

III. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

4-6 EYLÜL 2026

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Viral Zorluklar

Dr Ayşe KAYA

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



Olgu- 1

- 47 Y, erkek hasta, Behçet hastalığı
- AML- M5 → Eylül 2024
 - Ekim 2024 remisyon
 - Şubat 2025'te **relaps**
 - FLAG-IDA ile yeniden remisyon sağlanıyor
 - **Mayıs 2025'te** 10/12 uyumlu akraba dışı donörden miyeloablative A-HKHN
- Haziran 2025 **akut cilt GVHH (grade 1), GIS GVHH (grade 2)**
 - Steroid → prolactin- C → ruxsolitinib
 - Siklosporin A → MMF
- Yüksek relaps riski nedeni ile Şubat 2026 azasitidin başlanmış



İnvaziv aspergillozis



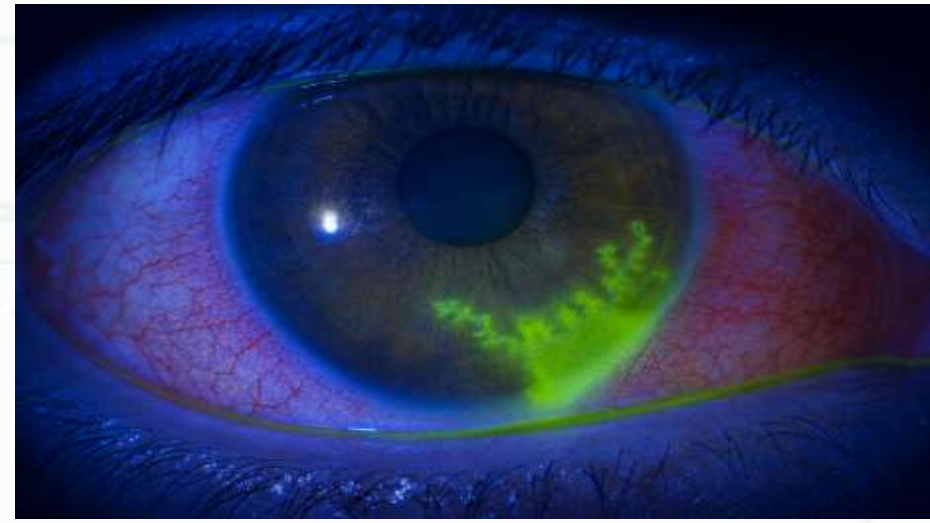
Olgu- 1

- Nakil 1. yılda (Nisan 2026)
 - Kemik iliğinde morfolojik remisyon, %100 donör kimerizmi, akım sitometriyle MRD 1/10.000
- **Haziran 2026**'da nakil sonrası 13.ay AML relapsı
 - Kemik iliğinde blast >%20,
 - ARA-C+ETOPOSİD (kurtarma tedavisi) → yanıtı olmasa nedeni ile 20.07.2026'da CLIA-VEN (kladribin, idarubisin, yüksek doz sitarabin (ARA-C) ve venetoklaks



Olgu- 1

- ✓ Asiklovir ve posakonazol profilaksisi
- ✓ 04.07.2026 Kİ-KDE, kateter giriş yeri enfeksiyonu
- ✓ 26.07.2026 FEN, meropenem başlanıyor
 - ✓ Meropenem 4. günde ateş devam etmesi üzerine SVK çekiliyor



- ✓ Meropenem 7. gün ateş +, konjonktivada kızarıklık
- ✓ 03.08.2026 sağ gözde kızarıklık, batma, bulanık görme
- ✓ 04.08.2026 görme kaybında artış

Görme keskinliği, bilinen refraktif kusura bağlı olarak her iki gözde 0,6
Kornea saydam, limbus düzeyinde 2x2 mm epitel defekti

Sağ görme 2,5 m parmak saymaya düştü (0,1);
konjonktival hiperemi, inferotemporal 4x3 mm epitel defekti ve santrale uzanan **dendritiform görünüm**; endotel ve fundus tutulumu yok

