

HIV/VZV AŞILARI

Volkan KORTEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL
korten@tnn.net

ÖZET

Yirmibeş yılı aşkın yoğun araştırmalara rağmen humoral ve hücrel bağışıklık sağlamayı amaçlayan öncül HIV-1 aşıları pek de başarılı olamamıştır. Rgp120 protein, adenovirus ve poxvirus vektörleri gibi çok sayıda aşı yaklaşımları denenmiştir. İki Faz III çalışmada rgp120 aşıları HIV-1 enfeksiyonunu önlemede başarısız olmuştur. Bir Faz IIb çalışması olan STEP'de rAd5 vektör bazlı aşı da etkinlik gösterememiş, hatta daha önceden adenovirus5 immunitesi olanlarda HIV-1 geçişinde artış tespit edilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise bir canarypox vektör aşısı olan (ALVAC-HIV [vCP1521])'i takiben verilen iki rekombinant glikoprotein120 subunit aşı uygulaması % 31.2 aşı etkinliği göstermesine rağmen HIV enfeksiyonu gelişenlerde viral yük ve CD4 sayısında olumlu bir etki yaratmamıştır. Etkili bir aşı arayışı daha fazla temel araştırma ve yeni aşı yöntemlerine ihtiyaç duymaktadır.

Zona sıklığı, şiddeti ve post herpetik nöralji yaşla artmaktadır ve VZV'a karşı hücrel immunitenin giderek azalması ile ilişkilidir. Zona önleme çalışması, 60 yaş ve üstü 38,546 hastada canlı, zayıflatılmış Oka/Merck VZV aşısı ile yapılmış randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmadır. Aşı Herpes zosterle bağlı hastalık yükünü % 61.1, post herpetik nöraljiyi % 66.5, zona görülme sıklığını ise % 51.3 azaltmıştır. Aşı en sık görülen hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları dışında iyi tolere edilmiştir.

Anahtar sözcükler: aşılar, Herpes zoster aşısı, HIV, viral vektörler

SUMMARY

HIV/VZV Vaccines

Prototype HIV-1 vaccine candidates aimed at eliciting humoral and cellular immune responses were not very successful despite more than 25 years of intensive research in this field. Multiple vaccine approaches have been evaluated, including rgp120 protein vaccines, adenovirus vectors, and poxvirus vectors. Two phase III studies of rgp120 vaccines failed to demonstrate efficacy against HIV-1 infection. A phase IIb study of an rAd5 vector-based vaccine failed to demonstrate efficacy and suggested an increased risk for HIV-1 acquisition in subjects with preexisting Ad5 immunity in STEP trial. A recent study with a recombinant canarypox vector vaccine (ALVAC-HIV [vCP1521]) plus two booster injections of a recombinant glycoprotein 120 subunit vaccine (AIDSVAX B/E) showed a vaccine efficacy of 31.2 %, but did not affect the viral load or CD4+ count in subjects with HIV infection. Search for an effective vaccine needs more basic and novel discovery research programs.

The incidence and severity of herpes zoster and postherpetic neuralgia increase with age in association with a progressive decline in cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. Shingles Prevention Study enrolled 38,546 adults 60 years of age or older in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of an investigational live attenuated Oka/Merck VZV vaccine. The vaccine reduced the burden of illness due to herpes zoster by 61.1 percent, reduced the incidence of postherpetic neuralgia by 66.5 percent, and reduced the incidence of Herpes zoster by 51.3 percent. Vaccine tolerability was good, with minor local injection site reactions the most common adverse event.

Keywords: herpes zoster vaccine, HIV, vaccines, viral vectors

HIV/AIDS aşıları

Etkili ve emniyetli bir HIV-1 aşısının geliştirilmesinin AIDS salgınının dünya çapında

kontrolü için en iyi çözüm olacağı tartışma götürmez bir gerçektir. Ancak 25 yıldan daha uzun süredir yapılan çalışmalar pek de başarılı olamamıştır⁽¹⁾. HIV aşısının amacı ya enfeksiyo-

