Prion adlı infeksiya protein quruluşudur.
- Uzun bir inkubasiya dövrü var.
- Bu, çox yavaş irəliləyən bir xəstəlikdir.
- Patoloji simptomlar tək orqan sistemi ilə məhdudlaşır.
- **Hamısı ölümcüldür.**

Prion proteinləri



- 50 nm-dən kiçik filtrlərdən keçə bilirlər.
- Canlı hüceyrələrə ehtiyacı var.
 - Enerji sintezi və zülal sintezi mexanizmləri,
 - Nuklein turşuları yoxdur.

Prion proteinləri



- **Prion protein iki izoform olaraq mövcuddur.**
 - a) Normal hüceyrə forması (**PrPc**)
 - b) Anormal yoluxucu forma (**PrPsc**)
- **Yoluxucu forma proteazalara davamlı xüsusiyyət qazanır.**

Prion proteinləri



- Sekvenləşdirmə araşdırmaları nəticəsində PrP adlı 771 nukleotiddən (257 aa) ibarət kiçik bir gen klonlaşdırıldı.
- Bu gün məlumdur ki, **PrP geni** TSE-nin patogenevizində fundamental rol oynayır.
- İnsanlarda bu gen 20-ci xromosomun qısa qolunda yerləşir.

Prion proteinləri



- Ailəvi **spongiform ensefalopatiyalarda** iki mutasiya ən çox rast gəlinir, bunlar;
 - 1-102-ci kodon (pro-leu)
 - 2- 200-cü kodon (glu-lys) nöqtə mutasiyalarıdır.
- Kodon 102-də mutasiya GSS-nin əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır.

Prion proteinləri



- Kodon 200-dəki mutasiya fCJD ilə bağlıdır.
- FFI-də isə mutasiya kodon 178-də (asp-asn) görülür.
- fCJD olan bəzi xəstələrdə 178-ci kodonda da mutasiya var.
- Kodon 129, PrP-ni FFI və fCJD olan xəstələrdən fərqləndirmək üçün istifadə olunur.

Prion proteinləri



- FFI olan xəstələrdə kodon 129-da **val** var.
- fCJD olan xəstələrdə kodon 129-da **met** rast gəlinir.
- CJD olan bəzi xəstələrdə heterozigotluq aşkar edilmişdir.
- Val homozigotluğu iCJD olan bəzi xəstələrdə 129-cu kodonda da aşkar edilmişdir.

Prion proteinləri



- Bu genin 129-cu kodonunda met/val pleomorfizmi xəstəliyə həssaslıqla əlaqələndirilir.
- vCJD olan bütün xəstələrdə sporadik halların 79%-də metionin homozigotluğu var.
- Bu genin ümumi populyasiyada tezliyi
- 37% təşkil edir.

Prion proteinləri



- PrP geni bir çox hüceyrədə ekspressiya olunan 35 kDa membranla əlaqəli qlikoproteini kodlayır.
- Zülal əsasən qlikoinositol fosfolipid uzantıları ilə membrana bağlanan neyron səthlərində olur.

Prion proteinləri



- Dəqiq funksiyası məlum olmasa da;
 - sinaptik funksiyaya malikdir,
- Mis ionlarının hüceyrə membranı vasitəsilə daşınması ilə əlaqəli olduğu düşünülür.
- Proteazlara qarşı həssasdır.