- ✓ 10/08/2026 ateş yanıtı +



Asiklovir 3 x 5 mg/kg İV

Olgu- 1

- Asiklovir 9.gün; görme keskinliği 0,4, nazalde sınırlı 3×2 mm düzensiz, hipertrofik epitel
- Asiklovir 20.gün; görme keskinliği 0,4, epitel defekti tamamen kapanmış, rezidüel korneal haze +



HSV epidemiyoloji

- Oküler HSV enfeksiyonu insidans; 11,8/ 100bin
- HSV keratiti insidansı; 9,2/ 100bin
- Gelişmiş ülkelerde enfeksiyöz korneal görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir
- HSV gelişen vakaların <%5 görülür



HSV epidemiyolojisi

- A-HKHN yapılan 430 hasta, 13 virüs ile gelişen enfeksiyonlar açısından 1 yıl takip
- 744 viral enfeksiyon

	N=430
≥1 viral enfeksiyon	%85
≥2 viral enfeksiyon	%57
≥3 viral enfeksiyon	%24

Virus	Detectable viremia (above detectable level)	Time to first detection
		(days)
	N (%)	Median (IQR)
CMV	238 (55.3%)	28 [12, 39]
EBV	221 (51.4%)	53 [39, 89]
BKV	88 (20.5%)	44 [18, 70]
HRV/ENT	76 (17.7%)	72 [28, 176]
HHV-6	22 (5.1%)	27 [20, 30]
RSV	19 (4.4%)	129 [94, 200]
HPIV	17 (4.0%)	181 [108, 310]
Influenza A	14 (1.6%)	266 [99, 314]
HSV	12 (3.3%)	103 [97, 189]
Influenza B	12 (3.3%)	100 [54, 146]
HMPV	10 (2.3%)	220 [103, 260]
ADV	8 (1.9%)	142 [112, 193]
VZV	7 (1.6%)	100 [95, 103]

Klinik

HSV-1 asemptomatik enfeksiyon; %80

Arch Fam Med 1995; 4:228.

- Asemptomatik
- Oral tutulum
 - Gingivostomatit, farenjit, uçuk (reaktivasyon)
- Genital enfeksiyon
- Deri enfeksiyonu:
 - Herpes fasiyalis, Herpetik dolama, Herpes gladiatorum, Erythema multiforme, Egzema herpetikum
- Göz tutulumu
 - Keratit, akut retinal nekroz, konjonktivit ve blefarit, koryoretinit
- Ağır klinik tablolar
 - Nörolojik sendromlar: Ensefalit, aseptik menenjit, Bell paralizi
 - Hepatit
 - Solunum yolu enfeksiyonları
 - HSV özofajiti



İmmünsuprese hastalarda klinik

- Sıklıkla reaktivasyon nedeni ile gelişir
- Klinik
 - Atipik görünüm
 - Daha derin deri katmanlarına yayılabilir
 - Doku nekrozuna yol açabilir
 - Yaygın mukokutanöz tutulum yapabilir
 - Kronik ve tekrarlayan ülserlere neden olabilir
 - Rekürrensler; daha sık, daha yaygın ve daha uzun süreli
 - Viral saçılım daha uzun sürer
 - Komplikasyonlar ve organ tutulumları daha sık