nu önlemek, ya da enfeksiyonu takiben viral yükü azaltmak ve klinik hastalık ilerleyişini yavaşlatmaktır. Uzun süre hastalığı ilerlemeyen kişiler ve viral yükü çok düşük seviyede tutabilen hastalarda kısmi olarak koruyucu hücressel immun cevabın önemli olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾. HIV enfeksiyonu boyunca nötralizan antikorlar oluşmakta, ancak bunlar virüsü temizlemeyi başaramamaktadır. Bu kısmen kaçan mutantların oluşmasına bağlıdır. Etkin bir aşının henüz geliştirilememiş olmasındaki önemli faktörler günümüzde HIV-1'e karşı korunmanın immun mekanizmalarını tam olarak anlayamamış olmamız ve dünya çapında var olan viruslarda görülen çok büyük genetik farklılıktır⁽¹⁾. HIV-1 M grup 9 farklı dal ve çok sayıda dolaşan rekombinant formlar içermektedir. Bu büyük ölçüde hata yapabilen ters transkriptazdan kaynaklanmaktadır. Zarf amino asid dizilimleri aynı dal içinde % 20, dallar arasında % 35'e varan oranlarda değişiklik gösterebilmektedir⁽¹⁾.

Doğal yoldan enfeksiyonu tamamen yenmek söz konusu olmadığından, daha önce diğer etkenlerde başarılı olmuş doğayı taklid eden aşı yaklaşımları HIV için çalışmamaktadır. Aşı geliştirilmesini zorlaştıran diğer faktörler virüsün humoral ve hücressel adaptif immun cevaptan kolaylıkla kaçabilmesi ve latent viral rezervuarların erkenden gelişmesi olarak sayılabilir⁽¹⁾. Günümüze dek kullanılan immunojenler laboratuvarada adapte edilmiş suşlara karşı nötralizan antikorlar oluşmasını sağlasa da, primer izolatlarla karşı geniş bir reaktif antikor bulunmasını sağlamamıştır. Zarf glikoproteini, N-bağlı glikolizasyon içeren bir trimer olup, bu yapı suşlar arasında değişiklik göstermeyen, korunmuş epitopların antikorlar tarafından tanınmasını engelleyen bir kalkan olarak işlev görmektedir. Bu korunmuş epitoplar (kemokin reseptör bağlanma bölgesi gibi) bazan yalnız zarf yapıları CD4'e bağlandığı zaman ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar, çok farklı şekillerde daha etkin zarf immunojenlerinin bulunmasına yönelik olarak sürmektedir. Hücressel immun cevap oluşturmaya hedefleyen T-hücresine dayalı aşılarda insan dışı primat modellerinde kısmi başarı sağlanmış olmasına rağmen belirgin klinik fayda sağlayabilecek bir aşı henüz geliştirilememiştir. Virus çok hızlı bir şekilde latent rezervuarlar oluştur-

duğundan aşıya bağlı T-hücre cevaplarının enfeksiyonun alınmasına yönelik bir koruma sağlaması beklenmemektedir. Elliden fazla aşı adayı 1987'den beri sağlıklı gönüllülerde denenmiş, ama kullanıma yakın bir aşı henüz geliştirilememiştir⁽¹⁾.

I. Geleneksel aşı stratejileri⁽¹⁾

- A. Canlı zayıflatılmış aşılarda: Önemli emniyet sorunları nedeni ile insanlarda kullanımı pek mümkün görülmemektedir.
- B. Ölü tam aşılarda: Farklı suşlara etkili olabilecek geniş spektrumlu reaktif nötralizan antikor ve CD8+ lenfosit cevabı oluşturma kapasiteleri çok sınırlıdır.
- C. Protein subünit aşılarda: Laboratuvara adapte edilmiş HIV-1 suşlarından oluşturulan rekombine proteinler birçok değişik sistemde üretilmiş, ancak bunların doğal olarak oluşan analoglarıyla önemli farklılıklar gösterdiği ortaya çıkmıştır. Zarf glikoproteinleri gp160 ve gp120 çok farklı şekillerde denenmişlerdir. İki aday aşı Faz III çalışmalarda kullanılmıştır^(5,10). İki farklı B dalı izolatından alınan rgp120 içeren AIDSVAX B/B, ve B ve E dalı izolatından türetilen AIDSVAX B/E^(5,10). Üç yılın sonunda bu iki monomerik zarf glikoproteini içeren aşı da yaygın reaksiyon verebilecek nötralizan antikorların oluşmasını sağlayamamış ve HIV-1 enfeksiyonundan korunma yönünde bir delil üretilmemiştir.