Prion proteinləri



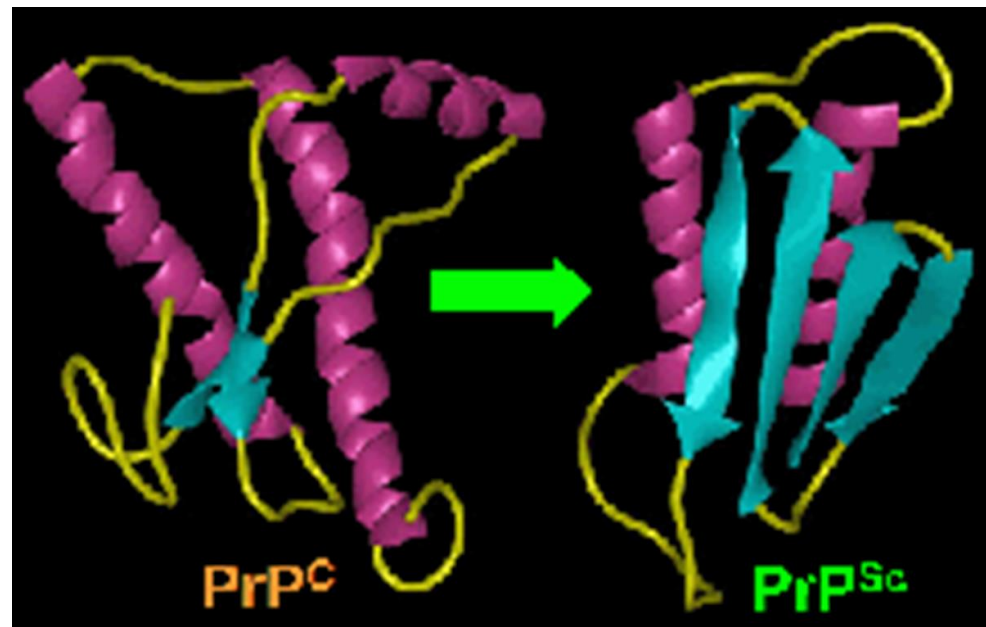
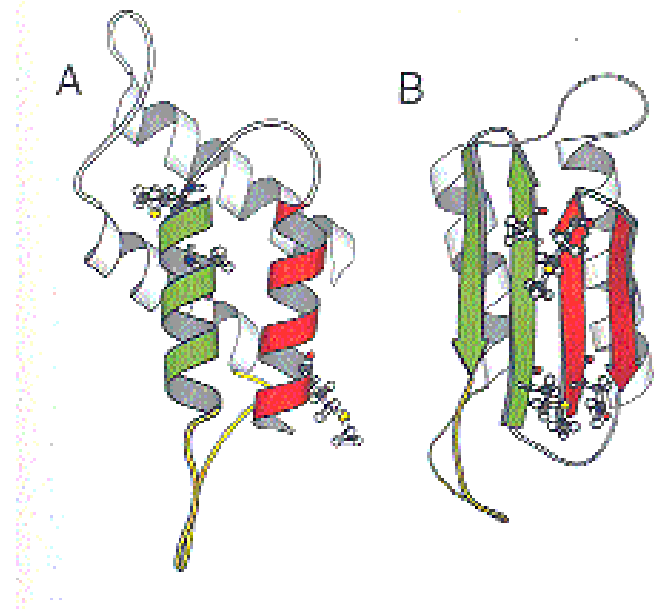
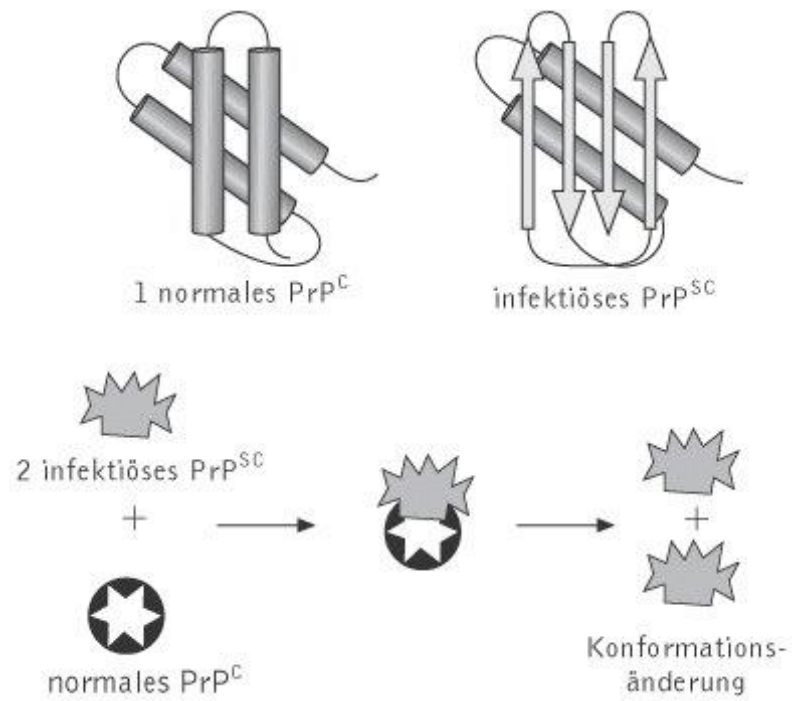
- Yoluxucu forma proteazlara davamlı xüsusiyyətlər əldə edir.
- Buna PrPres deyilir.
- İlk dəfə scrapie infeksiyalarında göstərildiyi üçün PrPsc də adlanır.
- Hüceyrə forması 43% alfa spiral ehtiva edir, beta vərəqi yoxdur.