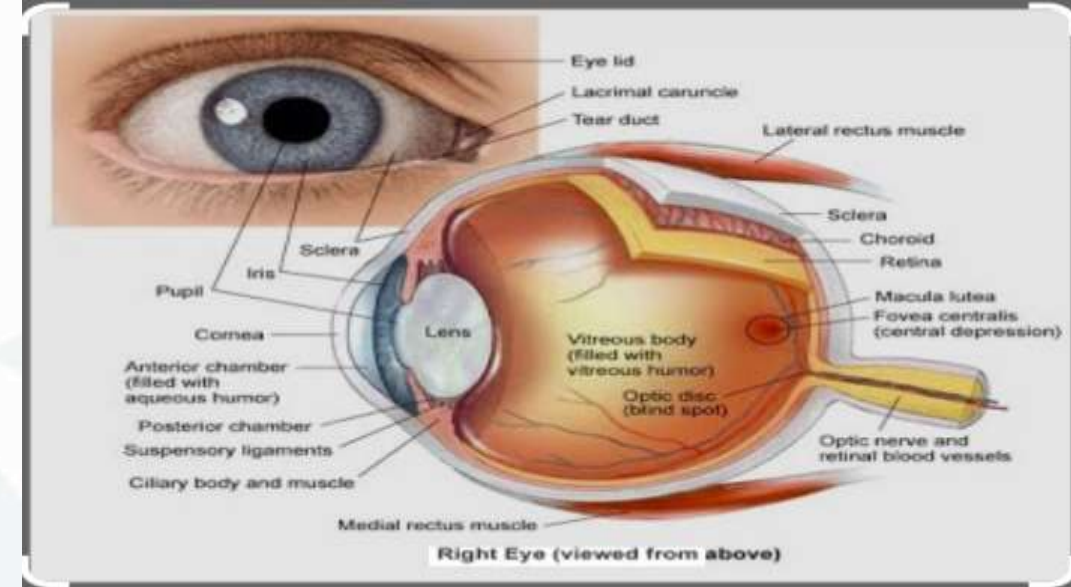


J HIV Ther 2004; 9:14.
Arch Dermatol 1999; 135:1393.
Clin Infect Dis 2003; 37:1527.
Int J STD AIDS 2005; 16:175.
Eur Neurol 2005; 53:179.
Am J Med 1992; 92:30S.

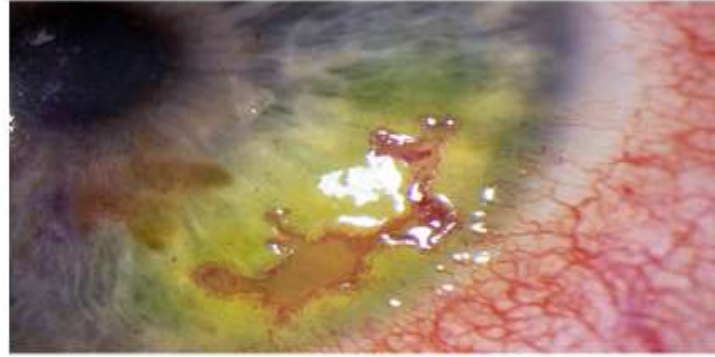
Klinik - Göz tutulumu

- Tek taraflı (%1-12 vaka bilateral)
- Görme kaybı, körlük gelişebilir
- HSV-1'in
 - En yaygın göz tutulumu keratit
 - En ciddi göz tutulumu akut retinal nekroz

- Keratit ∞
- Akut retinal nekroz ☠
- Konjonktivit ve blefarit
- Koryoretinit



1. Keratit



- ✓ Epitelyal keratit
- ✓ Stromal keratit ve endotelit
- ✓ Nekrotizan stromal keratit