II. Yeni aşı stratejileri⁽¹⁾

Plasmid DNA ve canlı rekombinant vektörler gibi yeni gen aktarım teknolojileri HIV aşısı geliştirmede kullanılan yeni yöntemler arasındadır^(1,6). DNA aşılarda kodlanan antijene karşı hem humoral, hem de hücressel cevaplar oluşturmaktadır. Plasmid DNA aşılarda ümit vaat etse de, yüksek dozlarda çok sayıda enjeksiyon gerektirmektedir. Birçok araştırma da DNA aşılarda için adjuvanlar geliştirmeye ve in-vivo elektroporasyon gibi gelişmiş aktarım teknolojilerine odaklanmıştır. En sık çalışılan rekombinant vektörler, zayıflatılmış veya çoğalma özelliği olmayan adenovirüsler ve poxvirüsler olmuştur. Birçok yeni vektör de bu amaçla değerlendirilmektedir.

Yeni yöntemlerin denendiği iki aşı adayı

ile Faz IIb ve Faz III çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

A. Rekombinant Adenovirus5 (rAd5) aşıları⁽¹⁾: Bu yöntemi kullanan klinik öncesi çalışmalar önce SIV Gag yapan rAd5 vektörünün rhesus maymunlarına verilmesi ve korunmanın kimerik simian-insan immün yetmezlik virusu (SHIV 89.6P) ile test edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım SHIV viral yüklerinde önemli azalmaya yol açsa da, SIVmac239 veriminden sonra bu virusun viral yük seviyesinde bir düşüş gözlenmemiştir. Çalışmalar SIV denemesinin SHIV denemesinden daha zorlu olduğunu göstermiştir. Yine hayvan modellerinde DNA aşısı ile başlayıp, rAd5 SIV Gag ile rapel yapılan çalışmalar MHC Klas I molekülü Mamu-A*1 pozitif rhesus maymunlarında kısmi başarı sağlasa da, Mamu-A*1 negatif olanlarda viral yük seviyesinde bir düşüş sağlamamıştır.

Klinik çalışmalar: Merck'in HIV-1 B dalının *gag*, *pol* ve *nef* genlerini eksprese eden rAd5 aşı adayı iki Faz IIb 'kavramın test edilmesi' çalışmasında kullanılmıştır. Klinik öncesi çalışmaların da gösterdiği gibi toplumda daha önce adenovirusa karşı var olan nötralizan antikorlar aşı etkinliğini azaltmaktadır. Toplumda Ad5 spesifik antikorlar ABD ve Batı Avrupa'da % 30-40, Sahra-altı Afrika'da ise % 80-90 oranında tespit edilmiştir⁽¹⁾.

STEP (HVTN 502) Amerika, Karayipler ve Avustralya'da, Phambili (HVTN 503) ise Güney Afrika'da gerçekleştirilmiştir^(1,2,6). Bu çalışmalarda aşı 0, 1 ve 6. aylarda uygulanmıştır. STEP çalışması, ilk planlanan ara analizde sonuca ulaşamayacağını anlaşılmaması üzerine Eylül 2007'de erken sonlandırılmıştır⁽²⁾. Bunun ötesinde daha önceden Ad5 nötralizan antikor taşıyan kişilerde, özellikle de sünnetsiz olanlarda, aşı ile daha fazla HIV-1 enfeksiyonu görülmesi tam bir sürpriz olmuştur⁽²⁾. Bu gözlemin biyolojik temelleri henüz anlaşılamamış olmakla birlikte HIV-1 hedeflerinin artmış olabileceği, opsonize olan vektörlerin farklı bir tropizm veya inflamatuvar cevaba yol açmış olabileceği veya bu antikorların başka faktörleri gizleyen bir işaret olduğu gibi olasılıklar üzerinde durulmaktadır^(1,2). Bu sonuçların alınması üzerine aynı vektörü kullanan Phambili çalışması da sonlandırılmıştır⁽⁶⁾. Toplumda daha seyrek görülen ve hazır antikorların seyrek olduğu yeni adenovirus vektörleri

ile erken çalışmalar sürdürülmektedir.