Prion proteinləri



- PrPc-də 4 alfa spiral strukturundan ikisi
- PrPsc-də beta hesabatına çevrilir.
- Mübadilə normal prion və yoluxucu prion arasındakı əlaqə ilə başlayır.
- Yoluxucu priona çevrildikdən sonra normal formasına qayıda bilmir.
- Ətrafındakı normal prion zülallarına təsir edərək zəncirvari reaksiyaya başlayır.

Prion proteinləri



Prion proteinləri



- Toxumanın zədələnməsi PrPsc-nin kumulyativ yığılması nəticəsində baş verir.
- İltihabi reaksiya, immun cavab və interferon reaksiyası ev sahibində görünmür.
- Bu, prionların B və T limfositlərinin funksiyalarına stimullaşdırıcı təsir göstərmədiyini göstərir.

Prion proteinləri



- Xəstəlik zamanı anticişim reaksiyası baş vermir.
- Sahibin immunosuppressiv olub-olmaması xəstəliyin patogenezinə təsir göstərmir.



Prion proteinləri



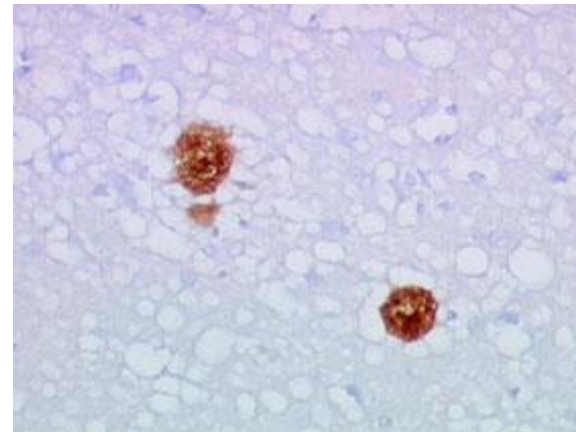
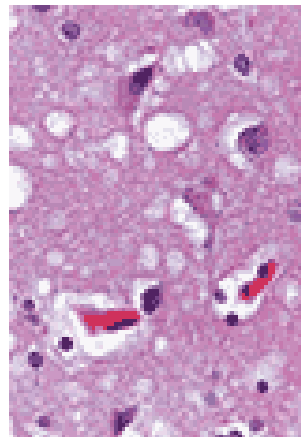
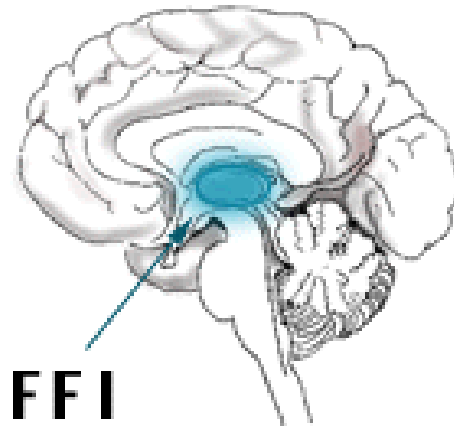
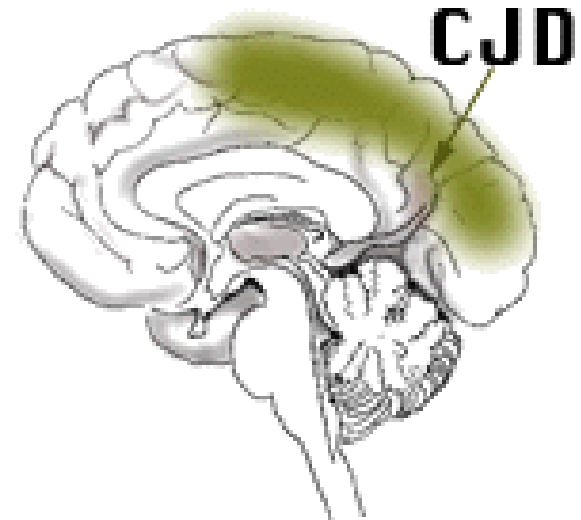
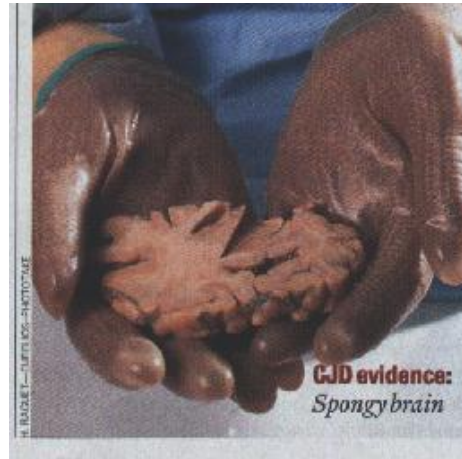
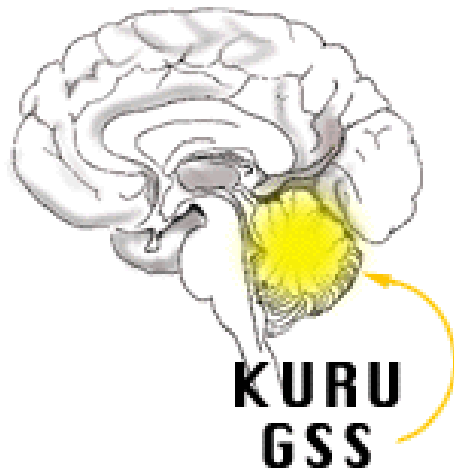
- Standart inaktivasiya üsullarına davamlıdırlar.
- Bunlar:
 - Formaldehid
 - Beta-propiolakton
 - Etanol
 - Proteazlar
 - İonlaşdırıcı şüalanma