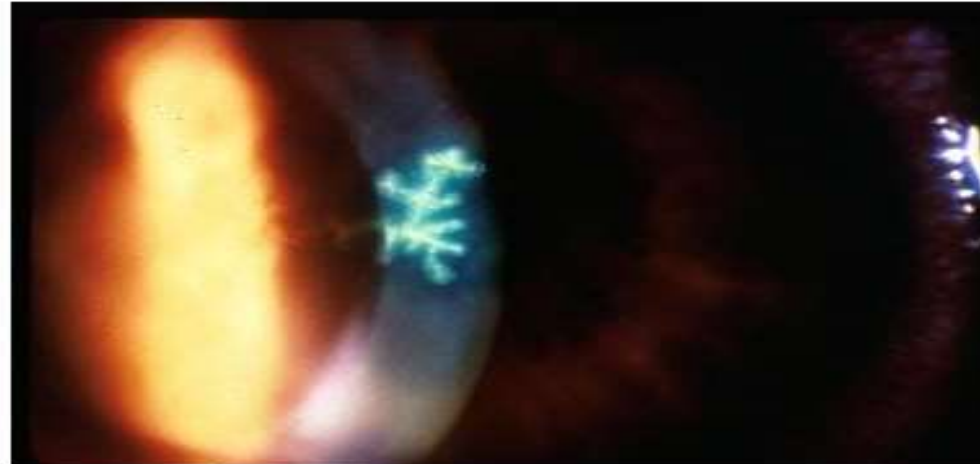
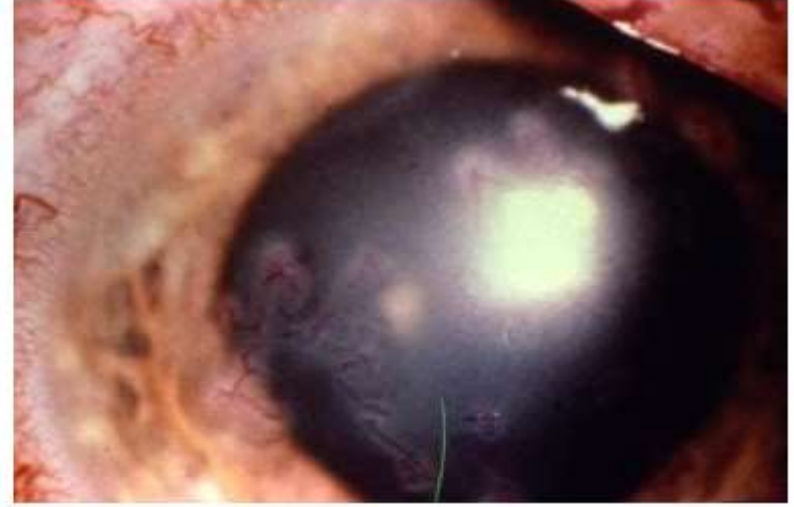
- Reaktivasyon ∞
- Akut başlangıç,
 - Ağrı, bulanık görme ve sulu akıntı, fotofobi, göz kızarıklığı
- Fizik muayenede
 - Kemozis, konjonktivit, kornea duyarlılığında azalma ve korneada karakteristik dendritik lezyonlar

- Patofizyoloji;
 - Aktif enfeksiyon
 - Aktif enfeksiyonun yol açtığı inflamasyon
 - Geçirilmiş enfeksiyona karşı gelişen immün reaksiyon



Tanı

- Göz tutulumu
 - Klinik olarak tanı konur
 - Yarıık lamba ile oftalmatolojik muayene
 - Dendritik lezyonlar, coğrafi ülserler
 - Kornea duyusunda azalma
 - Göz içi sıvısından PCR testi, akut retinal nekroz tanısını doğrulamaya yardımcı olabilir
 - Kantitatif PCR; görme keskinliği açısından prognostik değeri ile ilgili araştırmalar mevcut



Oküler enfeksiyon Komplikasyonlar

Ayırıcı tanı

- Astigmatizm
- Kornea opaklaşması
- Kornea perforasyonu
- Sekonder enfeksiyon
- Körlük
- Herpes zoster göz tutulumu (dendritik lezyon yapar)
- İlaçlardan kaynaklanan epitel toksisitesi
- Acanthamoeba keratiti
- Kontakt lens komplikasyonları
- Kornea grefti rejeksiyonu
- Keratokonjunktivitis sikka (kuru göz hastalığı)
- Oküler sifiliz
- Stafilokokal marjinal kornea ülseri
- Nörotrofik keratit



HSV epitelyal/ dendritik keratit- Tedavi

- Amaç,
 - Hastalığın seyrini kısaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak ve viral replikasyonu kontrol etmek
- Sistemik ve topikal antiviraller,
 - Benzer etkinlikte
 - Kullanım kolaylığı ve kornea epiteline yönelik toksisiteyi önlemek amacı ile sistemik tedavi tercih edilir
- Debridman, kornea epitelinin nazıkçe silinmesi şeklinde,
 - Göz hekimi kararı ile uygulanabilir
- Steroid tedavisi önerilmez **X**