B. DNA ile başlayıp, poxviruslar (vaccinia, canarypox ve zayıflatılmış vaccinia) ile devam eden aşılama rejimleri: MVA (modifiye vaccinia Ankara) ve NYVAC (canarypox) vektörleri ile denenmektedir⁽¹⁾. Bu vektörlere HIV-1 *env*, *gag*, *pol* ve düzenleyici genlerin değişik kombinasyonları sokulabilmektedir. Her ikisi de devam etmeyen, tek bir siklus içeren enfeksiyona neden olmaktadır. Ancak vaccinia vektörleri immünsuprese kişilerde ve ekzematöz cilt hastalığı olanlarda ciddi hastalığa yol açabilmektedir.

Yakın süre önce canarypox ALVAC vektörü vCP1521 (HIV-1 virusu E dalından gp120, B dalından *gag* ve proteaz) içeren ve 0, 1, 3 ve 6. aylarda uygulanan ve AIDSVAX B/E ile 3. ve 6. ayda rapel yapılan bir aşılama rejimi Tayland'da tamamlanmıştır⁽¹¹⁾. Çalışmaya 18-30 yaş arası 16402 erkek ve kadın kaydedilmiştir. Üç yıllık takip sonunda aşı etkinliği % 26.2 olarak saptanmış, başlangıçta HIV-1 enfeksiyonu olduğu daha sonra anlaşılan 7 kişi çıkarıldığında ise aşı koruyuculuğu % 31.2 olarak belirlenmiştir⁽¹¹⁾. Buna karşılık aşı, enfekte olan kişilerde viremi düzeyini ve CD4 sayılarını etkilememiştir⁽¹¹⁾. Bu çalışmaya kaydedilenlerin çoğunluğunu düşük ve orta riskli kişiler oluşturmaktadır. Aşının erkek erkeğe ilişkide bulunanlar ve damar içi ilaç bağımlıları gibi yüksek riskli gruplarda etkinliğini sürdürüp sürdüremeyeceği bilinmemektedir. Aşı en fazla korumayı ilk yıl içinde yapmıştır. Bu çalışma orta düzeyde bir koruyuculuk ortaya çıkarmasına rağmen sonuçlar halk sağlığı yönünden belirgin bir fark yaratacak düzeyde bulunmamıştır.

Günümüze dek alınan sonuçlar, virusa karşı etkin bir aşı geliştirilebilmesi için temel araştırmalara daha fazla yönelmesi ve sıra dışı yaklaşımlar geliştirilmesini işaret etmektedir^(1,6). Bu arada nadir adenoviruslar, daha geniş reaktif nötralizan antikorlar oluşturabilecek gelişmiş zarf immunojenleri, mukozal bağışıklığa yönelik çalışmalar ve doğal immün sistem araştırmaları yoğun şekilde devam etmektedir^(1,6). Daha geliştirilmiş T-hücre temelli ve antikor temelli aşı stratejilerinin paralel sürdürülmesi de gerekli görülmektedir.