Prion proteinləri



- Prionlar dörd saat yarım ərzində 132°C-də avtoklavlama yolu ilə təsirsiz hala gətirilə bilər.
- Bundan əlavə - fenol
 - Guanidinium izotiosiyanat
 - NaOH (2M və ya daha yüksək)
 - Natrium hipoxlorid (5,25%) ilə təsirsiz hala gətirilə bilər.

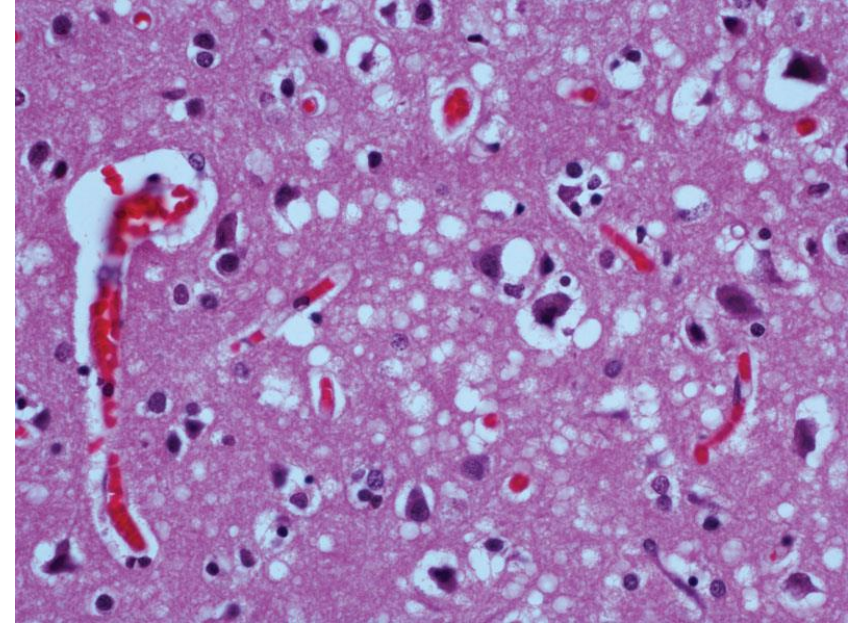
Prion proteinləri



Prion xəstəliklərinin diaqnozu



- Prion xəstəliklərinin diaqnozu beyindən hazırlanmış kəsiklərin histoloji müayinəsi əsasında qoyulur.
- Prion patologiyası zamanı beyində süngərvari dəyişikliklər, astrositoz (qlioz), amiloidoz aşkar edilir.
- Amiloid sahələr Konqo qırmızısı ilə boyamaqla aşkar edilir.
- İltihabi dəyişikliklər xarakter deyil.





TƏŞƏKKÜRLƏR