Topikal ve sistemik tedavi rutin kombine kullanımı önerilmez

Asiklovir	5 x 400 mg tb
Valasiklovir	2 x 1000 mg tb

Süre: 5-10 gün



HSV epitelyal/ dendritik keratiti- Tedavi

- Topikal tedavi
 - Gansiklovir ve asiklovir; etkinliđi benzer, gansiklovir toksisitesi daha düşük
 - %0,15 gansiklovir jel
 - Günde 5 kez, epitel iyileşene kadar,
 - Günde 3 kez, 1 hafta daha
 - %3 asiklovir oftalmik pomad
 - Günde 5 kez, kornea lezyonu iyileştikten sonra 3 gün daha
 - %1 trifluridin göz damlası,
 - İki saatte bir olacak şekilde, günde 8-9 kez, ~ 2 hafta
- Topikal antiviral tedavi süresi epitelizasyon sonrası 1 hafta daha



HSV immün stromal keratit- Tedavisi

Topikal steroid + antiviral tedavi

- %1'lik prednizolon asetat/ %0,1'lik deksametazon/ %0,5' lik loteprednol süspansiyonu;
 - Günde 4 kez, yanıtaya göre 10 haftada azaltılarak kesilir (aylar)
- Antiviral tedavi (topikal/ sistemik)
 - Steroid tedavisi süresince, epitelyal keratit ile aynı dozlarda
- Cerrahi- kornea nakli (nadir)
 - Skar nedeni ile görme kaybı gelişen hastalarda
 - Başarı %40, nakil sonrası günlük baskılayıcı tedavi verilir

Asiklovir	5 x 400 mg tb
-----------	---------------

Valasiklovir	2 x 1000 mg tb
--------------	----------------

Steroid süresince sonra profilaksiye geçilir



Olgu- 2

- 60 yaş kadın hasta
- 2022 yılında MDS tanısı
- 04.10.2024 haploidentik A-HKHN
 - Mart 2025 GIS GVHH
 - Haziran 2025 cilt, oral GVHH
 - Eylül 2025 AC GVHH
 - Asiklovir profilaksisi altında

- Kasım 2025, sağ gözde HSV epitelyal keratiti
- Asiklovir İV 14 gün



Temmuz 2026 sağ kornea santralinde dendritik lezyon

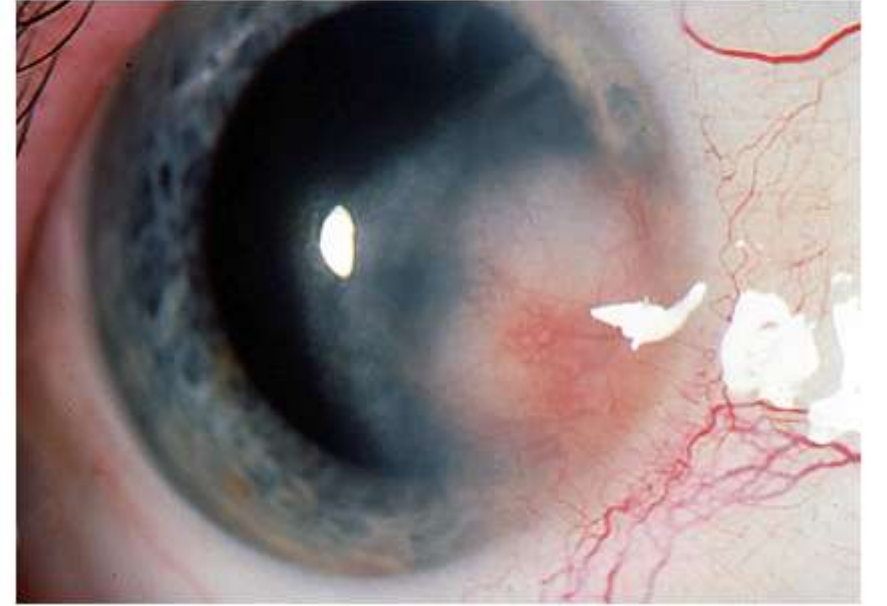
- Ocak 2026 ocüler GVHH
 - Sistemik immünsupresif tedavilere ek olarak siklosporin damla



Klinik- Göz tutulumu

	Rekürrens oranı (%)
İlk 1 yılda	9,6
2. yılda	22,9
5. yılda	40
10. yılda	67

%25- 50



- Risk faktörleri

- Ultraviyole lazer tedavisi, UV maruziyeti
- Topikal göz ilaçları (epinefrin, beta blokerler, prostaglandinler, glukokortikoidler)
- Travma, göz ameliyatı