VZV aşıları

Su çiçeği (varicella) aşısı, bu hastalıktan oluşan komplikasyonların ve toplumdaki hastalık yükünün azaltılması için etkin bir önlem şeklidir⁽⁸⁾. Aşı öncesi ABD’de yılda 4 milyon olgu gözlemlendiği ve bunların % 90’dan fazlasının çocuklar olduğu bilinmektedir⁽³⁾. Yine yılda yaklaşık 11,000 hastaneye yatış ve 20 yaş altında yıllık 100-150 ölüm rapor edilmiştir⁽³⁾. Su çiçeği aşısı olarak dünyada tek antijenli Varivax ve MMR ile kombine MMRV aşısı bulunmakta, ileri yaşlarda zona zosteri önlemek için de Zostavax kullanılmaktadır. Bu aşılarda canlı, zayıflatılmış VZV Oka suşu bulunmaktadır. Bu suş 1970’lerde Japonya’da sağlıklı bir çocuğun veziküler sıvısından elde edildikten sonra değişik hücrelerde seri pasajlar yapılarak zayıflatılmış bir virustur. Tek doz olarak 1995’de ABD’de 12 ay ve üstü çocuklarda onay almıştır⁽³⁾. Oka/Merck aşısı 0.5 ml dozda 1350 plak oluşturan ünite virus içerir, 2005 yılında da karma aşı MMRV olarak da lisanslanmıştır. Bir doz aşı 12 ay - 12 yaş arasında uygulandığında su çiçeğini önlemede % 85 civarında bir etkinlik sağlamıştır⁽³⁾. Ancak aşı immunitesi azaldığında araya giren (breakthrough) su çiçeği olguları, hatta salgınlar görülebilmektedir, ancak bunlar daha hafif olgulardır. Aşı, ciddi olguları önlemede ise % 95’in üstünde etkili bulunmuştur. Aşının ABD’de 1995’den sonra etkin uygulanması ile olgu görülme sıklığı, hastaneye yatış ve ölümlerde belirgin azalmalar tespit edilmiştir. Ancak başlangıçta zayıf immunojen kullanılması ve aşı sonrası yıllar içinde immunitenin azalması nedeni ile araya giren infeksiyonlar ve salgınlar görülmesi üzerine Haziran 2006’da iki doz uygulamasına geçilmiştir⁽³⁾. Aşının 12-15 aylık iken ve 4-6 yaşlarda 2 doz uygulanması önerilmektedir⁽³⁾. Bu şekilde uygulama tek dozla yeterli korunmayan % 15-20 çocukta korunmayı arttırmakta ve araya giren hastalık riskini 3.3 kat azaltmaktadır. İkinci doz için en uygun zaman okul öncesi olmasına rağmen 2. doz 3 ay aradan sonra herhangi bir zamanda da yapılabilir⁽³⁾. Bağışıklığı olmayan daha ileri yaştaki çocuk ve adolesanlar da 2 doz aşı olmalıdırlar, daha önce tek doz alanlara ise 2. doz yapılmalıdır⁽³⁾. Bağışık olmayan sağlık çalışanları, gebelikteki risk nede-

ni ile gebelik öncesi kadınlar da aşılanmalıdırlar⁽³⁾. Başlangıçta varolan aşı ile ilgili yan etki tereddütleri artık önemini yitirmiştir. Aşıdan sonra az sayıda hafif lezyon görülebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde dissemine olgular, ikincil bulaş, toplumda beklenenden pek de farklı olmayan nörolojik komplikasyonlar çok nadir olarak bildirilmiştir. Aşıya bağlı su çiçeğinin azalması ile daha önce su çiçeği geçiren kişilerde, dış temas azlığı nedeni ile Herpes zoster olgularının seyrinin değişmesi söz konusudur⁽¹²⁾. Bu konunun daha iyi anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Herpes (zona) zoster, primer varicella infeksiyonundan sonra duyu nöronları içerisinde latent kalan VZV’un, reaktivasyon sonucu duyu gangliyonları, sinirler ve cildi etkilemesi ile oluşan bir hastalıktır⁽⁸⁾. Genellikle tek dermatomu tutan raş sıklıkla nöropatik ağrı ve kaşıntı, allodini gibi rahatsızlıklara neden olur. Bazı hastalarda raş kalıcı cilt değişikliklerine ve postherpetik nöralji (PHN) denilen uzun süren ve hayat kalitesini çok kötü etkileyebilen bir komplikasyona da yol açabilmektedir⁽⁸⁾. Zona zoster olgularının yarısından fazlası ve klinik olarak önemli PHN 60 yaş üstü kişilerde görülmektedir. PHN aylar-yıllar sürebilmekte ve sıklıkla tedaviye yanıt vermemektedir⁽⁸⁾. Zona’nın yaş ilerledikçe artması, yaşa bağlı VZV immunitesinin azalmasına bağlıdır⁽⁸⁾. Burada önemli olan VZV’e özgü hücrel immunitedir. Bir kez zona geçirilenlerde kendi içinde bağışıklama nedeni ile yeniden tekrarlama nadirdir. Erken çalışmalar Oka-VZV aşısının bağışıklığı baskılanmamış yaşlı kişilerde VZV hücrel bağışıklığını arttırdığını ve kemik iliği alıcılarında Herpes zoster sıklık ve şiddetini azalttığını göstermiştir. Bu gözlemler büyük bir zona önleme aşı çalışmasının yapılmasına yol açmıştır⁽⁹⁾.

Zona önleme çalışması 60 yaş ve üstündeki kişilerde yapılmış 1:1 plasebo kontrollü, çift kör, çokmerkezli bir çalışmadır⁽⁹⁾. Randomizasyon 60-69 ve 70 ve üstü yaş gruplarına göre düzeltilmiştir. Bu çalışmada birincil hedef hastalık yükü olarak alınmıştır. Bu değerlendirmede süre ile birlikte ağrı ve rahatsızlık şiddetini gösterebilen bir indeks kullanılmıştır⁽⁴⁾. Bu indeks, 182 gün boyunca, aşının zona sıklığı ile ağrı şiddet ve süresine etkisini ölçebilmektedir⁽⁹⁾. Bu çalışma-

da, önemli PHN olarak, 0-10 ağrı skalasında 3 ve üstü şiddetinde ağrı ve rahatsızlığın raş başlangıcından itibaren 3 aydan fazla sürmesi kabul edilmiştir⁽⁹⁾. Ortaya çıkan raşın değerlendirilebilir zona olgusu kabul edilebilmesi için doğal virüsü, aşı ve HSV'den ayırabilen PCR'lar kullanılmıştır. Olguların çok büyük bir kısmında bu laboratuvar olarak mümkün olmuştur, kalan olgular ise 5 kişilik bir uzman grubu tarafından değerlendirilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmaya ortalama yaşı 69 olan toplam 38,546 kişi katılmıştır. Çalışma sonunda aşının hastalık yükünü % 61.1, PHN görülme sıklığını ise % 66.5 azalttığı tespit edilmiştir⁽⁹⁾. Bir çalışma hedefi olmasa da zona görülme sıklığının da % 51.3 azaldığı gözlenmiştir. Aşı yerinde hafif reaksiyonlar dışında aşı iyi tolere edilmiş ve kendisi zonaya sebep olmamış veya indüklememiştir. Zona önleme çalışmasının bazı çalışma merkezlerinde yapılan immunolojik alt çalışmasında ise, aşı olan grupta veya plasebo grubunda zona geçirenlerde, hastalık başlangıcındaki VZV'a karşı oluşan hücrel immun yanıtın Herpes zoster'e bağlı morbiditeyi azalttığı, buna karşın antikor titrelerinin böyle bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir⁽⁷⁾. Zona başlangıcından 3 hafta sonra bakılan antikor titreleri en yüksek olanlarda ise daha şiddetli zona olduğu görülmüştür. Yine bu çalışma daha ileri yaşlarda hücrel yanıt hafızasının daha düşük olduğunu göstermiştir⁽⁷⁾. Hastalığın kendisi ve aşı, benzer hücrel yanıt oluşturmaktadır. Daha ileri yaşlarda aşya karşı cevabın körelmesinin doz arttırarak veya rapellerle üstesinden gelinip gelinemeyeceği henüz belli değildir ve buna yönelik çalışmalar devam etmektedir. Birçok gelişmiş ülkede aşı maliyet etkin olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barouch DH: Challenges in the development of an HIV-1 vaccine, *Nature* 2008;455(7213):613-9.
2. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A et al: Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial, *Lancet* 2008;372(9653):1881-93.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR* 2007;56(No. RR-4):1-40.
4. Coplan PM, Schmader K, Nikas A et al: Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory, *J Pain* 2004;5(6):344-56.
5. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF, rgp120 HIV Vaccine Study Group: Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection, *J Infect Dis* 2005;191(5):654-65.
6. Girard MP, Bansal GP: HIV/AIDS vaccines: A need for new concepts? *Int Rev Immunol* 2008;27(6):447-71.
7. Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH et al and Veterans Affairs Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators: Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine, *J Infect Dis* 2008;197(6):825-35.
8. Oxman MN: Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence, *J Am Osteopath Assoc* 2009;109(Suppl 2):S13-7.
9. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al and Shingles Prevention Study Group: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults, *N Engl J Med* 2005;352(22):2271-84.
10. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand, *J Infect Dis* 2006;194(12):1661-71.
11. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al: Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand, *N Engl J Med* 2009;361(23):2209-20.
12. Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P: Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(11):954-60.

Eş Zamanlı Oturum 1 sunuları

TÜBERKÜLOZ MİKROBİYOLOJİSİNİN DÜNÜ, BUGÜNÜ, YARINI

Yöneten: **Engin SEBER**

- Tüberkülozun dünü
Engin SEBER
- Günümüzde tüberküloz tanısı/güçlükleri
Orhan Kaya KÖKSALAN
- *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında direncin belirlenmesinde
moleküler yöntemler/son gelişmeler
Rıza DURMAZ