- Rekürren göz tutulumu,
- Korneal stroma tutulumu ve skarlaşma sonucu körlükle sonuçlanabilir



Rekürren HSV-1 göz enfeksiyonu tedavisi ve profilaksisi

- Tedavi primer enfeksiyon ile aynı
- Sık tekrarlayan (≥ 2 keratit/yıl) ya da **stromal keratit olan** ya da **korneal skarlaşma, görme kaybı riski olanlarda**
 - Valasiklovir veya asiklovir ile **oral supresif antiviral tedavi** önerilir

Asiklovir	2 x 400 mg tb
Valasiklovir	1 x 500 mg tb
Süre	≥ 1 yıl

- Supresif tedavi nüksleri önler
 - İmmünkompetan 703 hastada profilaksi ile
 - Oküler rekürrens %31'den %19'a,
 - Stromal rekürrens %28'den %14'e gerilemiş

Arch Ophthalmol 2003; 121:108.
Arch Ophthalmol 2000; 118:1030.
N Engl J Med 1998; 339:300.
Arch Ophthalmol 2003; 121:1702.
Am J Ophthalmol 2007; 144:547.



HSV göz enfeksiyonu- Takip

- Tedavi takibinde,
 - Haftalık göz muayenesi
- Tekrarlayan hastalığı, stromal keratiti olan hastalar
 - Yılda bir göz muayenesi



HSV göz tutulumu

- Tedavi yanıtı
 - Bir haftada tedavi yanıtı gelişir
 - İki hafta içinde tam iyileşme beklenir
- 2-3 haftadan sonra epitel iyileşmesinin başarısız olması halinde;
 1. Lokal tedavi alan hastada topikal ilaç toksisitesi
 2. Uyum/ emilim/ doz
 3. Nörotrofik keratopati
 4. Nadiren dirençli HSV suşu



İlaç direnci yaygınlığı

- Belirsizdir
- **Bağışıklık sistemi sağlam hastalar**
 - Son derece nadirdir
 - Epidemiyolojik araştırmalar, < %1
 - Tedavi yanıtı sızlığı görülmeyebilir, kendiliğinde iyileşme bildirilmiştir
- **İmmünsuprese hastalar**
 - İS sağlam hastalara göre
 - Daha yaygındır
 - Tedavi yanıtı sızlığı görülebilir

Asiklovir ile tedavi başarısızlığını mutlaka öngörmez

Clin Infect Dis 2004; 39 Suppl 5:S248.

Ann Intern Med 1986; 104:786.

Biochem Pharmacol 2022; 206:115322.

J Infect Dis 2005; 192:156.

Open Forum Infect Dis. 2026;13(7):ofag377.

	Asiklovir direnci
Genel İS popülasyon	% 4-7
HIV	%3,5-7
SOT	%2,5- 10
HKHN	%4-10,9
HKHN'li 104 refrakter mukokütanöz HSV, 2026	% 81,7
HKHN'li HSV enf olanlarda prevelans, review 2024	% 16,1

Biochem Pharmacol 2022; 206:115322.
Arch Intern Med 2003; 163:76.
J Infect Dis 2002; 186 Suppl 1:S40.
J Clin Virol 2005; 32:7.
J Clin Microbiol 2004; 42:242.
Clin Infect Dis 2025; 81:593.
Int J STD AIDS 2014; 25:676.
Rev Med Virol, 34: e2574.



İlaç direnci- TR

- 2003 yılında, KTÜ, 32 mukokütanöz HSV olan hastadan 24 HSV suşu, fenotipik asiklovir direnci sonucu:
 - %4.2 (1/24)
- Nöroblastom nedeni ile O-HKHN 3. ayında greft yetiştirilme ve BOS hazırlığı nedeniyle haploidentik A-HKHN alıcısı 6 yaş
 - Asiklovire dirençli fasiyal HSV-1 enfeksiyonu
 - Klinik yanıtsızlık
- 11 aylık HSV-1 ensefaliti
 - Asiklovir tedavisi
 - Yüksek doz asiklovirle klinik kötüleşme ve BOS HSV-1 pozitifliği
 - Yüksek doz asiklovirle tedavi edilmiş
- 12 yaşındaki hasta olgusu,
 - Tedavisi sırasında kötüleşme,
 - Tedavisi foskarnet eklenmesiyle klinik düzelme
 - BOS viral yük artışı gösterilememiş

Genotipik ya da fenotipik yöntem çalışılmamış
Direnç şüpheli olgular



İlaç direnci risk faktörleri

- İmmün baskılanmanın derecesi ve antiviral tedaviye maruziyetle ilişkilidir

- HIV (+);
 - Tekrarlayan HSV enfeksiyonu öyküsü
 - Yetersiz dozda asiklovir kullanımı
 - İyileşmeyen lezyon öyküsü
 - Düşük CD4 hücre sayısı

- HKHN;
 - Derin/uzamış immünsupresyon
 - Nüks
 - GVHH

- Genital/ mukokütanöz hastalığı olanlarda günlük baskılayıcı tedavi, asiklovir direnci riskini **artırdığı gösterilmemiştir**
- HKHN alıcılarında, uzun süreli günlük baskılayıcı asiklovir profilaksisi, kısa süreliye göre **direnç gelişiminde önleyici**

J Int Med Res. 1994;22 Suppl 1:24A–31A.

J Clin Microbiol. 2010;48:3496–3503.

J Infect Dis. 2007;196:266–270.

- 78 rekürren HSV keratiti olan hastada, **≥12 aylık asiklovir profilaksisi, asiklovire dirençli korneal izolat için bağımsız risk faktörü (OR 3,42; %95 GA: 1,32–8,87)**

J Infect Dis 2013; 208:1359.

Clin Infect Dis 2025; 81:593.

J Infect Dis 2007; 196:266.

J Infect Dis 1994; 169:1338.

İlaç dirençli HSV şüphesi- ne yapalım?

İlaç direncinden şüphelenildiğinde, direnç sonuçları çıkana kadar öncelikle yüksek doz İV asiklovir (3 x 10 mg/kg) tedavisine geçilir. Direnç sonucu

- ✓ (-) ise, oral standart tedavi daha yüksek dozda verilir. Hastada iyileşme görülmez ise HSV tanısı doğrulanmalıdır
- ✓ (+) ise, Foscarnet 3 x 40 mg/kg İV, min. 3 hafta, klinik yanıt ve tamamen iyileşmeye göre belirlenir

Uygun sistemik tedavi altında progresyon veya güçlü direnç şüphesi varsa foscarneti geciktirme



İmmünsupresyon azaltılmalıdır



İlaç dirençli HSV tedavisi

- Foscarnet tedavisi,
 - A-HKHN dirençli HSV enfeksiyonu olan 3 hastada %100 klinik yanıt
 - A-HKHN dirençli HSV enfeksiyonu olan 14 hastada %42,9 (6) klinik yanıt
 - Rekürren enfeksiyonlar, foscarnet direnci bildirilmiş
 - İmmünsuprese dirençli HSV enfeksiyonu olan 31 hastada %48 (15) klinik yanıt
 - Yan etki nedeni ile tedavi sonlanım oranı %32 (10)



İlaç dirençli HSV tedavisi

- Foscarnet direnci, yan etkisi ya da intoleransı durumunda
 - Seçenekler kısıtlı, topikal tedaviler tercih edilir
 - Topikal imiquimod, topikal cidofovir
 - Cidofovir



- ✓ HKHN alıcısında HSV ağır ve atipik seyredebilir
- ✓ Profilaksi riski azaltır, ancak tamamen ortadan kaldırmaz
- ✓ Oküler HSV'de erken tanı, görmenin korunması için kritiktir
- ✓ Tedavi, tutulumun türüne göre belirlenmelidir
- ✓ Uygun tedavi altında progresyon varsa veya beklenen sürede iyileşme yoksa;
 - ✓ Doz–emilim, alternatif tanılar ve antiviral direnç birlikte değerlendirilmelidir



Teşekkürler